

Tolerancia al interferón beta-1b en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente después de más de un año de tratamiento

I.G. Gurtubay¹, G. Morales¹, J. Gállego², E. Martín^{1,3}, E. Maraví⁴.

RESUMEN

Introducción. El interferón beta-1b modifica la historia natural de las formas remitentes-recurrentes de esclerosis múltiple. Se analizó su eficacia, tolerancia y efectos adversos en pacientes que llevan más de un año de tratamiento.

Material y métodos. Se estudiaron 16 pacientes (10 mujeres, 6 hombres) con edades entre 19 y 51 años, escala de discapacidad (EDSS) $2,61 \pm 1,07$ y una tasa anual de brotes antes del tratamiento de $1,65 \pm 0,25$, que recibieron 4MUI/48h/sc de interferón beta-1b x 15 días, continuando después con 8MUI/48h/sc. Se asociaron corticoides en cuatro casos. Se realizaron controles bioquímicos y evaluaciones neurológicas seriadas así como vigilancia de efectos secundarios clínicos y analíticos.

Resultados. La tasa anual de brotes fue de $0,68 \pm 0,29$. Entre los efectos adversos más frecuentes destacaron el síndrome pseudogripal (87%), con duración media de $10,46 \pm 1,4$ semanas, bien tolerado con paracetamol. Las reacciones locales (87%), fueron leves y no relacionadas con la zona de inyección. Los pacientes experimentaron sensación de fatiga tras la inyección en el 50% de los casos, aunque sólo en uno alcanzó una intensidad moderada. Se objetivaron alteraciones analíticas en el 43,7%, siempre dentro de los márgenes de grado 1 de la escala de toxicidad clínica. En un paciente se registró un cuadro depresivo agudo, durante el cual se interrumpió el tratamiento, reiniciándose después a la mitad la dosis de mantenimiento.

Conclusiones. En nuestra serie, al igual que en otros estudios, el síndrome pseudogripal y las reacciones locales son los efectos secundarios más frecuentes. Ambas complicaciones son leves, de breve duración y bien toleradas por los pacientes.

Palabras clave: Efectos adversos. Esclerosis múltiple. Interferón beta. Tolerancia.

ABSTRACT

Introduction. Interferon beta-1b modifies the natural history of the remittent recurrent forms of multiple sclerosis. An analysis was made of its efficiency, tolerance and adverse effects on patients with over one year of treatment.

Material and methods. 16 patients were studied (10 women, 6 men) with ages between 19 and 51 years, incapacity scale (EDSS) $2,61 \pm 1,07$ and an annual rate of outbreaks before treatment of $1,65 \pm 0,25$, who received 4 MUI/48h/sc of interferon beta-1b x 15 days, afterwards continuing with 8 MUI/48h/sc. Corticoids were associated in four cases. Biochemical controls and mass neurological evaluations were carried out as well as a watch being kept for clinical and analytical secondary effects.

Results. The annual rate for outbreaks was $0,68 \pm 0,29$. Amongst the most frequent adverse effects the pseudoflu syndrome was notable (87%), with an average duration of $10,46 \pm 1,4$ weeks, well tolerated with paracetamol. The local reactions (87%) were light and not related to the zone of injection. The patients experienced a sensation of fatigue following the injection in 50% of the cases, although in only one case did this reach a moderate intensity. Analytical alterations were found to be 43.7%, always within the margins of grade 1 of the clinical toxicity scale. With one patient developed an acute depressive syndrome, during which treatment was interrupted, later restarted at half the maintenance dosage.

Conclusions. In our series, just as in other studies, pseudoflu syndrome and local reactions were the most frequent secondary effects. Both complications are light, of brief duration and well tolerated by the patients.

Key words: Adverse effects. Multiple sclerosis. Interferon beta. Tolerance.

ANALES Sis San Navarra 1998; 21 (1): 15-19.

1. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Virgen del Camino.
2. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra.
3. Neurología. Clínica San Miguel.
4. Neurología. Hospital Virgen del Camino.

Aceptado para su publicación el 19 de noviembre de 1997.

Correspondencia

Dr. I.G. Gurtubay
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Virgen del Camino
C/ Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
Tfno: (948) 429475
Fax: (948) 420515

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta de forma específica al sistema nervioso central (SNC). Esta enfermedad es la causa más común de discapacidad neurológica crónica en adultos jóvenes. La naturaleza aleatoria de las lesiones de la EM se expresa en una amplia variedad de características clínicas. Su curso es impredecible, pudiendo sufrir ataques recurrentes con déficits funcionales progresivos, en la forma de EM crónica progresiva (EMCC), o por el contrario, remitir hasta situaciones funcionales similares a la basal en la forma de EM remitente recurrente (EMRR). La causa de la EM es desconocida aunque evidencias inmunológicas, genéticas y epidemiológicas, sugieren que hay una respuesta inmune indirecta a uno o más antígenos de la mielina, capaz de producir la lesión del tejido.

