

Vigilancia Farmacológica de la Terapia Combinada Interferon-Ribavirina en Pacientes con Hepatitis C

Migdacelys ARBOLÁEZ *¹, Maykel PÉREZ ¹, Antonio MORÉ ², Merlin ARCE ² & Hugo NODARSE ³

¹ Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara. Subcentro de Ensayos Clínicos. Carretera a Acueducto y Circunvalación, Santa Clara, Cuba.

² Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba.

³ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Ciudad Habana. Cuba

RESUMEN. Con el objetivo de describir y evaluar los efectos adversos relacionados con la administración de la combinación Interferón α -2 β recombinante-Ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C, se revisó el total de historias clínicas de los pacientes que completaron su año de tratamiento, incluidos en un ensayo clínico multicéntrico ejecutado en la provincia de Villa Clara. Se detectaron las reacciones adversas y su grado de intensidad, así como el tratamiento farmacológico indicado. Se aplicó el algoritmo de Karsh y Lasagna para evaluar la relación de causalidad establecida. Se apreció que las reacciones adversas más frecuentes fueron: fiebre (33,6%) y anorexia (16,7%). Todos los efectos indeseables presentados fueron de leve intensidad y estuvieron relacionados con la terapia en estudio. La fiebre resultó ser la única reacción adversa que recibió tratamiento.

SUMMARY. "Pharmacological Surveillance of the Therapy Combined Interferon-Ribavirina in Patients With Hepatitis C". With the objective to describe and to evaluate the adverse effects related to the administration of the combination INF α -2 β recombinat-Ribavirina in the hepatitis C disease; was revised the total of medical histories of the patients that completed one year of treatment, included in a clinical trial executed in Villa Clara, Cuba. The main adverse reactions and its degree of intensity were detected, and the indicated pharmacological treatment was also analyzed. The algorithm of Karsh & Lasagna was applied to evaluate the established relation of causality. The more frequently adverse reactions were: fever (33.6%) and anorexia (16.7%). All the undesirable effects presented were of low intensity and they were related to the therapy in study. The fever was the only one adverse reaction that received treatment.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una infección producida por el virus de la Hepatitis C (VHC), un virus de tipo RNA que tiene gran afinidad por el tejido hepático. Su principal vía de transmisión es la parenteral, aunque también puede transmitirse de una madre infectada al feto; el contacto vía sexual sigue siendo objeto de controversia en la actualidad ¹⁻³. En la mayoría de los casos la enfermedad crónica producida por el VHC cursa de forma silenciosa, aspecto que determina su importancia epidemiológica, avalada por estudios que reportan poca manifestación clínica en la enfermedad crónica, dado por síntomas ines-

pecíficos en estadios avanzados de la misma ²⁻⁴. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la actual epidemia global de hepatitis C es uno de los principales problemas de salud a escala mundial afectando a cerca de 170 millones de personas en todo el mundo ². En Cuba a partir de 1995 se comenzó a realizar la pesquisa para la determinación de anticuerpos contra el virus de hepatitis C en grupos especiales. Así en el período enero-septiembre de 1995 en 349.347 donaciones de sangre investigadas en el país resultaron positivas 2.865 (índice de positividad del 0,8%) ¹.

En la actualidad existen varias posibilidades

PALABRAS CLAVE: Ensayos clínicos, Hepatitis C, Reacciones Adversas.

KEY WORDS: Adverse Reactions, Clinical trials, Hepatitis C.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: migdalex02@yahoo.es

para tratar la hepatitis C. El tratamiento farmacológico más eficaz consiste en la combinación de un fármaco antiviral denominado rivabirina con el interferón alfa, que se administra por vía subcutánea una vez a la semana durante 48 semanas⁵⁻⁸.

En Cuba, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) ejecuta actualmente un ensayo clínico fase IV, donde se utiliza el interferón alfa 2 beta recombinante producido por el CIGB y la Rivabirina producida en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CI-DEM), con el objetivo de evaluar la efectividad de esta combinación de fármacos en la lesión hepática crónica producida por el virus de la hepatitis C.

Para el Interferón alfa la literatura refiere alrededor de 10 reacciones adversas como las más frecuentes^{9,10} y para la Ribavirina se describen fundamentalmente reacciones en el sistema hematológico^{11,12}, en tanto que para la terapia combinada también aparecen descritas reacciones adversas¹³.

La detección de reacciones adversas en el período de precomercialización tiene el inconveniente que la población es reducida, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de seres humanos), por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo son más posibles de detectar en las etapas de postcomercialización^{14,15}.

Los estudios de farmacovigilancia postcomercialización o fase IV, constituyen un conjunto de estudios observacionales y de registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de la evaluación clínica¹⁶.

