

Interferón beta (IFN β) como tratamiento de la esclerosis múltiple

F. ZARAGOZÁ GARCÍA, M. IBARRA LORENTE

Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid

Resumen

La introducción de los IFN β en el tratamiento de la esclerosis múltiple ha supuesto un gran avance; son fármacos eficaces, capaces de reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas, además de mejorar los parámetros de la enfermedad medidos por RMN. Sin embargo, existe cierta controversia en lo que se refiere a la dosificación, vía y frecuencia de administración óptimas. En el presente artículo se hace una revisión bibliográfica de los estudios sobre la eficacia de los distintos tratamientos, así como sobre la existencia de una posible relación dosis-efecto. Salvando las diferencias entre los distintos ensayos clínicos, que hacen difícil la comparación, los datos indican que la eficacia de los tres productos administrados a las dosis y frecuencias autorizadas, es muy similar. A estas dosis, el efecto clínico parece haber alcanzado un máximo y un aumento de la dosis no logra una mayor eficacia en los parámetros de estudio.

Palabras clave: Interferón beta. Interferón beta-1a. Interferón beta-1b. Eficacia. Administración y dosificación.

Summary

Introduction of interferon β in multiple sclerosis treatment represented a great advance: they are efficacious drugs, capable of reducing rate and severity of relapses, besides improving disease parameters, measured by MR imaging techniques. However, some controversy has been raised on optimal doses, ways and frequency of administration. In this article, the authors review studies about the efficacy of the existing products, as well as evidences for and against a dose-effect relationship. Although differences in clinical trials make comparisons difficult, available data indicate that efficacy of the three products is quite similar. There is no basis to believe that an increase in dose or frequency over those used in phase III trials may lead to a parallel efficacy improvement.

Recibido: 29-04-2002
Aceptado: 27-05-2002

Correspondencia: Francisco Zaragoza García. Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. Ctra. Madrid-Barcelona km 33,600. 28871 Alcalá de Henares. Madrid

Key words: Interferon beta. Interferon beta-1a. Interferon beta-1b. Efficacy. Administration and dosage.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que cursa con recurrencias y remisiones, y que puede, eventualmente, llegar a producir discapacidad permanente. La etiología de esta enfermedad es desconocida por el momento, por lo que no es posible la búsqueda racional de fármacos dirigidos a tratar sus causas. En los últimos años, la incorporación de los IFN β al tratamiento de la EM ha supuesto la apertura de una vía farmacológica nueva con respecto a los agentes inmunosupresores tradicionalmente empleados en el tratamiento de base de la enfermedad (1,2). Existen tres productos registrados con IFN β como principio activo: Avonex[®], Rebif[®] y Betaferón[®], que difieren entre sí en la dosificación, vías y frecuencias de administración. El objetivo del presente artículo es ofrecer una revisión bibliográfica de los datos disponibles sobre la eficacia de los productos a base de IFN β , y sobre las relaciones que se han propuesto entre la dosis administrada y el efecto observado. Para ello se han realizado búsquedas en MEDLINE, empleando los términos "interferon-beta" y "multiple sclerosis", seleccionando las revisiones, los ensayos clínicos y los estudios comparativos.

TIPOS DE IFN β . CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Existen distintos tipos de interferones: alfa (IFN α), beta (IFN β) y gamma (IFN γ), producidos por leucocitos, fibroblastos y linfocitos T, respectivamente, en respuesta a estímulos como virus, vivos o inactivados, o a indica-

dores bioquímicos de infección vírica, como ARN de doble hebra. Los interferones son citoquinas con acciones antivirales, antiproliferativas y antitumorales, aunque difieren en sus características inmunomoduladoras. Todas estas propiedades hacen que estas moléculas tengan un gran potencial terapéutico aplicable, por ejemplo, en enfermedades neoplásicas o de etiología vírica.