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas de origen natural cuyo uso como agentes potencialmente modificadores de la enfermedad se basa en sus propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras, su limitada toxicidad en uso clínico y la observación de que en células aisladas de pacientes con EM hay una deficiencia de algunos tipos de IFN. La obtención del IFN beta-1b por ingeniería genética, con pequeñas diferencias respecto al IFN beta natural, permite mejorar la estabilidad de la molécula, así como su producción en grandes cantidades¹.

La eficacia del IFN beta en los pacientes con EM remitente recurrente se evaluó en 1993, en un estudio cuyas conclusiones fueron que la administración de 8 MUI de IFN beta-1b a días alternos por vía subcutánea disminuía la tasa de brotes de la enfermedad, así como la severidad de los mismos, con reducción en la formación y crecimiento de las lesiones en resonancia magnética (RM) craneal, aunque no producía mejoría en la puntuación de la escala de discapacidad EDSS², y finalizaba afirmando que el IFN beta-1b era el único tratamiento, probado en ensayo clínico controlado, capaz de modificar sustancialmente la historia natural de la EM^{3,5}. A todo lo anterior se añadía una buena tole-

rancia del tratamiento por parte de los pacientes, con un perfil de seguridad uniforme y relativamente pocos efectos colaterales. De ellos destacaban por su gran frecuencia respecto a los demás, las reacciones locales en el lugar de la inyección, habitualmente por insuficiente asepsia durante la autoinyección, y el síndrome pseudogripal, que aparecía en las primeras semanas del tratamiento y que se trataba de mitigar recomendando al paciente la ingesta de paracetamol de 2 a 3 horas antes de la inyección. Con menor frecuencia aparecían alteraciones hepáticas, leucopenia, depresión, diarrea, etc. La aparición de algunos de estos efectos adversos así como las reacciones alérgicas o el embarazo, puede ser indicación de retirada temporal o definitiva de esta medicación⁴.

Su utilización en la Comunidad Foral de Navarra, se inició en Octubre de 1995, siguiendo las recomendaciones y criterios propuestos por la Academia Americana de Neurología⁶ y por el Ministerio de Sanidad y Consumo⁷, y desde 1996 según el protocolo del Servicio Navarro de Salud⁸. Nuestro estudio pretende evaluar la tolerancia a este nuevo fármaco y ver la incidencia de efectos adversos en aquellos pacientes que lleven más de un año en tratamiento con el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron la totalidad de pacientes en tratamiento con IFN beta-1b de los siguientes centros: Hospital Virgen del Camino, Hospital de Navarra, Clínica San Miguel, de Pamplona, y el Hospital Reina Sofía de Tudela.

Hasta Julio de 1997, se encontraron 27 pacientes en tratamiento con IFN beta-1b, de los cuales 16 lo están desde hace más de un año, con una media de $17 \pm 3,83$ meses. Se trata de 10 mujeres y 6 hombres, con una edad media de $33,3 \pm 8,6$ (rango 19-51) años y una EDSS $2,61 \pm 1,07$. La media de brotes/año antes del tratamiento era de $1,65 \pm 0,25$ (rango 0,31-4,72).

Dado que la administración del IFN beta-1b se efectúa en días alternos mediante una inyección subcutánea y que los pacientes deben reconstituir la solución e

inyectársela ellos mismos, se les proporcionó un manual y una cinta de vídeo con instrucciones detalladas sobre la técnica de autoinyección, consejos prácticos para evitar y mitigar las reacciones adversas, así como supervisión médica durante la primera semana, todo ello encaminado a conseguir una buena técnica de autoinyección y autosuficiencia en cuanto a la administración del fármaco. Al paciente también se le proporcionó un diario donde anotar el calendario de inyecciones, así como las dificultades y reacciones que sufría tras las mismas.

Todos recibieron 4MUI/48h durante los primeros 15 días, y luego 8MUI/48h por vía subcutánea de manera indefinida. En cuatro casos, al inicio del tratamiento, se asociaban corticoides, dado que se hallaban en pauta de retirada descendente de los mismos tras haber sido tratados a dosis altas por un brote de su enfermedad.

Este tratamiento exige llevar un control de seguridad del fármaco, por lo que se realizó a los pacientes una analítica basal y controles bioquímicos (tras el inicio del tratamiento, a los 3, 6, 9 y 12 meses, y después cada 6 meses), en los que se valoró la función medular: hemograma (hematíes, Hb, Hcto), leucocitos, recuento diferencial, plaquetas; la función hepática: transaminasas y bilirrubina total; la función renal: creatinina y urea; la función tiroidea: T₄ y TSH; junto con evaluaciones neurológicas y vigilancia de efectos secundarios clínicos y analíticos⁷.

