

CUARENTA AÑOS DE INTERFERONES

Sotoca Momblona, J. M., *Licenciado en Farmacia, Residente de Farmacia Hospitalaria*

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Palabras clave:

Interferones. Esclerosis múltiple. Hepatitis B. Hepatitis C.

Resumen:

Los interferones se encuentran entre las sustancias biológicas más activas. Su descubrimiento en 1957 supuso un pilar básico en el conocimiento de las citocinas. Se describió una sustancia producida por células expuestas a un virus de la influenza inactivo que interfería la infección por ese virus activo. Esta propiedad antivírica no es la única, ni tampoco son éstos los únicos estímulos que los inducen. Actualmente se les define como proteínas específicas de especie sintetizadas frente a diferentes estímulos antigénicos. Su acción es antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora. Los interferones no son moléculas efectoras, sino que deben unirse a receptores específicos en la membrana celular, mediando señales intracelulares y activando segundos mensajeros. El resultado es la síntesis de proteínas responsables de su actividad. Debido a su actividad natural, limitada toxicidad y elaboración mediante tecnología de ADN recombinante, se ha estudiado su uso clínico en diversas enfermedades como la esclerosis múltiple o la hepatitis B y C y ha supuesto una revolución en la terapia frente a la falta de alternativas existentes hasta su aparición. Tras cuarenta años de vida aún falta mucho por conocer de estas citocinas.

FORTY YEARS OF INTERFERON

Key words:

Interferons. Multiple sclerosis. Hepatitis B. Hepatitis C.

Summary:

Interferons are some of the most active biological substances. Their discovery in 1957 was a milestone in our knowledge of the cytokines. A description was made of a substance that was produced by cells exposed to an inactive influenza virus and interfered with live virus infections. This antiviral property is not unique and is induced by other stimuli. At present, interferons are defined as species-specific proteins synthesized in response to different antigenic stimuli. They produce an antiviral, antiproliferative and immunodulating effect. Interferons are not effector molecules but must bind to specific cell-membrane receptors in order to mediate intracellular signals and activate second messengers. The result is synthesis of the proteins responsible for interferon's effects. Due to its natural activity, limited toxicity, and availability due to recombinant DNA technology, its clinical use has been studied in different diseases, such as multiple sclerosis and hepatitis B and C. The introduction of interferon has been revolutionary because there was no alternative before it appeared. Forty years later, much remains to be learned about these cytokines.

Farm Hosp 1999;23(4):205-213

INTRODUCCIÓN

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas específicas de especie sintetizadas por células eucariotas en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos (1).

Se clasifican dentro del grupo de las citocinas, junto a las interleucinas, los factores estimuladores de colonias y el factor de necrosis tumoral alfa. Las citocinas son proteínas solubles producidas por células inmunocompetentes que actúan como factores hormonales regulando de forma precisa la respuesta inmunitaria (2).

El primer IFN fue descubierto en 1957 de manera accidental por los virólogos Isaacs y Lindenman (3) cuando estudiaban los fenómenos de interferencia entre

Correspondencia: José Miguel Sotoca Momblona. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Fecha de recepción: 1-2-99

virus y células hospedadoras y observaron que un virus inactivo creciendo en un tejido podía interferir la replicación de otro virus activo en el mismo tejido. Ellos llamaron a la sustancia causante de esta inhibición IFN (4).

Debido a su enorme potencial desde su inicio suscitó gran interés por ellos. Sin embargo, fueron necesarios más de veinte años conseguir su completa purificación. Así, hasta inicios de la década de los ochenta, la mayor parte de ensayos con IFN se realizaban en realidad con un material que contenía menos del 1% de IFN. A partir de ese momento se aislaron los diferentes IFN y se les consideró como moléculas con una secuencia de aminoácidos conocida (5, 6).

Existen tres clases principales de IFN: alfa, beta y gamma. Una cuarta clase, el IFN omega, tiene un potencial terapéutico no evaluado (7). La designación actual los divide en dos tipos: el tipo I, formado por el IFN alfa y el IFN beta, y el tipo II, que contiene el IFN gamma. Presentan actividad antiviral, antineoplásica e inmunomoduladora (8).

Características

Las principales características de los IFN quedan resumidas en la tabla 1 (8-10).

Los subtipos de IFN alfa se designan con números y letras que indican la secuencia de aminoácidos en las

posiciones 23 y 34. Las mezclas de distintos subtipos se designan con un código alfanumérico, por ejemplo, IFN alfa-n1 (11).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los IFN no se conoce en su totalidad. A diferencia de los antivíricos y citostáticos clásicos, los IFN no tienen una acción antiviral y antiproliferativa directa, sino que su efecto se debe a la inducción de una cascada de efectos farmacológicos.

El IFN se debe unir a unos receptores extracelulares específicos presentes en la mayoría de células del organismo para ejercer sus acciones. Mientras que IFN alfa e IFN beta compiten por la unión al mismo receptor, el IFN gamma se une a otro receptor. El uso conjunto de IFN alfa o IFN beta e IFN gamma puede originar una sinergia de acciones antivírica y antiproliferativa (12).

