



Volumen 2, Número 5, Febrero 2005

Resúmenes SIIC

● ANALISIS ECONOMICO DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EN RINOSINUSITIS AGUDA

Lausanne, Suiza.

Las incertidumbres en relación con el diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis aguda son múltiples y aún se requiere mayor investigación. Indudablemente, el tratamiento antibiótico no parece indicado en todos los enfermos, pero por el momento no existen criterios para establecer con precisión la mejor estrategia desde el punto de vista de costo y eficacia.

Pharmacoeconomics 22(13):829-837, 2004

Autores:

Wasserfallen JB, Livio F y Zanetti G

Institución/es participante/s en la investigación:

Health Technology Assessment Unit, University Hospital, Lausanne, Suiza

Título original:

[Acute Rhinosinusitis: A Pharmacoeconomic Review of Antibacterial Use]

Título en castellano:

Rinosinusitis Aguda. Revisión Farmacoeconómica del Uso de Antibacterianos

La rinosinusitis aguda (RA) es una enfermedad común en niños y adultos. Su diagnóstico es difícil porque no existen parámetros clínicos específicos y no se dispone de procedimientos diagnósticos simples y confiables. En general, la RA ocurre más frecuentemente en el contexto de infecciones virales con o sin infección bacteriana agregada. Los distintos cursos clínicos posibles se asocian con diferente riesgo de complicaciones y distinta necesidad de tratamiento. La posibilidad de remisión espontánea hace que la terapia antibacteriana sea muchas veces innecesaria, fundamentalmente en el caso de patología viral no complicada. Sin embargo, a menudo el enfermo demanda "mejoría inmediata", fenómeno que él suele asociar con el tratamiento con antibióticos. Aunque el uso innecesario de antimicrobianos conlleva un riesgo bajo de efectos adversos, se acompaña de consecuencias epidemiológicas sustanciales. La literatura en relación con RA es abundante pero la calidad de los trabajos al respecto no es satisfactoria, señalan los autores. Si bien existen recomendaciones de tratamiento, rara vez son atendidas por los profesionales. Debido al uso frecuente de antibióticos, es importante conocer las consecuencias económicas y financieras de la prescripción indiscriminada de tales agentes en RA. Esta revisión analiza aspectos concernientes en este sentido.

Métodos

La búsqueda literaria se realizó por Medline desde 1989 hasta 2002; se identificaron artículos publicados en inglés, francés y alemán. También se efectuó una revisión completa de la *Cochrane Library* y de artículos publicados en *Adis International Ltd*. Se excluyeron artículos de pacientes

con sinusitis crónica, sinusitis micótica, sinusitis en enfermos inmunocomprometidos y sinusitis en pacientes con asistencia ventilatoria mecánica.

Resultados

Se identificaron 767 artículos; 198 de ellos revisiones, 70 artículos aleatorizados y controlados y sólo 8 análisis de costo y eficacia. Un total de 114 trabajos reunieron los criterios para la revisión actual.

Antibacterianos versus placebo

Un metaanálisis publicado en 1997 determinó la eficacia del tratamiento antibacteriano en la RA maxilar en adultos en estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo. Sólo pudieron evaluarse 3 trabajos realizados entre 1973 y 1978 en diferentes poblaciones; únicamente uno de ellos mostró que el tratamiento antibiótico era superior al placebo. El metaanálisis concluyó que los tres estudios eran de baja calidad y que tenían errores metodológicos importantes. Otro trabajo similar publicado en 1998 incluyó 6 ensayos controlados con placebo que abarcaron 761 enfermos. Llamativamente se constató que el 69% de los pacientes sin tratamiento antibacteriano tenía mejoría de los síntomas o desaparición de la patología. Sólo tres de los ensayos incluidos en el metaanálisis se publicaron luego de 1996. Uno de ellos abarcó 176 sujetos con definición clínica muy inespecífica de RA. Como consecuencia, los autores encontraron un elevado índice de curación o mejoría en el grupo placebo y no se observó beneficio en relación con la terapia con doxiciclina. Los otros dos trabajos incluyeron pacientes con diagnóstico radiográfico de rinosinusitis. En el estudio noruego en 244 enfermos con diagnóstico clínico de rinosinusitis aguda, 114 (47%) fueron excluidos por no presentar signos de sinusitis en la tomografía computarizada (opacificación o nivel). En esta evaluación, el tiempo promedio hasta la desaparición de los síntomas fue de 9, 11 y 17 días en sujetos tratados con amoxicilina, penicilina o placebo, respectivamente. En cambio, en la restante investigación no se encontraron diferencias en la eficacia entre amoxicilina y placebo. En conclusión, los resultados de estos tres trabajos más recientes fueron discordantes.