La llegada de las técnicas de ADN recombinante (rADN), permitió disponer de IFN en cantidad suficiente para su introducción en clínica. En la actualidad, hay tres productos autorizados con IFN como principio activo: Betaferón®, a base de IFN -1b, y Avonex® y Rebif®, que contienen IFN -1a. Los tres productos poseen algunas características diferentes entre sí: Avonex® y Rebif® tienen como principio activo el IFN -1a, idéntico al IFN humano, aunque se diferencian en la vía de administración (IM y SC, respectivamente) y en su posología. El principio activo de Betaferón® es el IFN -1b. Aunque ambos tipos de IFN se producen mediante técnicas de ADN recombinante, la diferencia estriba en que en la producción de IFN -1b se emplean bacterias como célula hospedadora y el IFN -1a se produce en células de mamífero, concretamente en células de ovario de hámster chino (células CHO). Dado que las bacterias carecen de las enzimas necesarias para glicosilar las proteínas, el IFN -1b carece de azúcares en su estructura, mientras que el IFN -1a es una glicoproteína idéntica a la producida por cultivos de fibroblastos humanos (3). Además, el IFN -1b carece de la metionina N-terminal del IFN humano natural y se ha sustituido la serina en posición 17 del IFN humano por una cisteína, para que el plegado de la molécula de IFN -1b se haga de forma que adopte la conformación biológicamente activa (4). Estas diferencias estructurales modifican la agregación de las moléculas de IFN entre sí, la formación de aductos, la antigenicidad y a la actividad específica del IFN -1b frente al IFN -1a (5).

En ensayos de actividad antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora, la actividad específica del IFN -1b

es un 10% la del IFN -1a, si bien, como se verá más adelante, esto se ha subsanado aumentando la cantidad administrada de manera que la actividad de IFN administrada (expresada como MUI) es muy similar. Las diferencias bioquímicas y farmacológicas entre los tres productos disponibles se resumen en la tabla I.

El mecanismo de acción de los IFNb en la EM no se conoce con detalle. Al igual que otras citoquinas, los IFN se unen a receptores de membrana específicos (receptor para IFN tipo I), que activan factores de transcripción y la expresión de distintas proteínas, como la interleucina 10 (IL-10), neopterina, microglobulina b2, la proteína MxA y la 2'5'-oligoadenilato sintetasa (3,4). Estas proteínas se suelen emplear como indicadores farmacodinámicos del IFN (6,7). El IFN posiblemente actúe modulando la activación de células inmunitarias, disminuyendo la actividad de las células efectoras y aumentando la actividad de las células T supresoras (3). El efecto sobre la respuesta inmune puede estar mediado por una inhibición de la producción de IFN y de sus acciones sobre células presentadoras de antígeno y células T supresoras. También pueden intervenir otros mecanismos en sus efectos sobre la EM: inhibición de la expresión de metaloproteasas, regulación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-, o inhibición de la activación de células T, directamente o a través de IL-10. Por otra parte, se ha sugerido una participación vírica en la etiopatogenia de la EM, por lo que la acción antiviral del IFN es otro posible mecanismo de acción.

ESTUDIOS EN HUMANOS; EFICACIA

Existen numerosos datos que avalan la eficacia del IFN en la esclerosis múltiple. Los tres productos disponibles comercialmente han demostrado en ensayos clínicos, un efecto beneficioso en distintos parámetros de la

Tabla I. Características básicas de los interferones empleados en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Tipo	IFNβ-1a	IFNβ-1b	
Nombre comercial	Avonex®	Rebif®	Betaferón®
Número de aminoácidos	166	166	165
Aminoácido en 17	Cisteína	Cisteína	Serina
Glucosilación	Sí	Sí	No
Origen	Células CHO, rADN	Células CHO, rADN	<i>E. coli</i> , rADN
Administración	IM	SC	SC
Excipientes-estabilizantes	Albúmina	Manitol y albúmina	Dextrosa y albúmina
Tampón	Fosfato, pH=7,2	Acetato, pH=5,0-5,5	Cloruro sódico, pH=7,1-7,8
Dosis (µg/MUI)	30 µg/6 MUI ¹	20-40 µg / 6-12 MUI ¹	250 µg / 8 MUI ¹
Frecuencia de administración	1 vez / semana	3 veces / semana	Días alternos

1 MUI= Millones de UI

enfermedad (8). Todos ellos reducen la discapacidad de los pacientes (9-11), la frecuencia de recaídas (9,10,12), la frecuencia de aparición de nuevas lesiones (9,10,13) y mejoran algunos parámetros de resonancia magnética (RMN) (9,10,13,14). Algunos autores han descrito también una mejoría de la atrofia cerebral (15). Además, el IFN ha demostrado ser beneficioso tras primer evento desmielinizante en pacientes cuya RMN indica desmielinización subclínica, disminuyendo el riesgo de progresión de la EM, tanto clínica como por técnicas de RMN (16-18).