Tras la unión al receptor celular, mediante vías de transducción de la señal, se activa la familia de quinasas Janus (Jaks) y la familia de proteínas Stats (transductores de la señal y activadores de la transcripción) que dimerizan y translocan desde la membrana hasta el núcleo y activan la transcripción de genes, que originan las proteínas responsables de la actividad del IFN (5, 13).

La cantidad de genes descritos, que están regulados por los IFN, aumenta cada día, considerando ya que en el caso del IFN gamma es de más de 200 genes (14).

Tabla 1. Características de los principales tipos de IFN

Principales tipos de interferones			
	IFN alfa humano	IFN beta humano	IFN gamma humano
Origen	Monocitos y linfocitos B	Fibroblastos, células epiteliales, macrófagos	Linfocitos T, células asesinas
Subtipos	>3	1	1
Peso molecular (KD)	19-37	23	20-5
Estructura (aminoácidos)	166	166	143
Glucosilación ..	Sí en los naturales, no en los recombinantes	Sí	Sí
Estabilidad a pH 2	Sí	Sí	No
Cromosoma	9	9	12
Intrones	—	—	3
Principal estímulo inductor ..	Virus, antígenos	Virus, ARN de doble cadena, polirribonucleótidos	Antígeno mitógeno
Receptor	Tipo I	Tipo I	Tipo II
Propiedades biológicas	Antivíricas, antiproliferativas, inmunomoduladoras	Antivíricas, antiproliferativas, inmunomoduladoras	Inmunomoduladoras

Acción antivírica

Los IFN tienen dos funciones diferentes para limitar la replicación viral en función de si la célula está infectada o no. En el caso de células infectadas los IFN promueven la apoptosis, mientras que en las células no infectadas generan un estado antiviral (15).

La acción antivírica es inespecífica sobre procesos metabólicos celulares que incluyan la síntesis de ARN y proteínas.

Provocan en la célula hospedadora la elaboración de proteínas con actividad antiviral que, de manera indirecta, inhiben la replicación viral (16). Este grado de inhibición de replicación viral depende tanto de las características replicativas del virus como de la dosis de IFN.

Existe un amplio espectro de virus ARN y ADN que «in vitro» son susceptibles a la acción de los IFN: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), papilomavirus humano, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, herpes simplex I y II, citomegalovirus, varicela-zoster, poliovirus, rinovirus, coronavirus, adenovirus, virus de la estomatitis vesicular, etc.

La unión del IFN a receptores específicos en la superficie celular (comunes para IFN alfa e IFN beta) provoca la síntesis intracelular de enzimas como la 2'-5'-oligoadenil sintetasa, que a su vez activa una endorribonucleasa latente, la ARNasa L, que degrada el ARN

mensajero viral y celular, inhibiendo la síntesis de las proteínas específicas virales en las células infectadas. También activan una proteína-quinasa que fosforila la subunidad alfa del factor 2 de iniciación de la síntesis proteica, bloqueando así la traducción del ARN mensajero y deteniendo la síntesis de proteínas tanto virales como celulares.

También inducen una fosfodiesterasa que rompe una porción del ARN de transferencia evitando la elongación peptídica (9, 12).

Acción inmunomoduladora

Todos los IFN tienen acción inmunomoduladora, aunque ésta es más importante en el IFN gamma.

Los IFN inducen en la superficie de la célula tumoral la expresión de antígenos asociados al tumor incluidos en el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) de tipo I y únicamente el IFN gamma en el tipo II, incrementado la actividad citotóxica de las células asesinas y la capacidad fagocítica de los macrófagos (8).

Acción antiproliferativa

Los IFN presentan acción antiproliferativa (inhibición del crecimiento) sobre células normales y tumorales, con efecto antineoplásico «in vitro» e «in vivo».

El principal efecto antiproliferativo de los IFN es la prolongación del ciclo celular:

- Reducen o inhiben la síntesis de ARN y proteínas durante la fase G_1 (fase postmitótica o de presíntesis), que es la fase previa a la S (síntesis ADN).
- Inhiben la ornitina decarboxilasa, enzima limitante en la síntesis de poliaminas, que son necesarias en el ensamblaje del ADN.
- Inducen a las células a entrar en la fase G_0 (fase de reposo).
- Retrasan la entrada de las células a la fase G_1 .

Los IFN pueden disminuir la transcripción y expresión de varios oncógenes (*c-myc*, *c-mos*, *c-abl*, *c-Ha-ras*, *c-sis*, *c-src*), inhibiendo la proliferación del tumor. La exposición «in vitro» de líneas celulares tumorales a IFN a largo plazo puede llevar a la reversión de estas células a un fenotipo normal, con morfología y crecimientos normales.