Elección del antibacteriano Adultos

Varios trabajos aleatorizados y controlados con un número variable de pacientes compararon distintos antibióticos. En la mayoría de los casos no se encontraron diferencias significativas entre los distintos agentes evaluados aunque existen diversos aspectos metodológicos que complican la interpretación de los resultados en conjunto. Un metaanálisis prestó atención al tratamiento antibacteriano en pacientes con RA maxilar. Para ello comparó 16 estudios aleatorizados que incluyeron en total 3 358 enfermos tratados con diversas combinaciones de antibióticos. Los resultados fueron variables según el contexto, la región geográfica y el año de publicación. Los estudios publicados antes de 1990 mostraron mejores resultados con inhibidores de β -lactamasas en comparación con antibacterianos sin tales inhibidores. Sin embargo, la superioridad dejó de observarse cuando el punto de evolución fue la mejoría clínica o la incidencia de efectos adversos. Los antibacterianos de amplio espectro no fueron superiores a los de espectro reducido y en conjunto las diferencias fueron pequeñas. El metaanálisis concluyó señalando que casi todos los fármacos son igual de eficaces en el tratamiento de la RA maxilar y que el costo es, entonces, un punto esencial a tener en cuenta en el momento de la elección. Otro metaanálisis de comparaciones directas entre amoxicilina y otros agentes no mostró diferencias sustanciales en 1 553 enfermos incluidos en 13 estudios. Lo mismo ocurrió al comparar antibióticos antifólicos con otros agentes antibacterianos en 410 individuos incluidos en 9 trabajos. Un hecho a destacar fue la ausencia de complicaciones graves en un total de 2 717 pacientes de 27 trabajos. Sin embargo, debe mejorarse la calidad de las investigaciones para que las comparaciones sean posibles y valederas, agregan los autores. Un tercer metaanálisis comparó la eficacia y seguridad de azitromicina con otros antibióticos en infecciones del tracto respiratorio superior. Específicamente en términos de RA, los 10 estudios con 1 742 pacientes no mostraron ninguna diferencia en el índice de fracaso entre los agentes evaluados. Por su parte, la *Cochrane Library* realizó una revisión sistemática de tratamientos antibacterianos en RA maxilar que abarcó 32 trabajos –de calidad heterogénea– con un total de 7 330 pacientes. Sólo 5 estudios fueron metodológicamente adecuados. En comparación con los controles, la penicilina se asoció con índices de curación clínica significativamente mejores, efecto que no se constató con amoxicilina. Los autores concluyeron afirmando que el tratamiento con aquel antibiótico durante 10 a 14 días representa una buena opción de terapia en RA maxilar. Sin embargo, la epidemiología de los agentes etiológicos se modificó en los últimos años, fundamentalmente por la aparición de resistencia en los gérmenes

más frecuentemente involucrados. Por este motivo, en la actualidad suele recomendarse el uso de agentes de mayor espectro (amoxicilina más un inhibidor de β -lactamasas o fluoroquinolonas contra grampositivos) en casos graves o refractarios al tratamiento de primera línea. *Niños* La RA en niños tiene algunas características particulares por la anatomía de los senos paranasales que evoluciona durante los primeros años de vida. En conjunto, los resultados sugieren que en niños con secreción nasal persistente o en pacientes de más edad con rinosinusitis confirmada radiográficamente, la administración de antibacterianos durante 10 días reduce la probabilidad de enfermedad que no remite a corto o mediano plazo.

