



COMUNICACION BREVE

Cinética del interferón α -2a en pacientes en hemodiálisis

M. Albalate*, J. Martín**, P. de Sequera, J. A. Quiroga**, C. Olagüe, C. Caramelo y V. Carreño*

Servicios de Nefrología y **Hepatología. Fundación Jiménez Díaz. *Fundación Iñigo Alvarez de Toledo. Madrid.

INTRODUCCION

El interferón α -2a humano recombinante (HulFN- α) es un fármaco comúnmente utilizado para el tratamiento de las hepatitis virales. Dada la alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis (HD), algunos de ellos podrían beneficiarse del tratamiento con este fármaco¹⁻³. Su perfil farmacocinético en suero se ha estudiado para las vías de administración subcutánea (sc), intramuscular (im) e intravenosa (iv) en individuos sanos y en cirróticos con función renal normal, siendo menos conocida en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)⁴. Se han realizado algunos estudios que indican que la cinética del HulFN- α cuando se administra vía sc a pacientes en hemodiálisis es similar a la observada en los sujetos sanos, aunque estudios más recientes con métodos de medición más precisos parecen indicar que los enfermos renales tienen una vida media más prolongada y mayores picos^{5,6}. El uso de la vía endovenosa, que resulta poco práctico en la población no hemodializada, es una alternativa a plantearse en los pacientes en HD. El objetivo de este trabajo es describir la cinética del HulFN- α en pacientes con IRC en HD cuando se administra una dosis iv y examinar sus efectos secundarios.

PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron 3 pacientes, dos varones y una mujer, con edades de 39, 48 y 64 años. La enfermedad de Alport, hipertensión maligna y diabetes mellitus, respectivamente. Habían sido incluidos en programa de hemodiálisis crónica 2, 3 y 20 años

antes, presentando todos un aclaramiento de creatinina inferior a 1 mL/min. Todos eran VHC positivos con PCR positivo, con biopsia hepática correspondiente a hepatitis crónica activa. Ninguno tuvo evidencia de enfermedad aguda del hígado durante los 12 meses precedentes a las determinaciones de HulFN- α , manteniendo transaminasas moderadamente elevadas durante el año anterior y sin datos de disfunción hepática.

El estudio cinético se realizó administrando 6.000.000 UI iv de HulFN- α (Roferon A) en un día interdiálisis (8 a.m.), extrayéndose muestras de 5 mL de sangre a los tiempos 0, 5', 10', 15', 30', 45', 60', 90', 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas y al comienzo de la diálisis siguiente. Dichas muestras se centrifugaron y congelaron hasta su procesamiento. Las determinaciones de HulFN- α se realizaron por duplicado mediante un enzoinmunoensayo comercial (Medgenix Diagnostics, Bruselas, Bélgica) de alta sensibilidad y especificidad.

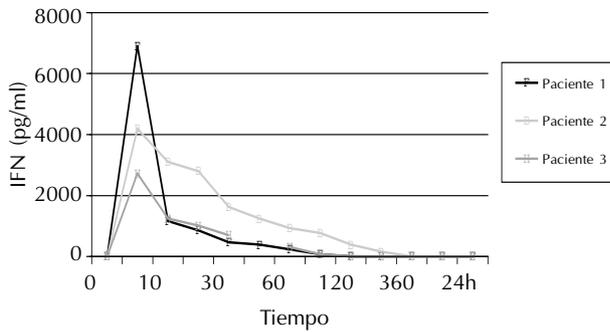
Durante la realización del estudio se registraron la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura de forma horaria durante las primeras 12 horas y al día siguiente durante la diálisis. Igualmente se anotaron los efectos secundarios que aparecieron en dicho período y los pacientes comunicaron los síntomas que tuvieron lugar hasta 48 horas después de la administración del fármaco.

RESULTADOS

La cinética de HulFN- α en plasma en el día interdiálisis en cada uno de los pacientes aparece reflejada en la tabla I. El pico de niveles séricos se detectó a los 5 minutos de la administración de HulFN- α , situándose ente 6.900 a 2.800 pg/mL. A partir de ese momento los niveles descendieron progresivamente y a las 4 horas eran prácticamente indetectables (tabla I).