Existen evidencias de que oncógenes presentes en líneas celulares transformadas pueden modular la sensibilidad a los diferentes tipos de IFN: resistentes a IFN gamma y sensibles a IFN alfa (12).

Estos efectos antiproliferativos son dosis-dependientes y reversibles. La actividad antiproliferativa óptima se obtiene con administraciones repetidas de IFN. La tasa de crecimiento normal se recupera tras veinticuatro-setenta y dos horas de retirada la exposición al IFN.

El tratamiento continuado prolonga la inhibición de la proliferación celular. Este efecto antiproliferativo es

el responsable de la mielosupresión reversible secundaria a la terapia con IFN al verse afectadas las células hematopoyéticas progenitoras. Las líneas humanas celulares sensibles a IFN son células linfoblastoides, osteosarcoma, melanoma, adenocarcinoma de pulmón, leucemia mieloide, leucemia linfoblastoide de células T, carcinoma de colon, hepatoma, neuroblastoma, tejido mamario normal, hiperplásico y maligno, mieloma, carcinoma de ovario, sarcoma, adenocarcinoma de origen primario desconocido y carcinoma renal. Esta sensibilidad es el punto de partida para su uso (12).

Resistencia a los IFN

La resistencia se produce normalmente a nivel celular.

La presencia de receptores en la superficie celular no es un criterio suficiente para asegurar la sensibilidad al IFN.

Se ha observado la presencia de anticuerpos anti-IFN neutralizantes y falta de eficacia clínica del IFN alfa, sugiriendo que la resistencia no se produce a nivel intracelular. No se ha establecido una relación causal entre la presencia de anticuerpos y la progresión de la enfermedad y/o la resistencia a IFN alfa puesto que algunos pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes continúan respondiendo al fármaco. Generalmente existe resistencia cruzada entre los IFN alfa recombinantes, aunque ésta no afecta a los IFN naturales.

En resumen, el desarrollo de anticuerpos no se debe interpretar como un indicador de resistencia ya que éstos se dividen en neutralizantes y no neutralizantes, y su aparición parece influenciada por las dosis y el esquema de administración (12, 16, 17).

FARMACOCINÉTICA

La absorción oral de proteínas intactas, como los IFN, no es viable actualmente. La absorción después de su administración por la vía i.v., i.m. y s.c. es aceptable considerando el tamaño de las moléculas.

Se han ensayado otras vías de administración como la inhalatoria, intralesional, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intraventricular y ocular, consiguiendo concentraciones adecuadas de IFN en líquido cefalorraquídeo, linfa, mucosa nasal y fluido peritoneal, pero sin conseguir respuesta clínica, probablemente debido a la falta de conocimiento del complejo mecanismo de acción de los IFN.

Se ha descrito la presencia de IFN endógenos en el cerebro y líquido cefalorraquídeo en pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, los IFN no atraviesan la barrera hematoencefálica tras administración i.v., i.m. y s.c., si bien uno de los efectos adversos más importantes es la neurotoxicidad: se requieren más estudios para poder explicar estos hechos.

El catabolismo del IFN alfa es fundamentalmente renal mediante filtración glomerular y reabsorción tubu-

lar, en la que se produce la degradación proteolítica. Cantidades negligibles se excretan intactas en orina.

En el caso de los IFN beta y gamma el metabolismo es principalmente hepático (10).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos adversos son dosis-dependientes. En general, dosis entre 1 y 5 MUI son bien toleradas, dosis entre 6 y 10 MUI se toleran tras un período de adaptación, y a partir de 10 MUI los efectos secundarios son más graves (18).

Los efectos secundarios más comunes son de tipo gripal (fiebre, fatiga, escalofríos, mialgias y artralgias), en un 98% de los pacientes (19). Empiezan a las seis-ocho horas tras la primera inyección y duran unas doce horas. Estos síntomas se controlan con paracetamol. Tras varios meses de terapia el paciente suele desarrollar tolerancia a esta reacción aguda, pero aparecen los efectos secundarios crónicos, tales como fatiga, mialgia, dolor de cabeza, irritabilidad, depresión y mielosupresión.

Aproximadamente en un 2% de los pacientes aparecen reacciones adversas graves, como infecciones, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide) (20), depresión grave, convulsiones y fallos renales o cardíacos agudos. Se han descrito casos fatales debido a infecciones bacterianas y suicidios.

Debido a los efectos secundarios, la dosis de IFN se debe reducir en un 10-40% de los pacientes, y el tratamiento debe ser finalizado en un 5-10% de los pacientes (21-24).

EFICACIA CLÍNICA

Mientras que las indicaciones de los IFN beta y gamma están bien definidas, en el caso de los IFN alfa cada tipo tiene diferentes indicaciones aprobadas en España. Y este hecho no es debido a que su diferente estructura química le provea de diferentes actividades, sino a que las indicaciones aprobadas para un IFN alfa no se ha ensayado para otro puesto que hoy día no hay datos convincentes que indiquen diferencias significativas en su eficacia clínica.