Costo de la rinosinusitis aguda y del uso de antibióticos

Sólo se identificaron 7 estudios al respecto y ninguno de ellos analizó específicamente las consecuencias de la RA sobre el sistema de salud. Dado que la RA habitualmente ocurre en combinación con asma, rinitis alérgica y otras enfermedades respiratorias, es difícil establecer los gastos que demanda sólo aquella. Por su parte, los resultados de los estudios son de compleja interpretación. Benninger y colaboradores publicaron el resumen de la *US Agency for Health Care Policy and Research* sobre RA bacteriana. Los autores analizaron 4 108 artículos en inglés y 3 200 en otros idiomas publicados entre 1966 y 1998; sólo encontraron 330 potencialmente aptos para la evaluación económica. Sin embargo un grupo sustancialmente inferior permitió analizar los costos según cuatro posibles estrategias a seguir: terapia sintomática (tratamiento antibiótico ante la falta de mejoría luego de 7 días de espera), tratamiento empírico (todos los pacientes medicados desde el inicio con amoxicilina), tratamiento en base a criterios clínicos de RA bacteriana o terapia en función de parámetros radiológicos. Los especialistas calcularon que con una prevalencia del 50% (sobre la hipótesis de que uno de cada 2 pacientes con RA aguda requiriera antibióticos), el último escenario era indudablemente el menos beneficioso desde el punto de vista económico. Otros dos artículos también encontraron que la opción de observar durante una semana era una de las más racionales, seguida de la de tratar a enfermos seleccionados sobre la base de criterios clínicos. Balk y col. emplearon un modelo Markov y las mismas cuatro posibilidades de abordaje. El modelo tuvo en cuenta la prevalencia de la RA, los efectos adversos del tratamiento con antibacterianos, las complicaciones, los costos directos e indirectos y la gravedad de los síntomas. Los autores concluyeron señalando que en pacientes con enfermedad leve o moderada, el tratamiento antibiótico basado en criterios clínicos es beneficioso desde el punto de vista costo y eficacia cuando la prevalencia de la RA oscila entre el 15% y el 93% o entre el 3% y el 63%, respectivamente. En el caso de enfermedad grave o para evitar síntomas asociados con rinosinusitis o efectos adversos relacionados con el tratamiento, la terapia en función de la clínica es favorable cuando la prevalencia es más baja. En cambio, el tratamiento basado en los hallazgos radiográficos nunca resulta ventajoso. Por otra parte, una investigación identificó a la amoxicilina como el antibiótico de primera línea, seguido por claritromicina y azitromicina.

Discusión y conclusión

La RA es una enfermedad muy común, aislada o en asociación con asma e infecciones del tracto respiratorio alto. A pesar de su frecuencia, la literatura médica no cuenta con información suficiente y de buena calidad en términos de las mejores estrategias de terapia. Sorprendentemente, sólo unos pocos estudios evaluaron si los antibióticos son superiores al placebo. Es probable, sin embargo, que el beneficio se limite a un subgrupo de enfermos con diagnóstico microbiológico de infección o con patología grave. Empero, la detección del germen no es factible en la práctica diaria. En términos económicos, todo parece indicar que la mejor alternativa es la conducta expectante temporaria, con excepción de situaciones en las que la prevalencia es muy elevada (por encima del 60%), en las que el tratamiento de enfermos con síntomas y signos clínicos específicos de RA parece la opción más adecuada.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la estrategia menos favorable desde el punto de vista de costo y eficacia en pacientes con rinosinusitis aguda?

- A. Tratamiento de todos los enfermos.
- B. Observar durante una semana.
- C. Terapia empírica en función de parámetros clínicos.
- D. Terapia empírica en función de parámetros radiológicos.

Respuesta Correcta

● INFLUENCIA DE LAS MEDIDAS DEL CONTROL AMBIENTAL DOMICILIARIO EN NIÑOS CON ASMA

Tucson, EE.UU.

Un programa individualizado por paciente y global tendiente no sólo a reducir el nivel de ácaros del polvo doméstico se asocia con reducción considerable de la morbilidad por asma en niños residentes en ciudades.

New England Journal of Medicine 351(11):1068-1080, Sep 2004

Autores:

Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Arizona College of Medicine, Tucson, EE.UU.

Título original:

[Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma]

Título en castellano:

Resultados de un Estudio de Intervención Ambiental en el Hogar de Niños con Asma Residentes en Ciudades

Introducción

Es típico que los niños asmáticos de las ciudades estén expuestos a múltiples alérgenos domiciliarios y a tabaquismo ambiental en el hogar, exposiciones que pueden contribuir con mayor incidencia de complicaciones asociadas con su patología de base. Las recomendaciones actuales para el abordaje del enfermo con asma hacen hincapié en las medidas de control ambiental pero las pruebas acerca de su eficacia son limitadas. Los estudios anteriores de intervenciones ambientales en pacientes con asma han prestado atención a un único alérgeno más que a exposiciones múltiples y posiblemente por ello los resultados no han sido los esperados. La exposición a alérgenos de cucarachas puede exacerbar los síntomas asmáticos en niños sensibilizados de ambientes urbanos pero su reducción es compleja y no se ha relacionado con un efecto clínico aparentemente satisfactorio. Asimismo, los abordajes educativos tendientes a reducir la exposición al humo del tabaco en el hogar han sido desalentadores en la mayoría de los casos.

