

Vigilancia Farmacológica de la Eritropoyetina Cubana en Pacientes Oncológicos Pediátricos Portadores de Anemia Post-quimio y/o Radioterapia

Maykel PÉREZ* ¹, Adys ÁGUILA ², Liliana MARTÍNEZ ², Miriam CID ¹ & Rayza MÉNDEZ ¹

¹ Subcentro de Ensayos Clínicos. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Carretera a Acueducto y circunvalación, Santa Clara, Cuba.

² Hospital Infantil "José Luis Miranda" de Villa Clara. Cuba

RESUMEN. Con el objetivo de describir y evaluar los efectos adversos relacionados con la administración de la Eritropoyetina Recombinante Cubana; se revisaron las historias clínicas del total de pacientes incluidos en el ensayo clínico. Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil "José Luis Miranda" de Villa Clara donde se evalúa el impacto del producto. Se evaluó a los pacientes con reacciones adversas, tipo de reacción y grado de intensidad. Se analizó también el tratamiento farmacológico y no farmacológico que fue indicado para cada paciente. Se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la relación de causalidad. Nuestros resultados señalan que las reacciones adversas más frecuentes fueron: fiebre, pérdida de peso, hipertensión arterial y fatiga, en su mayoría clasificadas como efectos colaterales moderados de relación probable con la administración del producto.

SUMMARY. "Pharmacological surveillance of Cuban Erythropoietin in Pediatric Oncological Patients Carrier of Post Chemo and/or Radiotherapy Anemia". In order to describe and evaluate the adverse effects related with the administration of the Cuban Erythropoietin, the clinical records of the all patients included in the clinical trials were reviewed. This study was carried out in the Service of Hematology of the Infantil Hospital "José Luis Miranda" of province of Villa Clara where the impact of the Human Recombinant Erythropoietin was evaluated. Patients with adverse reactions; type of reactions and intensity degree were evaluated. The pharmacological or not pharmacological treatment that was indicated for each patient was also analysed. It was applied the algorithm of Karch and Lasagna that evaluates the relationship of causality. Our results showed that the most usual adverse effect were fever, loss of weight, arterial hypertension and dizziness. The most of them were classified as moderate side effects probably related with the administration of the product.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de farmacovigilancia postcomercialización o fase IV son observaciones y registros obtenidos durante el uso 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 clínica ¹.

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 (millones 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 ^{2,3}.

Actualmente se comercializa nacional e internacionalmente la Eritropoyetina cubana conocida comercialmente como ior EPOCIM que se produce en el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Una de sus principales indicaciones es el tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos portadores de anemia trans-quimioterapia, disminuyendo así la necesidad del empleo de transfusiones de glóbulos rojos en los pacientes. Para su aprobación y comercialización se presentaron estudios que avalan las indicaciones para las que se prescribe. No obstante el registro sanitario de un fármaco no significa que su relación riesgo vs. beneficio esté establecida, si-

PALABRAS CLAVE: Ensayos clínicos, Eritropoyetina, Reacciones adversas.

KEY WORDS: Adverse reactions, Clinical trials, Erythropoietin.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: maykelperez2003@yahoo.es

no que su calidad desde el punto de vista farmacéutico, toxicológico, farmacológico y de los efectos adversos detectados hasta su aprobación, son aceptables ⁴⁻⁶. De ahí que sea necesario realizar una vigilancia farmacológica en la práctica clínica habitual con el fin de determinar si el este producto es efectivo y seguro en dichas condiciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron el total de historias clínicas correspondientes a todos los pacientes incluidos en el protocolo del ensayo clínico *“Impacto de la Eritropoyetina Humana Recombinante (ior EPOCIM) en pacientes oncológicos pediátricos portadores de anemia post-quimio y/o radioterapia”* en el período comprendido desde enero a mayo del 2005 en el Hospital Infantil “José Luis Miranda” de la provincia de Villa Clara. Este estudio multicéntrico y abierto constituye un ensayo fase IV, donde se evalúa el impacto del producto en pacientes pediátricos portadores de anemia post- quimio y/o radioterapia. Se seleccionaron los pacientes con reacciones adversas, tipo de reacción y grado de intensidad. También se analizó si hubo o no tratamiento para contrarrestar la misma y si el tratamamiento farmacológico fue el correcto en cada caso. Estas reacciones por su compromiso vital se clasifican en: *leves, moderadas, graves y mortales*. Se aplicó además el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la relación de causalidad entre la reacción adversa producida y el medicamento administrado ⁷. Los resultados fueron expresados en porcentuales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se estudiaron 12 pacientes diagnosticados de anemia secundaria a quicio- y/o radioterapia incluidos en el protocolo *“Impacto de la Eritropoyetina Humana Recombinante (ior EPOCIM) en pacientes oncológicos pediátricos portadores de anemia post-quimio y/o radioterapia”*. Las reacciones adversas se presentaron en el 83,3% de los casos; solamente 2 pacientes no presentaron reacciones adversas. Del total de las reacciones adversas, las de mayor frecuencia fueron fiebre y pérdida de peso, y además se observaron otras reacciones que se muestran en la Tabla 1. Las mismas concuerdan con lo reportado en la literatura donde se establecen estas reacciones pero con otro orden de prioridad al manifestado en el estudio ⁸⁻¹⁰.