A continuación, se resumen los resultados de los ensayos clínicos más importantes de los distintos productos de IFN aprobados para el tratamiento de la EM. Los criterios de exclusión son comunes a prácticamente todos los estudios: tratamiento previo con IFNs, tratamiento con corticoides en las 4-8 semanas anteriores a la incorporación al estudio o tratamiento en los últimos 12 meses con otros agentes inmunosupresores o inmunomoduladores.

Betaferón®

Se compararon los efectos de Betaferón®, administrado a dos dosis: 50 y 250 µg, vía SC en días alternos, frente a placebo en un total de 372 pacientes (12). Tras un periodo de 2 años, ambas dosis de Betaferón® redujeron las recaídas comparadas con el placebo; se observaron diferencias significativas entre ambas dosis de Betaferón® ($p=0,0086$, 50 mg vs 250 mg). Además, el número de pacientes libres de recaídas tras 2 años fue significativamente mayor en el grupo tratado con Betaferón® a la dosis más alta. En ninguno de los dos grupos tratados se modificó significativamente la progresión de la invalidez tras un periodo de tres años. El efecto sobre las pruebas de diagnóstico por imagen mediante RMN, estudiadas en un subgrupo de 52 pacientes, fue heterogéneo (14): Betaferón® 250 µg redujo la carga de la lesión en T2 y ambas dosis redujeron el porcentaje de lesiones activas y el desarrollo de nuevas lesiones frente a placebo. En este caso, las diferencias entre ambas dosis no resultaron significativas.

También se han estudiado los efectos de Betaferón® en EM progresiva secundaria, en dos ensayos clínicos. En el primero de ellos, que incluía a un total de 360 pacientes, Betaferón® 250 µg en días alternos frente a placebo retrasó significativamente la progresión de la enfermedad, reduciendo además la proporción de pacientes en los que se confirmó la progresión y la probabilidad de depender de una silla de ruedas (19). En este estudio se observó un efecto positivo del Betaferón® en los parámetros de RMN (volumen de la lesión y número de nuevas lesiones). En un subgrupo de 95 pacientes, el tratamiento no modificó la atrofia cerebral y el descenso progresivo en el volumen cerebral (8). En el otro estudio en EM progresiva secundaria, se analizaban los efectos de Betaferón® (dosis de 250 µg y 160 µg/m²) frente a placebo, administrado en

días alternos (8). A diferencia del estudio anterior el Betaferón®, a ninguna de las dos dosis empleadas, modificó la progresión de la discapacidad. Sin embargo, el tratamiento modificó otros parámetros de la enfermedad, como la frecuencia de recaídas media y el desarrollo de las lesiones.

Avonex®

La eficacia y seguridad de Avonex® fue demostrada en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que incluía a 301 pacientes con EM recidivante-remitente (9). Los pacientes fueron asignados a recibir Avonex® (30 µg, IM) o placebo 1 vez a la semana, durante dos años. El tratamiento con Avonex® redujo significativamente la progresión de la discapacidad en estos pacientes; también redujo el riesgo de sufrir recaídas múltiples. Los pacientes que recibían Avonex® tenían además menor número de recaídas al año. Avonex® también tuvo efectos positivos en los parámetros de RMN: redujo el número de las lesiones que captaban el contraste (activas), reduciendo también el volumen de estas lesiones por paciente (9). En un estudio a, de las imágenes de RMN los pacientes de este ensayo, se observó que Avonex® reducía la progresión de atrofia cerebral comparado con el grupo placebo (15).

El estudio CHAMPS (*Controlled High Risk Subjects Avonex® Multiple Sclerosis Prevention Study*) es un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en el que se analizó el efecto de Avonex® (30 µg, 1 inyección IM semanal) en 383 pacientes con riesgo de desarrollar EM clínica (16). En estos pacientes, Avonex® retrasó la aparición de EM clínicamente manifiesta comparado con placebo.