El *Inner-City Asthma Study* evaluó la eficacia de un programa de intervención multifacético integrado destinado a mejorar el ambiente de exposición de cada niño asmático en particular, determinado según el patrón de sensibilización alérgica y el perfil de exposición ambiental de riesgo.

Métodos

Se incluyeron niños de 5 a 11 años en distintas ciudades: Nueva York, Boston, Chicago, Dallas, Seattle, Tacoma y Tucson. Sólo se estudiaron jefes de hogar que según el último censo tenían ingresos por debajo del nivel federal de pobreza. Los pacientes debían tener antecedente como mínimo de una internación por asma o dos visitas no programadas como consecuencia de la patología en los seis meses previos al estudio. Debían tener una prueba cutánea positiva frente a por lo menos 1 de 11 alérgenos domésticos y no debían presentar ninguna otra patología importante. Cada dos meses se registraron los síntomas y el uso de los recursos sanitarios. Se emplearon cuestionarios especiales para conocer las complicaciones relacionadas con la enfermedad asmática. Las pruebas cutáneas se realizaron con un panel de alérgenos que incluyó cucaracha alemana y americana, ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides farinae* y *D. pteronyssinus* [*D. far* y *D. pt*, respectivamente]); alérgenos de ratas; ratones; hongos (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*; mezcla de especies de *Aspergillus* y *Penicillium chrysogenum*); gatos y perros. Aproximadamente tres semanas después de la evaluación inicial se llevó a cabo un examen visual del hogar y se tomaron muestras de polvo de la habitación del niño (del piso y de la cama). En ellas se determinó la concentración de alérgenos de *D. pt* (Der p1); *D. far* (Der f1), alérgenos de cucarachas (Bla g1), de gatos (Fel d1) y de perros (Can f1) por ensayo inmunoenzimático. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a un grupo control o a un grupo de intervención. En el primer caso, las familias recibieron visitas sólo para evaluación cada 6 meses. El objetivo de la intervención fue brindar a los familiares del enfermo todas las herramientas para llevar a cabo el control ambiental domiciliario absoluto. El programa incluyó medidas educativas especiales organizadas en 6 módulos que hicieron hincapié en pautas destinadas a reducir la exposición a ácaros, tabaquismo pasivo, cucarachas, mascotas, roedores y hongos. Las actividades estuvieron, sin embargo, diseñadas, para cada enfermo en particular. Las familias fueron provistas de cobertores para colchones y almohadas, de aspiradoras con filtros especiales (*high-efficiency particulate air* –HEPA) y purificadores de aire en el dormitorio en caso de que se fumara en el hogar o en el caso de niños sensibilizados y expuestos a alérgenos de perros o gatos y hongos. Para los pacientes alérgicos a alérgenos de cucarachas se entregaron pesticidas. La recolección de polvo hogareño se repitió a los 6, 12, 18 y 24 meses. Se realizaron entrevistas telefónicas de control durante el año de intervención y en el transcurso del año siguiente. El punto primario de análisis fue el máximo número de días con síntomas en las dos semanas anteriores a la entrevista. Se realizó espirometría al inicio y al año según las recomendaciones de la *American Thoracic Society*.

Resultados

Entre 1998 y 1999 se incluyeron 937 niños con asma moderada a grave de 7.7 años en promedio. No se registraron diferencias en las características demográficas entre los pacientes asignados al grupo control y al grupo activo. Hubo una leve predominancia de pacientes de sexo masculino y la mayoría de los participantes eran de ascendencia hispánica. La mayor parte refería ingresos anuales promedio por debajo de los 15 000 dólares. Los niños de los dos grupos presentaron un elevado nivel de sensibilización alérgica a alérgenos de cucaracha y ácaros. El tabaquismo pasivo fue un hallazgo común. En el grupo de intervención se registraron significativamente menos síntomas de asma durante el año activo y el año posterior a la intervención. La mayor reducción de las manifestaciones clínicas se produjo en el transcurso de los dos meses que siguieron a la aleatorización y el efecto se mantuvo durante los 2 años. La presencia de alfombras no modificó la influencia de la intervención sobre los síntomas de asma. También se generó un efecto favorable en términos de disminución de pérdida de días de trabajo en las personas a cargo de los niños, de pérdida de días de escuela, reducción de noches sintomáticas y disminución de visitas no programadas a salas de guardia por síntomas asmáticos. Sin embargo, este efecto se redujo durante el año que siguió al año de intervención. No se registró una influencia considerable de la intervención ambiental sobre la funcionalidad respiratoria, determinada por la espirometría o por la medición del pico de flujo matutino. Los niveles de Bla g1, Der f1 y Der p1 en el dormitorio disminuyeron en ambos grupos a lo largo del estudio pero el descenso fue más notorio en el grupo