Las discrepancias que puedan existir son debidas más a defectos en los pocos estudios de comparación directa entre ellos que no a la diferente efectividad de los subtipos de IFN alfa.

IFN alfa-2a e IFN alfa-2b no se deben intercambiar durante la terapia ya que para una misma indicación ambos pueden tener dosis diferentes (25, 26).

Interferón beta

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central, de

origen autoinmune, que cursa con desmielinización de zonas blancas del cerebro y médula espinal. Algunas porciones de la mielina se inflaman y pueden ser destruidas por el propio sistema inmune del paciente. Se caracteriza por la aparición de episodios recurrentes de disfunción neurológica de carácter multifocal (27).

Debido a la creencia de que esta enfermedad estaba causada por un infección vírica persistente o latente en el sistema nervioso central (SNC), se ensayó el uso de los tres tipos de IFN. El IFN alfa fue incapaz de influir sobre los síntomas o el progreso de la EM (28). El IFN gamma provocó una exacerbación de la sintomatología (29). Únicamente el IFN beta ha demostrado un efecto beneficioso en el tratamiento de la EM.

En España existen tres IFN beta utilizados en el tratamiento de la EM. En los diferentes ensayos realizados se ha demostrado eficacia reduciendo la frecuencia y gravedad de las recaídas y retrasando la progresión de la discapacidad frente a placebo (30), pero no se pueden comparar los resultados obtenidos en los diferentes ensayos porque cada uno utiliza diferentes tipos de pacientes y metodologías (31).

Las posologías son las descritas en la tabla 2.

Debido a la disparidad en la posología del IFN beta-1a se realizó un estudio comparativo que demostró que la administración s.c. o i.m. de Rebif® y la administración i.m. de Avonex® son bioequivalentes en términos farmacocinéticos y farmacodinámicos (30).

En un plazo de tres años el 40% de los pacientes tratados con IFN beta-1b desarrollaron anticuerpos neutralizantes asociados a una disminución de la eficacia del fármaco. Aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con IFN beta-1a desarrolló tales anticuerpos, pero no se ha determinado su relación con la eficacia del fármaco (32).

Se desconoce durante cuánto tiempo se debe tratar a los pacientes. No se han descrito problemas asociados a la administración de IFN durante varios años, pero cabe decir que estos nuevos fármacos se prescriben sin el adecuado conocimiento de sus efectos a largo plazo. Se asume que la inmunosupresión a largo plazo incrementa el riesgo de cáncer, aunque debe recordarse que los interferones presentan actividad antiproliferativa (33).

Tabla 2. Posología de los IFN en el tratamiento de la EM

IFN	Posología
Rebif® (IFN beta-1a)	22 µg (6 MUI) tres veces por semana vía s.c.
Avonex® (IFN beta-1a)	30 µg (6 MUI) una vez por semana vía i.m.
Betaferón® (IFN beta-1b) ..	0,25 mg (8 MUI) 1/48 horas vía s.c.

MUI: millones de unidades internacionales.

Interferón gamma

Enfermedad granulomatosa crónica

La única indicación aprobada en la actualidad para el interferón gamma es como tratamiento coadyuvante a la antibioticoterapia para reducir la frecuencia de infecciones graves en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

La granulomatosis crónica es una inmunodeficiencia genética de baja prevalencia caracterizada por la incapacidad del fagocito de producir superóxidos, primer paso en la cadena de digestión de las bacterias fagocitadas.

El resultado es una alta incidencia de infecciones por bacterias catalasa-positivas como *Staphylococcus aureus*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania donovani*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium avium intracellulare* y la formación de granulomas como mecanismo alternativo de defensa.

La eficacia clínica se ha evaluado en un ensayo clínico multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo con $n = 128$ pacientes, de uno a cuarenta y cuatro años de edad. La dosis de IFN gamma-1b es $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ en pacientes con superficie corporal $>0,5 \text{ m}^2$ y de $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ cuando su superficie corporal es $<0,5 \text{ m}^2$ administrada tres veces a la semana por vía subcutánea. Muchos de los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos. Se definió como infección grave a aquel evento clínico que requirió hospitalización y el uso de antibióticos parenterales. Se observó una reducción del 67% del riesgo relativo de infección grave en pacientes que recibieron IFN gamma-1b ($n = 63$) comparado con placebo ($n = 65$). Los pacientes con placebo requirieron un tiempo de hospitalización tres veces superior que los tratados con IFN gamma-1b. La reducción del riesgo relativo de padecer infección grave se observó a lo largo de todo el estudio, con una media de duración de la administración de IFN de 8,9 meses por paciente.

El tratamiento es crónico y coadyuvante de un régimen antibiótico profiláctico, siendo el más habitual el de cotrimoxazol (34).