Los efectos secundarios que aparecieron fueron: malestar general (n = 3), hipotensión (n = 3), vómi-

Correspondencia: Dr. Carlos Caramelo
Unidad de Diálisis
Fundación Jiménez Díaz
Avda. de Reyes Católicos, 2
28040 Madrid

Tabla I. Nivel de interferón tras dosis única iv

tos (n = 2), fiebre (n = 2), escalofrío (n = 1), mialgias (n = 1) y cefalea (n = 1). El malestar general se inició dos horas después de la administración del fármaco, al igual que la hipotensión y los vómitos. Los pacientes con fiebre alcanzaron la temperatura máxima (38 y 38,3° C respectivamente) entre las 7 y las 8 horas. A las doce horas de la inyección todos los pacientes estaban asintomáticos y permanecieron así en las 48 horas siguientes.

DISCUSION

Las concentraciones séricas de HufFN- α presentan amplias variaciones individuales. Los estudios realizados en individuos sin IRC muestran una farmacocinética lineal con dosis desde 3 hasta 198 x 10⁶ UI. Tras una infusión intravenosa de 36 x 10⁶ UI en individuos sanos se alcanzaron concentraciones máximas mayores y más tempranas que cuando se administraron vía im o sc⁷. La vida media fue de 3 a 4 horas cuando se administró iv, disminuyendo la concentración sérica de una forma biexponencial. Cuando se administra por las otras vías su vida media llega a 9 horas. El riñón, por filtrado glomerular y secreción tubular, es la vía principal de eliminación de HufFN- α , aunque también existen vías extrarrenales que son menos importantes⁴. La observación principal de este estudio es que la cinética de HufFN- α por vía iv no es diferente en pacientes en HD a los pacientes con función renal normal estudiados en la literatura^{7,8}. En algunos estudios previos que describen la cinética del HufFN- α administrado por vía sc en pacientes en hemodiálisis no se encontraron diferencias respecto a sujetos sin IRC^{6,9}. Sin embargo, datos más recientes obtenidos por métodos de medición directa indican que

la vida media y los niveles máximos de HufFN- α son mayores en pacientes en HD tras su administración subcutánea⁵. El número de pacientes a quienes administramos el fármaco es pequeño, pero la utilización de una dosis elevada de HufFN- α para que el estudio farmacocinético fuera concluyente, nos permite afirmar que la cinética del HufFN- α es similar a la de sujetos con función renal normal. Como resultado adicional de importancia, a pesar del uso de una dosis alta de HufFN- α , la desaparición del plasma del mismo ha sido extremadamente rápida, con lo que se establece que la velocidad de captación tisular en estos pacientes es alta e idéntica a los individuos no urémicos. En este contexto, las diferencias farmacocinéticas entre la vía sc y la iv sugerirían que los pacientes en HD pueden tener un manejo alterado de la distribución del fármaco debida a la absorción desde el sitio de punción y no a una cinética diferente de captación por los tejidos.

Es un hecho conocido que la administración de HufFN- α produce frecuentemente efectos secundarios como fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, artralgias y sudoración^{10,11}. Estos efectos pueden variar según la vía de administración y la dosis, siendo de menor duración e intensidad cuando se administra iv⁴. Según algunos autores este hecho viene determinado por la existencia de una concentración umbral por encima de la cual aparecerían y se mantendrían dichos efectos. Las vías sc e im, al mantener concentraciones plasmáticas más duraderas, provocarían más efectos secundarios⁷. En nuestros pacientes se produjeron los efectos secundarios que se encuentran más comunmente tras la administración del HufFN- α . Esto podría ser debido a que no se administró paracetamol junto al HufFN- α , fármaco que atenuaría los efectos mencionados. Por otra parte, la dosis que se empleó fue elevada pudiendo dar por tanto más alteraciones sistémicas. La aparición de fiebre es el efecto secundario más frecuente⁴ y se ha sugerido que su severidad depende del nivel umbral mencionado antes. En nuestros casos, el pico máximo ocurrió con una concentración plasmática muy baja, lo que hace pensar que la fiebre no está relacionada en forma directa con los niveles de fármaco circulante, aunque el hecho de que no apareciera fiebre en el paciente que tuvo la menor concentración plasmática apoya la observación de un nivel umbral. Si los efectos secundarios son menores cuando se administra por otras vías no podemos afirmarlo, aunque la experiencia clínica acumulada con el HufFN- α sc nos indica que la tolerancia es mejor. Así, aunque la administración iv del fármaco podría ser útil en estos enfermos, al hacerse después de la hemodiálisis y evitando así un nuevo pincha-