Rebif®

El estudio PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon-β-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*) comparaba la eficacia clínica de Rebif® 22 y 44 µg SC tres veces en semana con placebo en pacientes con EM recidivante-remitente durante un periodo de dos años (10). Los grupos tratados con Rebif®, 22 y 44 µg, tuvieron menor media anual de recaídas comparados con placebo (1,82, 1,73 y 2,56, respectivamente). Rebif®, a ambas dosis, redujo significativamente el riesgo de recaídas y la gravedad de las mismas. Además, frenó la progresión de la invalidez frente a placebo. Ambas dosis redujeron de manera significativa las lesiones activas T2, resultando más potente la dosis de 44 µg frente a la de 22 µg. El seguimiento del tratamiento durante dos años más, PRISMS-4 (20), asignando a todos los pacientes tratamiento con Rebif®, 22 ó 44 µg, demostró que los beneficios clínicos y los observados por RMN se mantenían.

En el estudio OWIMS (*Once Weekly Interferon for Multiple Sclerosis*) (13), se estudiaron los efectos de

Rebif® 22 ó 44 µg, SC, administrado una vez en semana, frente a placebo sobre distintos parámetros de RMN en pacientes con EM recidivante-recurrente, durante 48 semanas. En la semana 24, Rebif® 44 µg tuvo un efecto positivo en distintas medidas de RMN frente a placebo, mientras que el efecto de Rebif® 22 µg sólo fue significativo en algunas de ellas. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas cuando se comparaban ambas dosis entre sí, tras 24 ó 48 semanas de tratamiento.

La eficacia de Rebif® (22 µg, SC, una vez por semana) también ha sido estudiada en pacientes con riesgo de desarrollar EM clínicamente manifiesta: Estudio ETOMS (*Early Treatment of Multiple Sclerosis Study*) (17). Rebif® redujo la proporción de pacientes que desarrollaron EM comparada con el grupo placebo (34 y 45%, respectivamente).

En otro estudio (SPECTRIMS), se comparaba la eficacia de Rebif® (22 y 44 µg SC, tres veces por semana) en pacientes con EM secundaria progresiva (8,21). En estos pacientes, ninguna de las dos dosis de Rebif® modificó el tiempo de progresión hasta la invalidez. Ambas dosis redujeron la frecuencia de recaídas y el número de recaídas medias de manera similar entre sí. Rebif® 44 µg también modificó otros parámetros de estudio: disminuyó la gravedad de las recaídas, el uso de corticosteroides y las hospitalizaciones relacionadas con la EM, y aumentó el tiempo hasta la primera recaída y el número de pacientes libres de episodios. La dosis de 22 µg redujo el número de recaídas y la necesidad de administrar corticosteroides. No se apreciaron diferencias significativas entre los efectos de ambas dosis en ninguna de las variables incluidas en el estudio.

En resumen, los resultados de principales ensayos clínicos de IFN en pacientes con EM recidivante-remite (9,10,12) demuestran que estos fármacos son capaces de reducir significativamente la frecuencia (Tabla II) y gravedad de las exacerbaciones de la EM. Además, esto se suele acompañar de efectos positivos en la mayoría de los parámetros de RMN, con una reducción de las lesiones activas y del área de lesión (14,22,23). Además, el trata-

miento precoz con IFN retrasa la aparición de EM manifiesta en los pacientes que han sufrido un primer episodio indicativo de lesión desmielinizante (16-18).

Las aparentes diferencias entre los IFN registrados para el tratamiento de la EM son la cantidad de fármaco administrado, la vía y frecuencia de administración: Avonex®, administrado por vía intramuscular, 30 µg una vez por semana; Betaferón®, 250 µg por vía subcutánea cada 48 horas y Rebif®, 22 ó 44 µg administrados por vía subcutánea 3 veces por semana. Sin embargo, esas diferencias en dosis semanal, vía y frecuencia de administración no se traducen en diferencias en la reducción de las recaídas, según los resultados obtenidos en ensayos clínicos en fase III, donde han demostrado una eficacia muy similar (Tabla II).

Hasta el momento actual, no se han realizado estudios doble ciego que comparen la eficacia de las diferentes preparaciones de IFN. Las sustanciales diferencias metodológicas entre los estudios publicados (población de pacientes, duración objetivos y definición de los parámetros de estudio), hacen muy difícil realizar comparaciones inter-estudios, por lo que no es posible extraer conclusiones definitivas acerca de la superioridad de uno respecto a otros a partir de los datos publicados (8). Además, la comparación de las propiedades farmacológicas de los distintos productos de IFN resulta controvertida debido a: a) no existe un marcador farmacodinámico relacionado unívocamente con el efecto clínico, y la principal fuente de información sobre la eficacia son los parámetros clínicos incluidos en cada estudio; y b) las recaídas pueden no ser el mejor indicador de progreso de la enfermedad y existen discrepancias entre distintos estudios en lo que se considera una recaída. Sin embargo, y dado que es uno de los pocos parámetros adoptados por todos los principales estudios (8), es el que se ha considerado en el presente artículo.