Se está estudiando el uso de IFN gamma en infecciones causadas por parásitos intracelulares como la lepra, la toxoplasmosis y la leishmaniosis. En este último caso la eficacia es claramente inferior a la terapia estándar con preparados de antimonio pentavalentes. El IFN gamma no es de primera elección, si bien se emplea como uso compasivo en tratamientos combinados, tanto por vía sistémica como por vía intralesional, en cuadros resistentes a la monoterapia con antimonio (35-37).

Interferón alfa

Tricoleucemia

La dosis recomendada es de 2 MUI/ m^2 tres veces por semana (3 vs) de IFN alfa-2b vía s.c. y de 3 MUI/día

durante dieciséis-veinticuatro semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 3 MUI/3 vs de IFN alfa-2 a vía s.c./i.m. El interferón alfa produce una normalización de los parámetros hematológicos (recuperación de la cifra de plaquetas en dos meses, de hemoglobina en tres o cuatro meses y de granulocitos en cuatro o cinco meses). Las células vellosas circulantes desaparecen en la mayoría de los pacientes tratados durante seis meses, pero suelen permanecer en la médula ósea. El interferón alfa no induce una remisión completa y prácticamente en todos los pacientes la enfermedad progresa al finalizar el tratamiento en un plazo de meses o años. Sin embargo, responden a un segundo ciclo de interferón alfa. La duración de la terapia raramente supera los dos años.

Actualmente, el IFN alfa ya no es el tratamiento de elección en la tricoleucemia al ser desplazado por la cladribina, que presenta un índice de respuestas completas de más del 80% y un número de recaídas muy bajo (38, 39).

Hepatitis B crónica

El interferón alfa es el único fármaco disponible en la actualidad para el tratamiento de la hepatitis B crónica. La dosis recomendada es de 10 MUI 3 vs vía s.c. durante cuatro meses.

En un metaanálisis que recoge 15 ensayos clínicos la tasa de respuesta en los pacientes tratados con IFN alfa fue del 33% [considerada ésta como la desaparición del antígeno «e» (AgeHB) del suero] frente al 12% en los controles tras un tratamiento de cuatro a seis meses. El resultado del análisis multivariante determinó que los parámetros que mejor definen una buena respuesta son una elevada concentración sérica de la enzima alanina-aminotransferasa (ALT), baja concentración sérica de ADN vírico, cambios histológicos activos (inflamación y necrosis), fibrosis detectada en biopsia hepática, una corta duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento y la ausencia de enfermedades concomitantes, como fallo renal o VIH. Aquellos pacientes que presentan niveles séricos detectables de ADN vírico, antígeno de superficie (AgsHB), antígeno «e» (AgeHB) pero con valores normales de ALT deben ser monitorizados pero no recibir tratamiento. En el caso de pacientes con cirrosis avanzada se producen unos efectos secundarios graves tales como exacerbaciones de la enfermedad, infecciones bacterianas y desórdenes psiquiátricos. En este caso se recomienda una reducción de la dosis del IFN hasta obtener tolerancia.

Una de las complicaciones más graves de la hepatitis B crónica es el carcinoma hepatocelular; el interferón alfa ha demostrado una disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular (40, 41).

Se está estudiando la combinación del interferón junto con nuevos análogos de nucleósidos como famciclovir y lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica durante largos períodos de tiempo, produciendo una desaparición sérica del ADN vírico mantenida en el

tiempo, seguida de mejoras en la histología hepática y valores normales de ALT (24).

Hepatitis C crónica

La infección crónica por el virus de la hepatitis C afecta a unos 170 millones de personas en todo el mundo, siendo en los países desarrollados la primera causa de enfermedad hepática crónica (42) y la indicación más común de trasplante hepático.

El tratamiento disponible actualmente es el interferón alfa, consiguiendo una respuesta inicial en el 50% de los pacientes, pero sólo el 15-20% presentan una respuesta bioquímica y virológica sostenida y una mejoría en la histología.

Ensayos alínicos recientes han demostrado que la combinación de ribavirina 1.000-1.200 mg/día PO repartida en dos dosis dependiendo del peso corporal (≤ 75 kg) más interferón alfa-2b 3 MUI/3 vs vía s.c. (esta misma posología es la que se emplea en monoterapia) como tratamiento inicial consigue doblar las tasas de respuesta en todos los parámetros (bioquímicos, virológicos e histológicos) (43-45).

El mecanismo de acción de la ribavirina se desconoce, si bien se cree que potencia el efecto del interferón y provoca una mayor respuesta inmune frente al virus de la hepatitis C (46).

Los pacientes más beneficiados por esta terapia combinada durante cuarenta y ocho semanas son aquellos con peor pronóstico (genotipo I del virus de la hepatitis C, elevada carga viral o avanzada fibrosis o cirrosis) (47).

Después de retirar el fármaco, la respuesta más habitual es la recaída. En estos casos se desaconseja volver a instaurar la misma dosis de IFN. La terapia combinada durante seis meses, mencionada anteriormente, ha demostrado su eficacia *versus* la monoterapia en aproximadamente el 50% de pacientes, consiguiendo una pérdida sostenida del ARN del virus de la hepatitis C sérico y una mejoría histológica. Cabe señalar que la respuesta a un tratamiento inicial con monoterapia no garantiza una respuesta tras la recaída ni incluso con la combinación de interferón más ribavirina.