Se estudió la aparición y duración de efectos adversos y los fármacos utilizados para mitigarlos, así como la evolución de la enfermedad en ese tiempo y la opinión subjetiva del paciente de todo ello.

RESULTADOS

La media de brotes durante el primer año de tratamiento fue de $0,68 \pm 0,29$, de los cuales, sólo uno apareció durante el primer mes de tratamiento.

El síndrome pseudogripal se manifestó en 14 pacientes (87,5%), con una duración media de $10,46 \pm 1,4$ semanas. Dos de ellos no precisaron de AINEs para mitigarlo. En dos casos persistía después de cada inyec-

ción tras 12 y 18 meses de tratamiento respectivamente.

Catorce pacientes (87,5%) presentaron reacciones locales (enrojecimiento, contusión y dolor), comúnmente relacionados con la técnica de autoinyección. En dos casos el eritema persistía tras 12 y 17 meses de tratamiento respectivamente, mientras que en el resto sólo aparecieron de manera ocasional. No hubo casos de infecciones, atrofia y/o necrosis.

Ocho casos (50%) experimentaron sensación de fatiga tras las inyecciones, aunque sólo en uno de ellos fue de intensidad moderada.

Se objetivaron alteraciones analíticas en siete pacientes (43,7%), entre las que cabe destacar una discreta leucopenia y fluctuaciones en los niveles de transaminasas hepáticas. En un caso los niveles de hormonas tiroideas se elevaron hasta niveles más altos de la normalidad.

La cefalea como síntoma aislado se registró en cinco pacientes sin tener relación con el síndrome pseudogripal.

En cuanto a otros efectos adversos más infrecuentes, se registró un caso de depresión grave.

La valoración subjetiva por parte de los pacientes, en una escala del 1 al 5, en cuanto a tolerancia individual al tratamiento fue de 4,5 (rango 3-5).

DISCUSIÓN

Aunque se ha descrito una posible exacerbación de la enfermedad durante el primer mes de tratamiento^{4,9}, sólo uno de los pacientes presentó un brote en ese período que fue tratado con corticoides a altas dosis remitiendo completamente.

El síndrome pseudogripal, consistente en fiebre, mialgias, dolor de cabeza y malestar general, al igual que en otras series¹⁰⁻¹², es uno de los efectos adversos más frecuentes (87,5%). En todos los casos, incluyendo los dos en los que persistió tras cada inyección, fue de intensidad leve, siendo bien tolerado con paracetamol y administrando el IFN a la hora de acostarse, por lo que la aparición de los síntomas ocurría durante el sueño y apenas eran percibidos¹³. En un caso el sín-

drome pseudogripal se limitó únicamente a la aparición de febrícula mientras que en el resto fue más florido. Aunque en un reciente estudio, Lublin¹⁰ afirma que la frecuencia de los síntomas pseudogripales es mayor en las mujeres que en los hombres, sugiriendo una influencia del peso corporal sobre la tolerancia al tratamiento, en nuestros pacientes no hemos encontrado diferencias significativas entre ambos sexos.

Al igual que en otras series^{14,15} las reacciones locales aparecen con mucha frecuencia, describiéndose cinco tipos: enrojecimiento local, contusión y dolor, infección cutánea y subcutánea, atrofia y necrosis. Aunque se ha publicado que las reacciones locales son de menor intensidad cuando se inyecta en la nalga³, nosotros no hemos encontrado relación con la zona de inyección. Catorce de nuestros pacientes (87,5%) presentaron reacciones en forma de enrojecimiento local, de contusión y de dolor. La levedad de estas reacciones está directamente relacionada con la asepsia y una buena técnica de la autoinyección, por lo que es muy importante el adiestramiento en el manejo de los materiales, que se realiza durante los primeros días de tratamiento.

Como en los estudios de Neilley¹³ y de Huber¹¹ la fatiga fue el siguiente efecto adverso en frecuencia. Debido a que la fatiga es una manifestación común en la EM, ésta puede ser una reacción precoz al tratamiento con IFN beta-1b, o estar relacionada al proceso neurológico subyacente a la enfermedad. En nuestros ocho casos, el perfil temporal orienta a que sea una reacción al fármaco, dado que los síntomas se producían tras las inyecciones y disminuían entre ellas, aunque sólo en uno de ellos fue de intensidad moderada y de más de tres horas de duración. La administración nocturna del fármaco hizo que esta reacción fuera bien tolerada.

Las alteraciones analíticas detectadas en los controles periódicos, han estado siempre dentro de los márgenes de grado 1 de la escala de toxicidad clínica⁸, por lo que en ningún caso han obligado a modificar el tratamiento.

