



Los interferones son un grupo de proteínas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Participan en la respuesta inmunitaria frente a patógenos intracelulares como los virus y tienen capacidad de interferir en los procesos de regulación de la proliferación celular, acción en la que se fundamenta su uso en oncología. El interferón alfa (INF- α) pertenece a la familia de interferones de tipo I que se produce en los leucocitos infectados por virus y en algún caso en los fibroblastos.

El laboratorio distribuidor anunció el cese de comercialización del medicamento, estimando su disponibilidad hasta aproximadamente enero de 2021. Tras ese momento, el medicamento dejará de estar disponible tanto a nivel nacional como medicamento extranjero, debiéndose usar otras alternativas terapéuticas en los pacientes en tratamiento con interferón alfa-2b.

USO CLÍNICO

- **Hepatitis B crónica:** en niños a partir de 1 año, con enfermedad hepática compensada, con HBsAg positivo en suero durante al menos 6 meses, con evidencia de replicación viral (presencia de ADN del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]) y alanino aminotransferasa (ALT) elevada (**E:** *off-label*).
- **Hepatitis C crónica:** niños a partir de 3 años y adolescentes en régimen de combinación con ribavirina, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC (**A**).
- **Hemangioma** (**E:** *off-label*).

El resto de las indicaciones aprobadas en población adulta son mucho menos frecuentes en niños (**E:** *off-label*), y entre ellas están:

- Tricoleucemia: tratamiento de pacientes adultos con tricoleucemia.
- Leucemia mieloide crónica (LMC): en monoterapia o en combinación con citarabina (Ara-C) para el tratamiento de pacientes adultos con LMC con cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.
- Mieloma múltiple: tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos que han alcanzado una remisión objetiva después de la quimioterapia de inducción inicial.
- Tumor carcinoide: en adultos con afectación linfática o metástasis hepática y con "síndrome carcinoide".
- Melanoma maligno: como tratamiento adyuvante en pacientes adultos que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Hepatitis B crónica:

Para niños ≥ 1 año con HBeAg-positivo se puede tratar con INF- α subcutáneo, 3 millones UI/m², 3 veces por semana durante una semana; después 6 millones de UI/m² (máximo 10 MU), 3 veces por semana subcutáneo durante 24 semanas, seguido de un periodo de observación de 6 a 12 meses (**E:** *off label*). En aquellos HBeAg-negativo puede ser preferible el tratamiento durante un año, basándose en datos en adultos (**E:** *off-label*).

Se podrían utilizar dosis más altas en el retratamiento o fallo terapéutico con dosis bajas: 10 millones UI/m², 3 veces por semana durante 6 meses (**E: off-label**).

Si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con interferon alfa-2b.

Hepatitis C crónica:

Niños a partir de 3 años y adolescentes 3 millones de UI/m², 3 veces por semana (días alternos) por vía subcutánea en combinación con ribavirina administrada diariamente dividida en dos dosis (mañana y noche) con los alimentos (**A**).

- Genotipo 1: la duración recomendada del tratamiento es de un año. Deben interrumpir el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen <2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento puesto que es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida.
- Genotipos 2 y 3: la duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

Hepatitis C crónica coinfectado con VIH:

En niños a partir de 3 años 3-5 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea 3 veces por semana (máximo: 3 millones UI/dosis) durante 48 semanas, independientemente del genotipo VHC, en combinación con ribavirina (a menos que esté contraindicada) (**E: off-label**). El tratamiento en niños <3 años generalmente no está recomendado.

Hemangiomas:

3 millones de UI/m² una vez al día administrados por vía subcutánea (**E: off-label**).

Suspender el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos <500/mm³ o de plaquetas <25 000/mm³.

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Debe seleccionarse la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

Administración:

Se administra por vía subcutánea en muslo, superficie externa de la parte superior del brazo o abdomen, cambiando de cada vez el punto de inyección.

CONTRAINDICACIONES

- Específicamente en niños y adolescentes en caso de existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.

- Epilepsia o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC).
- Hepatitis crónica en pacientes a tratamiento, actual o reciente, con inmunosupresores, excluyendo tratamiento previo con corticosteroides. También hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada.
- Hepatitis autoinmune, historia de enfermedad autoinmune o pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos.
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional.
- Combinación con telbivudina.