Un riesgo importante de la politerapia es la anemia hemolítica, ya presentada en los ensayos clínicos con ribavirina sola. La disminución de la concentración de hemoglobina se produce durante el primer mes de tratamiento y puede llegar a ser grave y requerir la retirada del tratamiento (48). También cabe recordar que la ribavirina es teratogénica y se debe usar con precaución en mujeres en edad fértil.

En el tratamiento de las infecciones víricas el uso de dos fármacos antivirales es mejor que uno, y la hepatitis C no es una excepción. Recordando la evolución de la terapia del VIH, nuevos antivíricos podrían anadirse a la combinación IFN más ribavirina para el tratamiento de esta enfermedad (46). En esta línea se encuentran los

inhibidores de la helicasa del virus de la hepatitis C, que empezaran a ser probados próximamente como posible tratamiento en ensayos clínicos de fase I.

Se están realizando modificaciones estructurales del interferón, como es el caso del IFN alfa-2a combinado con polietilén glicol (IFN pegilado), que ha demostrado una tasa de respuesta cuatro veces superior al IFN alfa-2a normal sólo en un ensayo en fase II (49).

Sarcoma de Kaposi

El tratamiento con altas dosis de IFN alfa como único agente se recomienda en el sarcoma de Kaposi de buen pronóstico, es decir, en aquellos enfermos donde ésta es la única manifestación del VIH, sin antecedentes de infecciones oportunistas, sin síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso y con inmunodepresión leve. Parece suficiente una dosis de 18 a 36 MUI/m²/3 vs para conseguir una tasa de respuesta de 40-60%, con un tercio de remisiones completas, si bien en muchos ensayos se utilizan escaladas de dosis hasta 36 MUI/m²/día vía s.c. (18).

La duración óptima del tratamiento no se conoce, y tras su finalización la recaída es frecuente. Un segundo ciclo suele ser a menudo inviable, y si se administra la respuesta es corta. Es por este motivo que se recomienda mantener el tratamiento tanto tiempo como se tolere el fármaco y se mantenga la respuesta. El tiempo medio de remisión es de dieciocho meses.

Se han ensayado combinaciones de IFN alfa con agentes quimioterápicos con actividad sobre el sarcoma de Kaposi como agentes únicos, como vinblastina o etopósido. Los resultados no han demostrado ser mejores que la monoterapia, y la toxicidad ha sido mayor.

También se ha ensayado la combinación con nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, como zidovudina y didanosina, demostrando mejores tasas de respuesta incluso en pacientes con células CD4 <200/ μ l que no responden al interferón solo. La dosis de interferón usada en esta combinación es más baja que en monoterapia, oscilando entre 1 y 18 MUI/día vía s.c. junto a zidovudina 500 mg/día (50, 51).

Leucemia mieloide crónica

La dosis empleada es de 4-5 MUI/m²/día de IFN alfa-2b vía s.c. y una escalada de dosis desde 3 MUI hasta 9 MUI/día de IFN alfa-2a vías s.c./i.m. La eficacia del IFN en la leucemia mieloide crónica depende en gran medida del estadio de la enfermedad, siendo escasa en fase aguda, pero alta en fase crónica, con remisión hematológica completa en el 70% de los pacientes en uno o dos meses.

En un 40% de los pacientes se produce un efecto citogénico parcial o completo (reducción o desaparición del cromosoma Filadelfia) que puede aparecer entre los

tres y doce meses, aunque en algunos casos puede rearsarse hasta los cuatro años de tratamiento. La respuesta citogenética sólo es duradera en un 25% de los pacientes tratados con IFN, y se recomienda mantener el tratamiento mientras se mantenga esta respuesta.

Comparado con la quimioterapia convencional de hidroxiurea o busulfán, el interferón presenta una respuesta citogenética mayor y más duradera. También en la comparación con busulfán el IFN demuestra una ventaja significativa en cuanto a supervivencia y duración de la fase crónica en aquellos pacientes con algún tipo de respuesta citogenética (52).

En un estudio que compara IFN con citarabina frente a IFN sólo se demostró una mayor tasa de remisión hematológica y de respuestas citogenéticas en el primer grupo, aumentando también la politerapia la tasa de supervivencia en tres años con respecto a la monoterapia (25, 53, 54).

Mieloma múltiple

La dosis recomendada es de 3 MUI/m² 3 vs de IFN alfa-2b vía s.c. Las remisiones en monoterapia con interferón son del 15-30% (bastante menos que con el tratamiento convencional). En cuadros refractarios al tratamiento quimioterápico no suele ser efectivo y su adición a tratamientos estándar no mejora los resultados (55).