BIODISPONIBILIDAD, VÍA DE ADMINISTRACIÓN EFECTOS SECUNDARIOS E INMUNOGENICIDAD

Biodisponibilidad, vías y frecuencia de administración

El IFN- actúa a través de distintas proteínas, como enzimas o citoquinas, cuya expresión induce. Por este motivo, el IFN es un fármaco cuyas concentraciones plasmáticas se relacionan con el efecto producido de manera menos estrecha que fármacos más "clásicos", que actúan directamente sobre la célula diana. Así, hay estudios que han mostrado que la duración e intensidad del efecto de IFN -1a en voluntarios sanos resultaron independientes de los niveles plasmáticos de IFN (7). En estos pacientes, los efectos farmacodinámicos del IFN, medidos como la inducción de la enzima 2'-5' oligoadenilato sintetasa intracelular, persistieron incluso cuando

Tabla II. Eficacia clínica de las dosis autorizadas de Betaferón®, Avonex® y Rebif® tras 1 y 2 años de tratamiento

Producto	Reducción de recaídas (%)			Reducción de la progresión. ^b
	Primer año	Segundo año	Total	
Betaferón®	33	28	31	29 (NS)
250 µg (12)				
Avonex® 30 µg (9)	29 ^a	35 ^a	32	37
Rebif® 22 µg (10)	33	23	29	23 (NS)
Rebif® 44 µg (10)	37	28	32	31

^a Los resultados corresponden a pacientes estudiados durante 2 años.

^b El ensayo de Avonex® requería progresión mantenida durante 6 meses; el ensayo de Rebif® PRISMS requería progresión mantenida durante 3 meses.

NS= diferencias no significativas respecto a placebo.

los niveles plasmáticos de IFN γ habían caído hasta nivel basal, y permanecieron elevados significativamente incluso tres días después de una dosis única (7). En otro ensayo sobre voluntarios sanos, los niveles de marcadores de actividad del IFN γ -1a, neopterina y γ -globulina alcanzaron sus niveles máximos 48 horas tras la administración del IFN γ , momento en el que los niveles de IFN γ habían caído prácticamente a nivel basal (24).

En pacientes con EM ocurre algo muy similar. Se midieron en 10 pacientes las concentraciones plasmáticas de IFN γ -1a, administrado vía IM, 6 MUI 1 vez por semana (Avonex[®]) a los 3 y a los 6 meses de tratamiento. Tras un tratamiento de varios meses, se realizó una curva de nivel plasmático de IFN γ -1a, tomando muestras de sangre a las 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la administración. La concentración plasmática máxima se alcanzaba al cabo de unas 8 horas, y a las 24 horas de la inyección no se detectaba IFN γ -1a en plasma (25). Sin embargo, los efectos de una inyección intramuscular de Avonex[®] sobre las concentraciones del marcador farmacodinámico microglobulina γ 2 eran detectables con una administración semanal, lo que está de acuerdo con la eficacia demostrada en ensayos clínicos de una dosis semanal de Avonex[®].

Existe cierta controversia en lo referente a la influencia de la vía de administración en la farmacocinética y en la farmacodinamia del IFN γ . En algunos trabajos el área bajo la curva de concentración plasmática de IFN γ -1a en voluntarios sanos tras administración IM es marcadamente mayor a la obtenida por vía SC (24). En cambio, otros trabajos han obtenido curvas de nivel plasmático de IFN γ -1a prácticamente superponibles tras la administración a voluntarios sanos de 60 μ g de Avonex[®] IM, Rebif[®] IM o Rebif[®] SC (26). Sin embargo, aun en caso de existir diferencias en las concentraciones plasmáticas entre la vía IM o SC, estas diferencias fueron mínimas al comparar los niveles de marcadores farmacodinámicos, microglobulina γ 2 y neopterina (24,27) o 2'-5' oligoadenilato sintetasa intracelular (7,27) tras la administración por distintas vías.

