



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*  
**Facultad de Medicina - Universidad de la República – Uruguay**

*Dra. Viviana Domínguez, Dra. Leticia Cuñetti*

**Interferón Beta: Riesgo de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN).**

**2014**

El comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia dependiente de la agencia europea de medicamentos (EMA) ha evaluado los datos disponibles acerca de la asociación entre el tratamiento con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple y la aparición de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico. Ambas reacciones adversas surgen de la notificación espontánea de casos a las agencias reguladoras del medicamento europeas por las que concluyen la positividad de esta asociación causal. Tras dicha evaluación la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) ha emitido una alerta al respecto. (1)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica inmunomediada que se caracteriza por desmielinización, edema, remielinización variable, gliosis y daño axonal que afecta a todo el sistema nervioso central (SNC). Es la causa principal de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes y se clasifica en varios subtipos dependiendo del curso clínico: remitente-recurrente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva recurrente. Su etiología es desconocida y clásicamente se han implicado a varios microorganismos como probables agentes causales (herpesvirus, rotavirus, clamidias, etc); actualmente cada vez es más claro el rol de la pérdida de la autotolerancia en su patogenia. Más específicamente hay una pérdida de la función del linfocito Treg o una alteración en su maduración que permite la activación y respuesta linfocitaria.(2,3) Las proteínas componentes de la mielina son identificadas como los antígenos diana en esta respuesta. Estas proteínas son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II que activa al linfocito T. Los linfocitos T autorreactivos acceden al SNC y provocan una respuesta de tipo Th1 produciendo citocinas proinflamatorias como INF, TNF e IL-2 y estimulando la activación de células presentadoras de antígenos y macrófagos que dan inicio a las lesiones en la mielina.(4)

El tratamiento específico tiene como objetivo resolver las crisis agudas (pulsos de glucocorticoides), reducir las recaídas, las exacerbaciones y disminuir las secuelas y retrasar la progresión de la discapacidad. Para reducir las crisis se aprobaron tratamientos inmunomoduladores: interferones  $\beta$ -1 ( $\beta$ -1a y  $\beta$ -1b) y el acetato de glatiramer.

Los interferones son glicoproteínas secretadas por células inmunitarias (linfocitos T CD4+, macrófagos, fibroblastos, linfocitos B y células endoteliales) frente a infecciones principalmente virales con efectos inmunomoduladores ya que opsonizan a las células infectadas para facilitar su lisis, inducen la apoptosis de la célula infectada, inhiben la replicación viral y activa a las células del sistema inmune para contribuir con la eliminación del patógeno facilitando la presentación antigénica entre otros mecanismos.

Los interferones beta son proteínas recombinantes que suprimen la proliferación de linfocitos T, inhiben su paso desde la periferia al SNC y modifican el patrón de citocinas del tipo proinflamatorio al antiinflamatorio. A pesar de no estar bien caracterizado el mecanismo de acción terapéutico en la esclerosis múltiple, hay clara evidencia clínica de su eficacia en reducir la frecuencia y severidad de

las recídas y las secuelas. Han recibido la aprobación por las agencias reguladoras del medicamento en el año 1993 (Interferónβ1-b) y en 1997 (Interferón β1-a). (5,6,7)

La EMA alerta sobre la posible relación causal del tratamiento con interferón β y la aparición de microangiopatía trombótica, patología que se caracteriza por la aparición de trombosis microvascular oclusiva y hemólisis secundaria y puede presentarse como síndrome urémico hemolítico o púrpura trombocitopénica trombótica. Varios reportes de casos caracterizados por insuficiencia renal aguda, hipertensión y trombocitopenia con aumento de lactato deshidrogenasa y esquistocitos en el frotis de sangre han sido publicados en los últimos años. (8,9).

Se han reportado tras una carta al editor de la revista NEJM una serie de 4 casos de MAT en pacientes con EM tratados con interferón 1β en el sur de Escocia y 6 casos provenientes de Inglaterra que comparten como agente causal el mismo medicamento (Rebif®, Merck). Los autores resaltan que en los primeros 9 años de comercialización del mismo no se han notificado casos de MAT en los pacientes tratados y plantean la hipótesis que el aumento de casos se deba a un cambio en los procesos de manufactura del biológico en cuestión. No hemos encontrado otras publicaciones que analicen dicha hipótesis causal.(10)

Como consecuencia de este hallazgo, las fichas técnicas de los medicamentos que contienen interferón β han sido actualizadas, agregando un “warning box“ de seguridad que alerta a los prescriptores el riesgo de MAT en los pacientes con EM tratados con interferones β.

Finalmente la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y monitorizar la función renal, recuento plaquetario y LDH en suero. En caso de diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón β.

La EM es la enfermedad autoinmune demielinizante más prevalente, con una prevalencia de 21 cada 100.000 uruguayos. (11) En nuestro medio el tratamiento con interferón β es ampliamente utilizado para esta indicación. No se han reportado casos en nuestro medio de MAT. Recomendamos un mayor seguimiento por parte de los médicos tratantes para redefinir su perfil de seguridad, diagnosticar precozmente la MAT y suspender en forma inmediata el uso de interferón β en caso de sospecha.

### **Bibliografía:**

1. AEMPS. Interferones beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®): Riesgo de Microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_12-2014-interferones.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_12-2014-interferones.pdf)
2. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. J Exp Med 2004;199:971-9
3. Hug A, Korporal M, Schroeder I, et al. Thymic export function and T cell homeostasis in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. J Immunol 2003;171:432-7.
4. R. Domínguez Moreno, M. Morales Esponda, N.L. Rossiere Echazarreta, R. Olan Triano, J.L. Gutiérrez Morales. Esclerosis múltiple:revisión de la literatura. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 55, N.o 5. Septiembre-Octubre 2012.
5. Alan M. Krensky, William M. Bennett, Flavio Vicenti. Inmunodepresores, tolerógenos

e inmunoestimulantes. En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition, 2011.

6. Ficha técnica Rebif® [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf)

7. Ficha técnica Avonex® [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)

8. Mahen J, Meurette A, Moreau A, Vercel C, Jolliet P. Renal thrombotic microangiopathy caused by interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. Drug Design, Development and Therapy 2013: 723-728.

9. Olea T, Díaz Mancebo R, Luz M et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by interferon beta 1-a treatment for multiple sclerosis. Drug design, Development and Therapy 2012:5 97-100

10. Hunt D et al. Thrombotic Microangiopathy Associated with Interferon beta. N Eng J Med 370; 13 (2014)

11. Oheninger Gatti C et al. Esclerosis múltiple. Nuevos conceptos etiopatogénicos. Fundamentos diagnósticos y terapéuticos. Montevideo: ARENA. 2004.