El mayor número de reacciones adversas fueron las moderadas, representadas por el

Reacciones Adversas	Porcentaje (%)
Fiebre	26,1
Pérdida de peso	21,7
Hipertensión Arterial	17,4
Fatiga	17,4
Síndrome Seudogripal	8,7
Dolor óseo	8,7
Total	100

Tabla 1. Reacciones Adversas asociadas a la Eritropoyetina Recombinante.

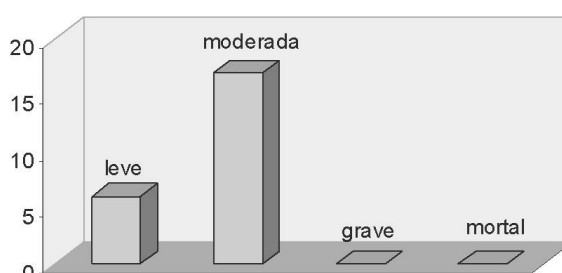


Figura 1. Grado de intensidad de las reacciones adversas mas frecuentes de la Eritropoyetina Recombinante.

73,9%, las leves con 26,1%, no observándose reacciones graves y mortales. Estos resultados se asemejan a los encontrados por otros autores donde se plantea que los efectos indeseables más usuales suelen ser de carácter leve o moderado ¹¹ (Fig. 1).

El mayor número de efectos indeseables fueron clasificados como muy probable el 80,2% y definitivos, el 19,8%. La aplicación 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 decidir si se advierte del riesgo en cuestión, sino también para advertir al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre futuros tratamientos. Del total de las reacciones adversas descritas solamente nueve de ellas recibieron tratamiento (39,1%) y el resto no. Todos los tratamientos farmacológicos estuvieron bien indicados para la reacción en cuestión y la dosis usada fue la correcta. El elevado número de reacciones adversas sin tratar se debió fundamentalmente a que fueron reacciones leves, siendo la fiebre la más representativa. Nuestros resultados señalan que las reacciones adversas más frecuentes fueron: fiebre, pérdida de peso, hipertensión arterial y fatiga, en su ma-

yoría clasificadas como efectos colaterales moderados de relacionados probablemente con la administración del producto. Cabe destacar que solamente un reducido grupo de pacientes recibió tratamiento farmacológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enairson, T., U. Berman & E. Wiholm (2004) "Principles and practice of pharmacoepidemiology". Disponible en: <http://www.biologia.edu.ar/farmacologia/investiga/farmacovigil.htm>
2. Baksaas, G.R. & P.K.M. Lunde (1993) "General background", en: "Utilization studies methods and uses" (M.N.G. Dukes, ed.), OMS, Copenhagen: Barcelona, págs 5-22.
3. 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.
4. Naranjo, C.A. & U.E. Busto (1992) "Reacciones adversas a medicamentos", en "Métodos de farmacología clínica" Rodríguez J.L, OMS, Ginebra, págs 10-6.
5. Laporte, J.R. & G. Tognoni (1996) "Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de efectos indeseables producidos por medicamentos", en "Principios de la epidemiología del medicamento" (J.R. Laporte & G. Tognini, eds.), Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona, págs 90-5.
6. Brewer, T. & G.A. Colditz (1999) *J. Am. Med. Assoc.* **281**: 824-9.
7. 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, págs 100-5.
8. Seidenfeld, J. (2001) *J. Nat. Cancer Inst.* **93**: 1204-14.
9. "Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica" (2004), Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32_4_03/mil09403.htm
10. Enairson, T., U. Berman & E. Wiholm (1997) "Principles and practice of pharmacoepidemiology" en "Avery's Drug treatment" (T.M. Speight, N.H.G. Holford, eds.) Auckland: Adis Press., págs 370-2.
11. Bennet W.M. (1997) "Guide to drug dosage in renal failure". en "Avery's Drug treatment" (T.M. Speight, N.H.G. Holford, eds.) Auckland: Adis Press. págs.1725-56.
12. 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, págs 100-5.