Como tratamiento de mantenimiento tras inducir la remisión con quimioterapia el IFN puede alargar el tiempo de remisión, pero no la supervivencia (56).

Tumores renales

La dosis recomendada es una escalada semanal desde 3 MUI 3 vs hasta 18 MUI 3 vs de IFN alfa-2a vía s.c./i.m. En esta patología la terapia endocrina y la quimioterapia presentan una tasa de respuesta muy baja. Casi ninguno de los agentes ensayados presentan una respuesta superior al 10%. No existe un tratamiento estándar para el carcinoma metastásico de células renales.

En un gran ensayo clínico sobre el uso de citocinas en el carcinoma metastásico de células renales, las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en el grupo de terapia combinada interferón-interleucina 2 (18,6 %) frente a los grupos de monoterapia con interferón alfa-2a (7,5%) y de interleucina 2 (6,5%). También la duración de la respuesta fue estadísticamente significativa en el grupo de terapia combinada, pero con una mayor toxicidad. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia.

Asociando el interferón a vinblastina no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de respuesta ni a la de supervivencia comparando este tratamiento con el interferón solo. También se ha ensayado el uso del interferón gamma para esta indicación, pero en un estudio a doble ciego frente a placebo el resultado fue negativo (57-61).

Melanoma maligno

Como tratamiento de inducción, se administran 20 MUI/m² 5 vs de IFN alfa-2b durante cuatro semanas vía i.v. Como tratamiento de mantenimiento, la dosis es de 10 MUI/m² 3 vs de IFN α -2b s.c. Con el uso de IFN en melanoma maligno se observaron tasas de remisión de aproximadamente el 16%, de las cuales un tercio son respuestas completas. Es un porcentaje bajo, pero similar al que ofrecen otras monoterapias como la dacarbacina. En tratamiento combinado con interleucina 2 sólo se ha demostrado una pequeña mejoría en las tasas de remisión, y tampoco la combinación con quimioterapia ha obtenido mejores resultados.

Administrando IFN alfa-2a a dosis bajas (3 MUI 3 vs durante dieciocho meses) se prolonga el intervalo libre de recaídas en un 25% y el tiempo de supervivencia en un 25% frente al grupo control. Este régimen sería válido únicamente en aquellos pacientes en los que no se han desarrollado nódulos metastásicos, y se debe recurrir a las altas dosis en aquellos pacientes con enfermedad avanzada (62-65).

BIBLIOGRAFÍA

1. Trinchieri G, Perussia B. Immune interferon: a pleiotropic lymphokine with multiple effects. *Immunol Today* 1985;6:131-6.
2. De Cos MA, Merino J. Fármacos inmunodepresores e inmunoestimuladores. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología humana*, 3.^a ed. Barcelona: Masson; 1997. p. 402-4.
3. Isaacs A, Lindenman J. Virus interference I. The interferon. *Proc R Soc B* 1957;147:258-67.
4. McManus Balmer C. Interferons. Biologic response modifiers. En: Finley R, McManus Balmer C, Dozier N, Fortner C, Hoy R, La Civita C, eds. *Concepts in oncology therapeutics*. Maryland: American Society of Hospital Pharmacists; 1991. p. 155-9.
5. Kontsek P, Kontsekova E. Forty years of interferon. *Acta Virologica* 1997;41:349-53.
6. Vilcek J. Forty years of interferon, forty years of cytokines (editorial). *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8:239.
7. Adolf GR. Human interferon omega: review. *Mult Scler* 1995;1(suppl 1):44-7.
8. Cirelli R, Herne K, Tying SK. Interferons: an overview of their pharmacology. *Clin Immunother* 1996; 5(suppl 1):22-30.
9. Echevarría S, Mediavilla A. Fármacos antivíricos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología humana*, 3.^a ed. Barcelona: Masson; 1997. p. 1197-9.
10. Wills J. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:390-9.
11. Reynolds JEF, ed. *Martindale the extra pharmacopoeia*, 31.^a ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1997. p. 653-8.
12. McEvoy G, ed. *Drug information*. American Society of Health-Systems Pharmacists Maryland. American Hospital Formulary Service; 1998. p. 841-70.