Para evaluar la causalidad de las notificaciones hay que determinar si existe una relación causal con el medicamento en estudio. Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presente en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administra un producto farmacéutico, no necesariamente tiene que tener una relación de causalidad con ese tratamiento¹⁶. Un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto medicinal, pudiendo estar relacionado o no con el producto¹⁶. Sin

embargo la reacción adversa es cualquier *respuesta al producto* nociva e involuntaria que se presenta a cualquier dosis. La frase "*respuesta al producto*" significa que existe al menos una posibilidad razonable de relación causal entre el producto medicinal y el evento adverso, o lo que es lo mismo, que esta relación no puede ser descartada.

El propósito de este trabajo es el de realizar una vigilancia farmacológica en las condiciones de la práctica clínica habitual, con el fin de determinar si este producto es seguro en dichas condiciones. Para ello nos proponemos como objetivo general evaluar los eventos adversos de la terapia combinada Interferón alfa-2b y Ribavirina en pacientes portadores del virus de la Hepatitis C, siendo los objetivos específicos: a) clasificar los eventos adversos según su grado de intensidad, b) analizar la relación de causalidad establecida entre el tratamiento en estudio y los eventos adversos presentados y c) determinar las reacciones adversas más frecuentes durante la terapia y sus tratamientos farmacológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron las historias clínicas correspondientes a todos los pacientes incluidos en el protocolo del ensayo clínico: "*Empleo de la terapia combinada de Interferón alfa 2b recombinante y Ribavirina como tratamiento de la lesión hepática crónica por el virus de la hepatitis C*", durante el período noviembre 2003 a julio 2005 en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de la provincia de Villa Clara, Cuba. Se incluyeron 5 pacientes diagnosticados por biopsia y presencia de ARN viral en suero, todos mayores de 18 y con consentimiento previo a la inclusión. Para el análisis, se recogieron todos los eventos adversos reportadas por los pacientes, los cuales fueron registrados en la historia clínica y posteriormente llevados al Cuaderno de Recogida de Datos (Fig. 1).

Para la clasificación según el grado de intensidad se establecieron tres categorías: a) *leve*, que no requiere tratamiento, b) *moderada*, que requiere tratamiento, pero cede el mismo y c) *grave*, definido como muerte, evento que causa hospitalización, inhabilidad o incapacidad permanente, que pone en peligro la vida del paciente, cáncer, anomalía congénita y otros riesgos significativos¹⁸.

Una vez identificado el evento adverso, se procedió a establecer la relación de causalidad entre el evento adverso producido y la terapia

to en que se administró el fármaco objeto de estudio y sigue una respuesta conocida a la droga en ensayo y no existe una explicación razonable de que sea producida por otros factores tales como el estado clínico del sujeto/paciente, intervenciones terapéuticas o otras drogas concomitantes administradas; (4) *muy probable*, el evento sigue una secuencia razonable temporal desde el momento en que se administró el fármaco objeto de estudio y sigue una respuesta conocida a la droga en ensayo; no existe una explicación razonable de que sea producida por otros factores tales como el estado clínico del sujeto/paciente, intervenciones terapéuticas o otras drogas concomitantes administradas; ocurre inmediatamente después de la administración de la droga en estudio, o desaparece cuando se detiene su administración, o reaparece cuando se reinicia la exposición de ella, o produce una reacción positiva en el sitio de aplicación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron estudiados 5 pacientes, que constituyeron la totalidad de incluidos por la provincia en el estudio. Los reportes de eventos adversos más frecuente fueron: fiebre (33.3%), notificada 8 veces y anorexia (16,7%), la cual se reportó 4 veces (Tabla1).

La literatura reporta a la fiebre como la reacción adversa más frecuente en los pacientes tratados con interferón ^{9,10} y la anorexia es una reacción que puede ser producida tanto por el interferón como por la ribavirina ⁹⁻¹². Otras reacciones presentadas fueron: náuseas, vómitos,

dolor en hipogastrio, depresión y anemia con reducción de los niveles de hemoglobina de hasta 3 g/dL. Al realizar el análisis de estas reacciones adversas y contrastarlo con lo que reporta la literatura encontramos que las mismas están reportadas para el tratamiento con interferón alfa ^{9,10} y algunas como las náuseas, el vómito y la anemia están reportadas también como reacciones a la ribavirina ^{11,12}.

Los principales efectos adversos en el tratamiento con ribavirina se describen en el sistema hematológico, siendo el más común la anemia, aunque también pueden presentarse reacciones gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal ¹¹⁻¹³.