PRECAUCIONES

- La seguridad y la eficacia en niños <18 años no han sido establecidas.
- En niños y adolescentes tratados con interferón alfa-2b en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Además, también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con interferón y controlar al paciente con tratamiento psiquiátrico adecuado. El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado.
- En niños mayores de 3 años y adolescentes, el uso combinado con ribavirina induce una inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara. Datos a largo plazo también indican un retraso sustancial en el crecimiento. Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento, teniendo en cuenta las características de la enfermedad del niño, frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual. Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento.
- Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes: antes de iniciar el tratamiento con interferón alfa-2b, deben evaluarse los niveles de tirotropina (TSH) y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con interferón puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea y, en caso de que existan, deberán tratarse clínicamente.
- En neonatos prematuros se han recogido casos de trombocitopenia, ascitis, deterioro pulmonar y fallo renal y hepático después de haber recibido productos parenterales que contienen polisorbato 80.
- Reacciones de hipersensibilidad: durante el tratamiento con interferón se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad. En caso de que se produjera, suspender el medicamento e instaurar el tratamiento médico adecuado.
- Experiencias adversas incluyendo prolongación de los marcadores de coagulación y anomalías hepáticas.
- Hipotensión.
- Pirexia: puede asociarse con el síndrome pseudogripal.
- Patologías pulmonares: infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces con resultado

fatal.

- Acontecimientos adversos oculares: todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal.
- Pacientes con trastornos cardiacos preexistentes: no hay datos en niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardiaca.
- Hipertrigliceridemia: se recomienda controlar los niveles de lípidos.
- Exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis: el uso de interferón alfa-2b en pacientes con estas patologías solo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.
- Coinfección por VHC/VIH: los pacientes coinfectados que reciban terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de acidosis láctica, anemia, descompensación hepática y muerte. Se deberá tener precaución al añadir interferón y ribavirina a la TARGA.
- Trastornos dentales y periodontales: cepillar adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas.
- Determinaciones de laboratorio: antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con interferón alfa-2b, deberán llevarse a cabo exámenes hematológicos y bioquímicos estándar.
- Incremento de riesgo de infecciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen las reacciones adversas notificadas muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en la escasa población de niños y adolescentes estudiada en ensayos clínicos tratados en combinación con ribavirina en hepatitis C crónica. En general, el perfil de reacciones adversas fue similar al de adultos, aunque en Pediatría puede darse la inhibición del crecimiento.

- Infecciones e infestaciones: infección vírica, faringitis, infección fúngica, bacteriana, pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simple, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis.
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): neoplasia (inespecífica). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatía. Se necesitaron modificaciones de la dosis en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, virilismo.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, aumento del apetito.
- Trastornos psiquiátricos: durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron, más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio. Además, otros acontecimientos adversos psiquiátricos son depresión, labilidad emocional, trastornos del sueño, reacción agresiva, confusión, alteración del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, apatía.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareo, hipercinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, disminución de la concentración.
- Trastornos oculares: conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, alteración de la glándula lagrimal.
- Trastornos vasculares: enrojecimiento facial, palidez.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión

nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos.

- Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, úlceras bucales, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, alteraciones rectales, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, heces blandas, dolor dental, trastorno dental.
- Trastornos hepato biliares: función hepática anormal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, *rash*, reacción de fotosensibilidad, *rash* maculopapular, eccema, acné, alteración en la piel, alteraciones en las uñas, decoloración de la piel, prurito, sequedad cutánea, eritema, hematoma, aumento de la sudoración.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético.
- Trastornos renales y urinarios: enuresis, alteraciones de la micción, incontinencia urinaria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
 - Femenino: amenorrea, menorragia, alteraciones menstruales, molestias vaginales.
 - Masculino: dolor testicular.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: inflamación en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general, irritabilidad, dolor de pecho, astenia, edema, dolor en el punto de inyección.
- Exploraciones complementarias: disminución de tasa de crecimiento (en altura y peso por edad).
- Lesiones traumáticas e intoxicaciones: laceración de la piel.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Contraindicada la combinación con telbivudina.
- El interferón alfa puede incrementar la toxicidad de ribavirina, pudiendo producir anemia hemolítica.
- Deberán administrarse con precaución los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes, agentes potencialmente mielosupresores o agentes quimioterápicos.
- Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, M-cresol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables cs.

Conservación: conservar en nevera (2-8°C).

La solución puede mantenerse a temperatura ≤ 25 °C durante un periodo de hasta 7 días antes de su utilización. El interferón alfa puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de 7 días. Si el producto no se utiliza en este periodo, no puede refrigerarse, por lo que debe desecharse.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>, en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 1/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Interferon alpha-2b (IntronA®). Drugs@FDA, FDA approved drug products. Disponible en www.fda.gov
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 1/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).