13. Haque SJ, Williams BR. Signal transduction in the interferon system. *Semin Oncol* 1998;25(suppl):14-22.
14. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon gamma. *Annu Rev Immunol* 1997;15:749-95.
15. Tanaka N, Sato M, Lamphier MS, Nozawa H, Oda E, Noguchi S, et al. Type I interferons are essential mediators of apoptotic death in virally infected cells. *Genes Cells* 1998;329-37.
16. Foster GR. Interferons in host defense. *Semin Liver Dis* 1997;17:287-95.
17. Meager A. Natural autoantibodies to interferons. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17(suppl 1):51-3.
18. Stadler R. Interferons in dermatology. Present-day standard. *Dermatol Clin* 1998;16:377-98.
19. Sáez A, Guzmán M, Aberturas MR, Molpeceres J, Chacón M, Berges L. Nuevas formas de administración del interferón. *Farm Clín* 1998;15:415.
20. Nesher G, Ruchlemer R. Alpha interferon induced arthritis: clinical presentation treatment and prevention. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:360-5.
21. Hayden F. Antiviral agents. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, eds. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*, 9.^a ed. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 1996. p. 1211.
22. Germann D, Schopfer K. Antiviral drugs. En: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*, 20.^a ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1991. p. 746.
23. Folb PI. Cytostatics and immunosuppressive drugs. En: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*, 20.^a ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1992. p. 1136-7.
24. Hoofnagle J, Di Bisceglie A. The treatment of chronic viral hepatitis. *Drug Therapy N Eng J Med* 1997;336:347-56.
25. Dix S. Biologic response modifiers and colony-stimulating factors. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists Oncology Pharmacy Practice Speciality; 1998. p. 399.
26. Gelman CR, Rumack BH, Hutchison TA, eds. *Interferon alfa. Drug Information Micromedex*; 1998.
27. Mayorgas I, Hernández-Guijo JM. Interferon beta-1b. *Farmacoterapia* 1997;14:107-9.
28. Panitch H. Interferons in multiple sclerosis. A review of the evidence. *Drugs* 1992;6:946-62.
29. Panitch H, Hirsch RL, Schindler J, Johnson K. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987;37:1097-120.
30. Munafó A, Trinchard-Lugan I, Nguyen TXQ, Buraglio M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon beta-1a after intramuscular and subcutaneous administration. *Eur J Neurol* 1998;5:187-93.
31. Higgins G. New interferon treatment for MS may be the best yet. *Inpharma* 1997;1118:9-10.
32. Anónimo. The medical letter on drugs and therapeutics; 1996;18:73-4.
33. Palace J. New and old treatments for multiple sclerosis. *Neurologia* 1998;13:162-5.
34. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Eng J Med* 1991;324:509-16.
35. Interferones. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1998.
36. David J, Liu L. Biología molecular e inmunología de las infecciones parasitarias. En: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martín J, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 13.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1994. p. 1009-10.
37. Gallin J. Transtornos cuantitativos y cualitativos de los leucocitos. En: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martín J, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison principios de medicina interna*, 13.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1993. p. 393-61.
38. Foon K. Hairy cell leukemia. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Biologic therapy of cancer*, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 365-7.
39. Scheinberg D, Golde D. Las leucemias. En: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison principios de medicina interna*, 13.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1994. p. 2040-1.
40. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998;82:827-35.
41. International Interferon α Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998;351:1535-9.
42. Serrano O, Serralta G, Camacho J. Tratamiento de la hepatitis C: interferón solo y en asociación. *Farmacoterapia* 1998;15:174-8.
43. Di Bisceglie A. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351:351-5.
44. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk G, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
45. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa-2b with or without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83-7.
46. Jake Liang T. Combination therapy for hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;339:1549-50.
47. McHutchison J, Gordon S, Schiff E, Shiffman M, Lee W, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;339:1485-92.
48. Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998;339:1493-9.
49. McConnell J. Hepatitis treatment moves on. *Lancet* 1998;352:964.
50. Krown S. Kaposi's sarcoma. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Biologic therapy of cancer*, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 1411-9.

51. Prospective randomized trial of two dose levels of interferon alfa with zidovudine for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Canadian HIV Clinical Trials Network Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1736-42.
52. Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, et al. A long term follow-up of a randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for chronic myelogenous leukemia. The Kouseisho Leukemia Study Group. *Leuk Res* 1998;22:779-86.
53. Foon K. Chronic myelogenous leukemia. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Biologic therapy of cancer*, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 1367-73.
54. McGuire T, Kazakoff P. Chronic leukemias. En: Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L, eds. *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*, 3.^a ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1997. p. 2625-31.
55. Cunningham D, Powles R, Malpas J, Raje N, Milan S, Viner C, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long term follow-up results. *Br J Haematol* 1998;102:495-502.
56. Salmon S. Multiple myeloma. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Biologic therapy of cancer*, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 20-3.
57. Gleave M, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:1265-71.
58. Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, Wersall P, Helting M, Zimmerman R. Survival in renal cell carcinoma-a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 1998;77:1318-20.
59. Savage P, Muss H. Renal cell cancer. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Biologic therapy of cancer*, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 373-87.
60. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard J, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:1272-8.
61. Young R. Metastatic renal-cell carcinoma: what causes dramatic regressions? (editorial). *N Eng J Med* 1998;338:1305-6.
62. Kirkwood J. Adjuvant IFN α -2 therapy of melanoma. *Lancet* 1998;351:1901-3.
63. Grob J, Dreno B, Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically node metastases. *Lancet* 1998;351:1905-10.
64. Johnston SR, Constenla DO, Moore, Atkinson H, A'Hern RP, Dadian G, et al. Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77:1280-6.
65. Kirkwood J. Melanoma. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Biologic therapy of cancer*, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 388-411.