Se registró un caso de depresión grave, efecto adverso que puede obligar a la retirada del fármaco^{4,16}. El paciente requirió ingreso, durante el cual se suspendió el IFN beta-1b y tras ceder el cuadro, se reinició su administración pero manteniendo dosis de 4MUI/48h, sin que haya vuelto a recaer. En principio no se puede achacar la aparición de este episodio depresivo a la administración del fármaco, dado que no tuvo una relación temporal clara con el mismo, y que antes de iniciar el tratamiento el paciente ya había tenido varios cuadros similares.

No hemos observado casos de sudoración, aumento de espasticidad, rigidez, náuseas y vómitos, diarreas, insomnio, palpitaciones, artralgias u otros efectos infrecuentes que aparecen en series más amplias¹⁰.

Dos pacientes de nuestro estudio no refirieron efecto adverso alguno, salvo aparición ocasional de eritema en las zonas de inyección, durante los dos primeros meses de tratamiento.

A diferencia de otros estudios¹⁵, no hemos hallado diferencias significativas entre el grupo de pacientes que asociaron corticoides y los que no lo hicieron. Tampoco hemos registrado diferencias en la incidencia y duración de los efectos estudiados entre ambos sexos.

Finalmente destacamos que la opinión de los pacientes sobre aparición, y duración de efectos adversos, así como de la evolución de su enfermedad, ha sido muy positiva, con una valoración media de 4,5 sobre un escala subjetiva del 1 al 5.

Quedan por resolver una serie de problemas, como la administración parenteral del IFN, la adherencia al tratamiento que ello implica, la previsible larga duración del mismo, el hecho de que el IFN no mejore la EDSS, su utilidad en otras formas de EM etc. Aunque no es un tratamiento curativo sino paliativo, es preciso reconocer que con el desarrollo de los inmunomoduladores se inicia un camino de esperanza para mejorar la calidad de vida de unos pacientes que hasta ahora no podían hacer más que esperar la caprichosa evolución de su enfermedad, y mitigarla si era posible con los tratamientos convencionales.

De las observaciones derivadas del presente trabajo se puede concluir que: el síndrome pseudogripal y las reacciones locales en el lugar de la inyección son los efectos secundarios más frecuentes en enfermos con EMRR en tratamiento con IFN beta-1b. Estas complicaciones son leves, de breve duración, muy bien toleradas y más frecuentes en los primeros meses de tratamiento.

Agradecimientos: A los neurólogos del Servicio Navarro de Salud: T. Ayuso, M. Bujanda, G. Delgado, F. Lacruz.

BIBLIOGRAFÍA

1. KNOBLER RL, GREENSTEIN JI, JOHNSON KP, LUBLIN FD, PANITCH HS, CONWAY K et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13: 333-340.
2. KURTZKE JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
3. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
4. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
5. PATY DW, LI DKB. UBC MS/MRI Study Group, and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
6. Report of the Quality Subcommittee of The American Academy of Neurology. Practice advisory on selection of patients with multiple sclerosis for treatment with Betaseron. *Neurology* 1994; 44: 1537-1540.
7. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Criterios para la utilización del IFNB en la EM en su fase remitente/recurrente. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 14/5/1995.
8. Protocolo para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante y remitente en pacientes del Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea. 1996.
9. RUDGE P, MILLER D, CRIMLISK H, THORPE J. Does interferon beta cause initial exacerbation of multiple sclerosis?. *Lancet* 1995; 345: 580.
10. LUBLIN FD, WHITAKER JN, EIDELMANN BH, MILLER AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta 1-b for multiple sclerosis: Report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18.
11. HUBER S, SPYCHER M, LECHNER SCOTT J, BELLAICHE Y, STECK AJ, KAPPOS L. Multiple sclerosis: therapy with recombinant beta-1b interferon: initial results with 30 multiple sclerosis patients in northwest Switzerland. *Schweiz-Med-Wochenschr* 1996; 126: 1475-1481.
12. LOGAN CLUBB L, STACY M. An open-labelled assessment of adverse effects associated with interferon 1-beta in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1995; 27: 344-347.
13. NEILLEY LK, GOODIN DS, GOODKIN DE, HAUSER SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 1996; 46: 552-554.
14. MARTÍN C, ARROYO R, CASTRO M, PARDO J, RAMÍREZ C, VARELA E. Interferon Beta 1b. Tolerancia en los tres primeros meses de tratamiento e implicaciones terapéuticas. *Neurología* 1996; 11: 430.
15. IÑIGUEZ C, LARRODE P, LÓPEZ DEL VAL J, MAURI JA, MORALES F. Tratamiento con interferón: resultados del primer año. *Rev Neurol* 1997; 25: 603.
16. RICHMOND CA. Betaseron (Interferon beta-1b) Package Insert. Berlex Laboratories, July 1993.