En un estudio se administraba IFN γ -1a (Rebif[®]) a voluntarios sanos, según tres diseños experimentales diferentes: a) administración por vía intravenosa a tres dosis (22, 44 y 66 μ g); b) estudio de la biodisponibilidad, comparando los niveles obtenidos tras la administración de 66 μ g por vía IV con la IM y SC; y c) la administración repetida, en días alternos, de 66 μ g por vía subcutánea (28). Tras una administración intravenosa única, la distribución del IFN γ -1a sigue una cinética triexponencial ($t_{1/2}$ de 3, 42 minutos y 22 horas). Las biodisponibilidades relativas de la vía subcutánea e intramuscular fueron muy similares, de 30 y 27% respectivamente, respecto a la vía intravenosa ($P > 0,05$). La administración repetida, cada 48 horas, conduce a la acumulación del fármaco, detectándose una semivida terminal de 66 horas. Se estudiaron también las concentraciones plasmáticas de indicadores bioquímicos de la actividad del IFN γ (actividad 2'-5' oligoadenilato-sintetasa intracelular,

neopterina y microglobulina γ 2), que se elevaron significativamente a cualquiera de las dosis y vías de administración empleadas y permanecieron elevados con la administración en días alternos.

Un trabajo similar comparaba los efectos farmacodinámicos de IFN γ -1a, SC o IM, y los de IFN γ -1b SC en 75 voluntarios sanos, sobre las concentraciones plasmáticas de proteína MxA y 2', 5'- oligoadenilato sintetasa (27). Este trabajo no encontró diferencias en los marcadores farmacodinámicos entre las distintas vías de administración ni entre los distintos IFN γ s.

Otro factor que diferencia a las especialidades autorizadas es la frecuencia de administración. En un estudio se comparaban los efectos de Avonex[®], 6 MUI en una administración semanal, o Betaferón[®], 8 MUI en días alternos, sobre los parámetros farmacodinámicos, neopterina y de microglobulina γ 2 (29). La administración en días alternos elevó progresivamente los niveles plasmáticos de estos marcadores durante toda la semana, mientras que los efectos de la administración semanal de Avonex[®] desaparecían alrededor del 5º día, aunque otros autores establecen una mayor permanencia de los marcadores farmacodinámicos en plasma (25). Además, hay que considerar que una mayor frecuencia de administración parece ir asociada a una mayor formación de anticuerpos (5).

Efectos secundarios

Los principales efectos adversos asociados a la administración de IFN γ son la aparición de cuadros pseudogripales, malestar, molestias gastrointestinales, elevación de las transaminasas, leucopenia o reacciones locales en el punto de administración. Las reacciones en el punto de administración son más frecuentes en el caso del IFN γ -1b y con el empleo de la vía SC (30).

Los cuadros pseudogripales están caracterizados por fiebre, cefaleas, mialgias, escalofríos y artralgias, que aparecen entre 2 y 6 horas tras la administración y remiten espontáneamente a las 24 horas. Esta reacción puede prevenirse con la administración de AINEs o paracetamol (30).

Inmunogenicidad

La administración de IFN γ induce en algunos pacientes la formación de anticuerpos anti-IFN γ . Estos anticuerpos pueden ser de dos tipos, con un diferente comportamiento frente al IFN γ : neutralizante y no neutralizante (31). Parece ser que la generación de anticuerpos de los denominados "no neutralizantes" se produce a un ritmo mucho mayor que los de tipo neutralizante (31). La formación de anticuerpos está influida por factores como la antigenicidad intrínseca de la molécula, la formación de agregados, la dosis de antígeno o la vía o frecuencia de administración (5,8).

En el estudio de Jacobs y cols. (9), se evaluó la presencia de anticuerpos neutralizantes en un subgrupo de 85 pacientes tras un tratamiento con IFN -1a vía IM durante 2 años, detectándose su presencia en un 22% de estos pacientes. Sin embargo, el reducido número de pacientes no permitió sacar conclusiones sobre una posible reducción de la eficacia secundaria a la presencia de anticuerpos.

En el estudio PRISMS-4 (20), los pacientes tratados durante 4 años con Rebif® a la dosis de 22 ó de 44 µg, desarrollaron anticuerpos en un porcentaje de 23,7 y 14,3% respectivamente, fenómeno que iba acompañado de una reducción del efecto del tratamiento en ambos grupos. En otros ensayos se han observado reducciones de la eficacia similares (21).