zo, la mala tolerancia con una única dosis no hace especialmente atractiva la vía endovenosa.

El HuIFN- α induce una serie de proteínas con actividad biológica, aunque no se ha podido definir una clara relación dosis-respuesta¹². Tampoco la concentración sérica de interferón es útil para indicar la respuesta biológica obtenida. Así, para conocer si esta vía de administración es más o menos eficaz se necesitan estudios a más largo plazo, viendo los resultados obtenidos sobre la enfermedad, un dato que excede los propósitos del presente trabajo.

En resumen, la farmacocinética del HuIFN- α administrado por vía iv en pacientes en hemodiálisis es similar a la de los sujetos normales. Los efectos secundarios son frecuentes, por lo que la administración del fármaco iv no parece recomendable, al menos en primera instancia. Si de todos modos se quisiera administrar HuIFN- α iv, sería recomendable el empleo de premedicación y probablemente dosis inferiores a las utilizadas en este estudio farmacocinético.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang CC: Hepatitis in patients with end-stage disease. *Gastroenterol Hepatol* 12: S236-S241, 1997.
2. Izopet J, Rostaing L, Moussion F, Alric L, Dubois M, That HT, Payen JL, Duffaut M, Durand D, Suc JM, Puel J: High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-alpha therapy. *J Infect Dis* 176: 1614-1617, 1997.
3. N Chan TM, Wu PC, Lau JY, Lok AS, Lai CL, Cheng IK: Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1414-1419, 1997.
4. Wills RJ: Pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinetics* 19: 390-399, 1990.
5. Rostaing L, Chatelut G, Payen JL, Izopet J, Thalamas C, Ton-That H, Pascal JP, Furand D, Canal P: Pharmacokinetics of alpha interferon 2b in hepatitis C virus-positive patients with or without impaired renal function: clinical implication. *J Am Soc Nephrol* (en prensa).
6. González Parra E, Bemejillo T, Martín J, Aguilera B, Ortiz A, Fernández de Gabriel M, Carreño V, Caramelo C: Niveles de interferon recombinante humano α 2b en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* XIV: 207-210, 1994.
7. Wills R, Dennis S, Spiegel H, Gibson D, Nadler P: Interferon kinetics and adverse reactions after intravenous, intramuscular and subcutaneous injection. *Clin Pharmacol Ther* 35: 722-727, 1984.
8. Gutterman J, Fine S, Quesaro J, Horming S, Levine J, Alexandian R, Bernhardt L, Kramer M, Spiegel H, Colburn W, Trown P, Merigan T, Dziewanowski Z: Recombinant leukocyte A interferon: pharmacokinetics, single-dose tolerance and biologic effects in cancer patients. *Ann Intern Med* 96: 549-556, 1982.
9. Bocci V, Pacini A, Muscettola M, Pessina GP, Paulesu L, Bandinelli L. The kidney is the main site of interferon catabolism. *J Interferon Res* 2: 309-314, 1982.
10. Jones GJ, Itri LM: Safety and tolerance of recombinant interferon alfa-2 α in cancer patients. *Cancer* 57: 1709-1715, 1986.
11. Quesada J, Gutterman J, Hersh E: Clinical and immunological study of beta interferon by intramuscular route in patients with metastatic breast cancer. *J Interferon Res* 2: 593-599, 1982.
12. Witter F, Barouki F, Griffin D, Nadler P, Woods A y cols.: Biologic response (antiviral) to recombinant human interferons alpha 2-a as a function of dose and route of administration in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 42: 567-575, 1987.