activo. En el transcurso del primer año, en el grupo de intervención se observó una declinación significativamente mayor en la concentración de Der f1 y Der p1 en la cama y de Bla g1 y Der f1 en el piso de la habitación del niño. Durante el segundo año, el descenso de Der f1 en la cama y de Bla g1 en el piso del dormitorio se mantuvo significativo. El nivel de alergenos de gatos aumentó en el grupo control pero se redujo en un 27.8% en la cama y en un 14.1% en el piso en el grupo activo. No hubo diferencias en la reducción de alergenos en hogares con alfombra o sin ella. Se constató una relación significativa entre la reducción en los niveles de aeroalergenos del polvo doméstico y la mejoría sintomática. Dicha asociación fue particularmente fuerte en términos de declinación de la concentración de alergenos de cucarachas en el ambiente.

Discusión

El estudio revela que un programa de intervención domiciliaria destinado a reducir la exposición a múltiples alergenos y humo de cigarrillo se asocia con reducción de los síntomas asmáticos en niños residentes en ciudades. Aunque los pacientes con asma habitualmente están sensibilizados frente a múltiples aeroalergenos domiciliarios, la mayoría de los estudios previos sólo prestaron atención a medidas de control ambiental destinadas a reducir la concentración de uno de ellos en particular; además, por lo general tampoco hicieron hincapié en el tabaquismo pasivo. En cambio, el estudio actual fue multifactorial y consideró el ambiente en conjunto y el perfil de sensibilización de cada paciente en particular. Los hallazgos confirman que el nivel alergénico puede ser eficazmente reducido y que este fenómeno se acompaña de menor morbilidad asmática. En este contexto, la disminución de la concentración del alergeno Bla g1 es de particular importancia, afirman los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles de los siguientes alergenos son importantes desde el punto de vista del control ambiental para reducir la morbilidad por asma?

- A. *Dermatophagoides farinae*.
- B. *Dermatophagoides pteronyssinus*.
- C. Alergeno de cucaracha.
- D. Todos ellos

Respuesta Correcta

● ANALIZAN EL EFECTO DEL INTERFERON BETA-1b EN ESCLEROSIS MULTIPLE

Pennsylvania, EE.UU.

La administración subcutánea de interferón- β -1b en dosis de 250 μ g en días alternos reduce la frecuencia y gravedad de las recidivas y los hallazgos de actividad de la enfermedad en la resonancia magnética nuclear; el esquema sería más eficaz y presentaría igual tolerancia que el interferón- β -1a en dosis de 30 μ g 1 vez por semana.

Biodrugs 18(5):343-347, 2004

Autores:

McCormack PL y Scott LJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Adis International Inc., Yardley, Pennsylvania, EE.UU.

Título original:

[Spotlight on Interferon- β -1b in Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis]

Título en castellano:

Focalización sobre el Interferón β -1b en la Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante y Secundaria Progresiva