La frecuencia de aparición de estos anticuerpos depende del tipo de IFN empleado. En principio, es esperable que la administración de IFN -1b genere mayor producción de anticuerpos que el IFN -1a (humano), dado que sus diferencias con este último, aunque mínimas, le hacen más inmunogénico. Algunos trabajos han encontrado que la frecuencia de aparición de anticuerpos es mayor en pacientes tratados con Betaferón® que en pacientes tratados con IFN -1a, IM o SC (5,31). Sin embargo, las diferencias entre los distintos IFN pueden atenuarse en tratamientos crónicos y se ha descrito que tras el primer año de tratamiento las diferencias entre los niveles de anticuerpos no son significativas (5).

La vía de administración también influye en la formación de anticuerpos. En un estudio que incluía a 754 pacientes con EM recidivante-remitente, tratados durante 24 meses con uno de los siguientes tratamientos: 22 µg (6 MUI) de IFN -1a subcutáneo (Rebif®), una o tres veces en semana, 6 MUI (30 µg) de IFN -1a intramuscular una vez por semana (Avonex®) o 8 MUI de IFN -1b en días alternos (5), se demuestra que la inmunogenicidad el IFN -1b es mayor que la del IFN -1a, al menos al comienzo del tratamiento. La formación de anticuerpos aumenta con la frecuencia de administración y si se emplea la vía subcutánea (5).

ESTUDIOS COMPARATIVOS DE DOSIS DE IFNβS

Existe cierta controversia sobre si las dosis de IFN autorizadas son las más adecuadas o si, por el contrario, pueden resultar sub-óptimas en algunos casos, en los que un incremento de dosis alcanzaría una mayor eficacia.

Basándose en los ensayos clínicos en fase III de Betaferón® (12,14) se aprobó la dosis de 250 µg de IFN -1b para el tratamiento de la EM recidivante-remitente, estimándose que la dosis de 50 µg era demasiado baja (Tabla III). El umbral de eficacia clínica se situaría en la dosis de 250 µg de Betaferón®, según se ha estimado en un ensayo en EM secundaria progresiva (8).

En el estudio SPECTRIMS (21), el tratamiento con Rebif®, 44 µg/3 veces por semana vía SC, modificó mayor número de parámetros que el grupo tratado con 22 µg administrado con la misma frecuencia. Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos sólo resultaron significativas en una variable. Además, tampoco se aprecian las diferencias a largo plazo (4 años) (20,21).

En el estudio OWIMS se comparaba las dosis de 22 ó 44 µg de IFN -1a SC (Rebif®), pero administradas una vez a la semana, en enfermos con EM recidivante-remitente (13). En este estudio se consideraron principalmente parámetros de RMN. La eficacia de la dosis de 44 µg semanales fue significativamente superior a la de 22 µg semanales, que se consideró insuficiente. Aun así, los resultados finales tras 48 semanas de tratamiento no difirieron significativamente entre ambas dosis (13).

Hay que considerar que ninguno de los estudios publicados hasta este momento, está destinado a comparar la eficacia de dos o más dosis de un IFN en EM. El estudio de la posible relación dosis-efecto requiere estudios con un diseño adecuado y con este objetivo específico para cada categoría de IFN (8).

A este respecto, en los próximos meses se prevé la publicación de un estudio, el mayor realizado hasta el momento en pacientes con EM, diseñado específicamen-

Tabla III. Eficacia clínica de IFN -1b (Betaferón®) (A) y IFN -1a SC (Rebif®)(B-D) e IM (Avonex®)(E) en estudios de comparación de dosis

Estudio	Dosis	Variables analizadas			
		Discapacidad	Brotos	RMN	
A	IFBN Study Group (12)	50 vs 250 µg, días alternos	NS	S ¹	S/NS
B	PRISMS (2años) (10)	22 vs 44 µg, SC, 3 veces /semana	NS	NS	S/NS ²
C	PRISMS-4 (4 años) (20)	22 vs 44 µg, SC, 3 veces /semana	NS	NS	S/NS ³
D	OWIMS (20)	22 vs 44 µg, SC, 3 veces /semana	NR	NS	S/NS ²
E	AVONEX® estudio 805 (pendiente de publicación)	30 µg vs 60 µg, 1 vez semana	NS	NS	NS

NS= diferencias no significativas; S= diferencias estadísticamente significativas; NR= datos no disponibles.

¹ P=0,0086 50 vs 250 µg.

² Sólo se observa variación en las lesiones activas T2 con la dosis.