Para el caso de la terapia combinada se reportan reacciones adversas tales como náuseas y anemia. En este esquema de tratamiento es más común encontrar reportes de anemia que en los casos de monoterapia con ribavirina ¹³.

Todas las reacciones adversas presentadas fueron de intensidad leve y no requirieron tratamiento farmacológico, esto concuerda con lo reportado por la literatura, donde se plantea que los efectos indeseables a cada fármaco suelen ser de carácter leve o moderado ^{11,12,19}.

El mayor número de eventos adversos se relacionó con la terapia en estudio, clasificándose como probables el 62,5% de ellos y muy probables el 33,3%, solamente un evento adverso no estuvo relacionado con la terapia aplicada (4,2%). El empleo de algoritmos para establecer una relación de causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición de un acontecimiento clínico no sólo tiene importancia para

Tipo de E.A	Clasificación E.A			
	Frecuencia de Aparición		Grado de Intensidad	Relación de Causalidad
	N°	%		
Fiebre	8	33,3	1	4
Anorexia	4	16,7	1	3
Náuseas	3	12,5	1	3
Sudoración	2	8,3	1	3
Reducción niveles de Hb	2	8,3	1	3
Dolor en hipogastrio	2	8,3	1	3
Dolor hipocondrio derecho	1	4,2	1	0
Depresión	1	4,2	1	3
Vómito	1	4,2	1	3

Tabla 1. Eventos Adversos de la terapia combinada Interferón alfa-2b y Ribavirina en el tratamiento de la Hepatitis C. Fuente: Cuaderno de Recogida de Datos. Grado de intensidad: (1) leve, (2) moderado, (3) grave. Relación de causalidad: (0) no relacionados, (1) improbable, (2) posible, (3), probable, (4) muy probable.

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 futuros tratamientos ¹⁷. De forma general se pudo apreciar que las reacciones adversas más frecuentes fueron: fiebre y anorexia, en su mayoría clasificadas como eventos adversos leves, que no requirieron tratamiento farmacológico y presentaron una relación causal con la administración de la terapia en estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martínez, J.F., A. Pérez & M.C. Montalvo (2005) *Rev. Panam. Infectol.* 7: 8-14.
- González, R., A. Soza, V. Hernández & R.M. Pérez (2005) *Ann. Hepatol.* 4: 127-30.
- Dusheiko, G. & J. Main (1996) *J. Hepatol.* 25: 591-8.
- Di Bisceglie Adrian. M. (1998) *The Lancet* 351: 351-5.
- Lindasay Karen. L. (1997) *Hepatology* 26 supp 1: 71-7.
- Galban E.A. (2000) *Gen.* 54: 169-89.
- Di Bisceglie A., M. Shindo & T.L. Fong (1992) *Hepatology* 16: 649-54.
- Hutchison J.M., C. Stuar & M.D. Gordon (1998) *N. Eng. J. Med.* 339: 1485-92.
- Brito Pascual, I., B.Y. Betancourt Rodríguez & C. Valenzuela Silva (2005) *Rev. Cubana Farm.* 39: 18-21.
- Betancourt, B.Y., C. Valenzuela & P. López Saura (2001) *Biotecnología Aplicada* 18 (número especial): E87.
- Patterson, J.L. & R. Fernández Larsson (1990) *Rev. Infect. Dis.* 12: 1139-46.
- Reichard ,O., J. Andersson & O. Weiland (1998) *The Lancet* 337: 1058-61.
- Dusheiko, G. & J. Main (1996) *J. Hepatol.* 25: 591-8.
- Baksaas, G.R. & P.K.M. Lunde (1993) "General background", en: "Utilization studies methods and uses" (M.NG. Dukes, ed.), OMS, Copenhague-Barcelona, págs 5-22.
- Laporte, J.R. & G. Tognoni (1996) "Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia", en "Principios de la epidemiología del medicamento" (J.R. Laporte & G. Tognini, eds.), Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona, págs 1-24.
- Morón Rodríguez J.F. & Levy Rodríguez M. (2001) "Farmacología General", Ed. Ciencias Médicas, Cuba, págs 147-54.
- Laporte, J.R. & G. Tognoni (1996) "Utilización de algoritmos y de tablas de decisión para establecer una relación de causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición de un acontecimiento clínico adverso", en "Principios de la epidemiología del medicamento" (J.R. Laporte & G. Tognini, eds.). Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona.
- Rodríguez Betancourt, J.L , J.L. García Vigil, C. Giral Barnés, D. Hernández Santillán & L. Jasso Gutiérrez (2004) *Rev. Med. IMSS* 42: 419-23
- OPS (2000) *Rev. Panam. Salud Pública* 7: 411-14