Propiedades farmacodinámicas

El mecanismo de acción del interferón- β -1b (IFN- β -1b) en esclerosis múltiple (EM) no es conocido con exactitud; podría involucrar a cualquiera de las acciones del interferón, entre ellas antiviral, antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomoduladora. Dada la naturaleza autoinmunitaria de la EM, las hipótesis actuales favorecen las propiedades inmunomoduladoras del IFN- β -1b para la eficacia terapéutica en EM. Se considera que este agente interfiere en la activación de las células T, en la producción de citoquinas y en las actividades celulares que producen los procesos inflamatorios y destructivos en el sistema nervioso central. También es posible que el IFN- β -1b sea muy importante para mantener la integridad de la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, para evitar la penetración en el cerebro de células T autoinmunes activadas. Sin embargo, el IFN- β -1b es inmunogénico; en numerosos pacientes surgen anticuerpos contra él, muchos de los cuales tienen actividad neutralizante que inhibe su función biológica. La prevalencia de estos anticuerpos oscila entre un 28% y 38%; aparecen al principio de la terapia y el pico máximo se produce entre el año y medio y los dos años de tratamiento; después se observa una declinación y con frecuencia desaparecen. Sin embargo, las consecuencias clínicas de los anticuerpos antiinterferón aún no han sido totalmente establecidas; tienen reacción cruzada con IFN- β -1b y 1a. En la práctica clínica, señalan los autores, las decisiones deben tomarse en función de la respuesta del paciente y no de los hallazgos de laboratorio.

Propiedades farmacocinéticas

Aún no han sido bien caracterizadas debido a la dificultad para cuantificar la concentración sérica de la droga. Luego de la administración subcutánea de una dosis de 500 μ g (16 millones de UI), la concentración sérica pico se logra entre 1 a 8 horas, con una biodisponibilidad del 51%. No se registra acumulación plasmática luego de esa dosis durante 8 días. La administración intravenosa en 9 voluntarios sanos se asoció con una vida media de eliminación de 4.29 horas, una depuración de 0.76 l/h/kg y un volumen de distribución de 2.88 l/kg. Por lo general, la cinética de la actividad del IFN- β -1b se evalúa mediante la determinación de marcadores biológicos de respuesta; entre ellos, neopterina, β_2 -microglobulina y proteína A de mixovirus humano (MxA). Después de la administración de una única dosis de 250 μ g de IFN- β -1b en 5 voluntarios, el pico de estos

marcadores ocurrió entre las 24 y 48 horas para luego declinar entre las 120 y 168 horas.

Eficacia terapéutica

Un estudio en 30 pacientes con EM en remisión y recidiva (EMRR) indicó que el IFN- β -1b administrado en días alternos constituye un esquema apropiado en función de su eficacia y tolerancia. La investigación central (*IFNB Multiple Sclerosis Group*, 1993) realizada en 338 enfermos con EMRR demostró que esta estrategia de terapia se asocia con reducción sustancial del índice anual de recidiva y con aumento del porcentaje de pacientes libres de recaída en comparación con el placebo. Además de estos dos puntos primarios de evaluación, el agente fue superior al placebo en otras variables de análisis; entre ellas, el tiempo transcurrido hasta la primera recaída, disminución de la gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con EM y mejoría de las lesiones de actividad observada en la resonancia magnética nuclear (RMN). El beneficio se mantuvo a lo largo de los 5 años de observación. En cambio, respecto del placebo, el tratamiento no redujo sustancialmente el índice de progresión de la patología al cabo de los 5 años, según lo refirieron los cambios en la escala *Kurtzke's Expanded Disability Status Scale* (EDSS). En el único estudio comparativo de interferones, el *Independent Comparison of Interferons* (INCOMIN, 2002) en pacientes con EMRR, el IFN- β -1b por vía subcutánea en dosis de 250 μ g por día con un día alterno durante 2 años (n: 96) fue superior al IFN- β -1a en dosis de 30 μ g 1 vez por semana por vía intramuscular en todos los parámetros de eficacia analizados, incluida la proporción de sujetos libres de recaída después de 2 años. El índice anual promedio de recurrencia, la progresión de la incapacidad (según la EDSS) y los parámetros de actividad en la RMN fueron todos significativamente inferiores en el grupo asignado a IFN- β -1b. En el *European Study Group on Interferon -beta-1b in Secondary Progressive*, un trabajo aleatorizado y efectuado a doble ciego, de 3 años de duración, el IFN- β -1b en dosis de 250 μ g en días alternos en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), el agente demoró considerablemente el tiempo de progresión de la patología según las modificaciones de la EDSS y redujo de modo sustancial la proporción de pacientes que requirió el uso de silla de ruedas. Asimismo, el IFN- β -1b aumentó notoriamente el período hasta la primera recaída y disminuyó el índice anual de recurrencias, la proporción de recidivas moderadas o graves, la necesidad de internación, el uso de corticoides, la aparición de nuevas lesiones activas en la RMN y la carga total de lesiones. En cambio, un estudio a doble ciego y aleatorizado realizado en Norteamérica (2000) en pacientes con EMSP mostró que el IFN- β -1b en dosis de 250 μ g o 160 μ g/m² día por medio durante 3 años no tuvo efecto sustancial sobre la progresión de la enfermedad, aunque en la dosis fija de 250 μ g el índice anual de recidiva se redujo considerablemente. Ambas dosis redujeron de modo sustancial las lesiones evaluables con RMN en comparación con el placebo. Sin embargo, ninguno de los esquemas afectó la proporción de recidivas moderadas o graves, el número de internaciones o la cantidad de pacientes que requirió tratamiento con esteroides (aunque se registraron menos cursos de estas drogas en los pacientes asignados a 250 μ g de IFN- β -1b). Los pacientes con EMSP tratados con este régimen durante 3 años presentaron un puntaje total en la escala *Sickness Impact Profile* que no fue significativamente distinto del observado en los individuos del grupo placebo. No obstante, algunos dominios de la escala de calidad de vida favorecieron al tratamiento activo.

Consideraciones farmacoeconómicas

Las estimaciones al respecto permiten considerar que el tratamiento con IFN- β -1b, tanto en pacientes con EMRR como en los que presentan EMSP es eficaz desde el punto de vista económico, una ventaja menos probable con el uso de otros esquemas con interferón o acetato de glatiramer. En comparación con la falta de terapia, el IFN- β -1b parece asociarse con una relación costo-eficacia beneficiosa a lo largo de 10 años y con ahorro sustancial al cabo de 15 a 25 años en términos de progresión de EMRR a EMSP. Sin embargo, por ahora parece imprudente establecer conclusiones definitivas.

Tolerancia

En general, el interferón por vía subcutánea en la dosis y el esquema recomendados es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes, que se observan en aproximadamente el 30% de los pacientes, incluyen reacciones en el sitio de la inyección, astenia, síntomas similares a la gripe, cefaleas, dolor, hipertensión, miastenia, fiebre y artralgias. En el 5% de los pacientes se produjo necrosis en el sitio de inyección. La linfopenia es la alteración de laboratorio más común, pero

habitualmente es leve e intermitente. En el 3% al 10% de los casos hay aumento de las enzimas hepáticas. Una minoría sufre enfermedad autoinmunitaria o presentan autoanticuerpos, que se reflejan clínicamente como trastornos tiroideos o hepáticos. En algunos trabajos se ha descrito mayor incidencia de depresión producida por el tratamiento con interferón; pero el IFN- β -1b no parece inducir esta alteración con mayor frecuencia que el placebo. En el estudio INCOMIN, el cual lleva 2 años de evolución, el IFN- β -1b administrado a 186 pacientes con EMRR en dosis de 250 μ g en días alternos mostró un perfil de seguridad similar al del interferón- β -1a en dosis de 30 μ g 1 vez por semana por vía intramuscular, con la excepción de mayor frecuencia de reacciones en el sitio de inyección en sujetos del primer grupo. Sin embargo, otra investigación mostró que el IFN- β -1b originó casi un tercio menos de reacciones locales en comparación con las inyecciones de IFN- β -1a en dosis de 44 μ g 3 veces por semana.

Dosis y administración

El IFN- β -1b está aprobado en los EE.UU. para el tratamiento de la esclerosis múltiple con el fin de reducir la frecuencia de recaídas clínicas, y en Europa para el tratamiento de la EMRR y EMSP activa. La dosis recomendada en ambos continentes es de 250 μ g por vía subcutánea en días alternos. En los EE.UU., la dosis puede aumentar gradualmente hasta llegar a este nivel en el transcurso de 6 semanas. La duración del tratamiento no está establecida, pero por consenso se considera que debe mantenerse indefinidamente, siempre que sea posible. El tratamiento debe limitarse a pacientes entre 18 y 64 años. El IFN- β -1b, concluyen los expertos, está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al interferón- β recombinante o natural, en mujeres embarazadas o en madres que amamantan; también es necesario tener cuidado especial en sujetos con depresión. No se conocen interacciones farmacológicas con otras drogas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la dosis recomendada de interferón- β -1b en esclerosis múltiple?

- A. 250 μ g día por medio, por vía subcutánea.*
- B. 350 μ g todos los días, por vía subcutánea.*
- C. 250 μ todos los días*
- D. 250 μ g día por medio, por vía intravenosa.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Alergia e Inmunología , integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continuada