³ Sólo se observa el efecto del aumento de dosis en un subgrupo de pacientes, a los que se realizó una RMN T2 mensual y RMN con contraste de gadolinio.

te para comparar la eficacia relativa de diferentes dosis de Avonex® (8,32). Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, que incorpora aproximadamente a 800 pacientes, a los que se administraba Avonex®, 30 ó 60 µg semanales durante 3 años. Los datos preliminares indican que la eficacia de ambas dosis es similar en todos los parámetros clínicos del estudio y en casi todos los parámetros de RMN; confirmando además los datos obtenidos en el estudio pivotal.

En resumen, los datos disponibles hasta el momento señalan que los IFN indicados en el tratamiento de la EM tienen eficacia muy similar administrados a las dosis y frecuencias autorizadas. Los datos de algunos estudios indican que, por debajo de cierta dosis umbral de IFN o si se reduce la frecuencia de administración (13), la eficacia tiende a disminuir en algunos parámetros. Sin embargo, por encima de esa dosis, un aumento del IFN administrado no consigue una eficacia significativamente mayor. Es decir, la relación dosis-efecto tendría una forma exponencial, aproximándose más o menos asintóticamente a un efecto máximo, fenómeno que se conoce como "efecto-techo" (8). Según algunos autores, la saturación de los receptores para IFN podría dar una explicación farmacodinámica para este fenómeno (8). Es posible también que las respuestas celulares desencadenadas por el IFN (la activación de factores de transcripción, expresión de proteínas o la subsiguiente unión de esos mediadores a sus receptores) sean, a su vez, saturables.

Además, es previsible que el aumento de la dosis conlleve mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. En el estudio PRISMS, la intensidad de los efectos adversos (reacciones en el sitio de administración, linfopenia, leucopenia, granulocitopenia y elevación de alanina-amino-

transferasa) era mayor en el grupo que recibía Rebif® a la dosis de 44 µg que en el grupo que recibía 22 µg (10). En otro estudio en el que se administraban las dos dosis de Rebif® (22 y 44 µg), la dosis mayor se asoció a mayor número de episodios de linfopenia (8). En el estudio OWIMS, la dosis mayor de Rebif® se asoció a una mayor incidencia de síntomas pseudogripales (13).

CONCLUSIONES

El IFN ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EM, en la reducción del número de recaídas, así como la gravedad de las mismas, y es capaz de retrasar la aparición de la enfermedad en tratamiento precoz. También han mostrado efectos positivos en algunos de los parámetros característicos de la enfermedad detectados mediante RMN. Los efectos del IFN no dependen estrechamente de sus concentraciones plasmáticas; esta relativa independencia es consecuencia de su mecanismo de acción, basado en la inducción de citoquinas y otras distintas proteínas, con efectos de larga duración. A pesar de las diferencias farmacocinéticas entre la administración IM o SC, las diferencias farmacodinámicas entre ambas vías son muy pequeñas.

A las dosis y frecuencias de administración autorizadas, las tres especialidades autorizadas para el tratamiento de la EM con IFN como principio activo tienen una eficacia muy similar, tanto en los parámetros clínicos como en los de RMN. Por encima de dichas dosis, no se ha demostrado que aumente la eficacia, aunque sí aumenta el coste del tratamiento y, previsiblemente, la incidencia de reacciones adversas.

Bibliografía

- Zaragoza F, Ávila M. Tratamiento Farmacológico. En: Gimeno A, ed. Esclerosis Múltiple. Guía Práctica; Madrid; 1997. p. 113-23.
- Polman CH, Uitdehaag BMJ. Drug treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2000; 321: 490-4.
- Holliday SM, Benfield P. Interferon-β-1a. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in multiple sclerosis. *Bio-Drugs* 1997; 8: 317-30.
- Runkel L, Meier W, Pepinsky RB, Karpusas M, Whitty A, Kimball K, et al. Structural and functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human interferon-beta (IFN-beta). *Pharm Res* 1998; 15: 641-9.
- Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Skovgaard GL, et al. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 706-12.
- Cook SD, Quinless JR, Jotkowitz A, Beaton P. The Neutralizing Antibody Study Group. Serum IFN neutralizing antibodies and neopterin levels in a cross-section of MS patients. *Neurology* 2001; 57: 1080-4.
- Salmon P, Le Cotonnec JY, Galazka A, Abdul-Ahad A, Darragh A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon-beta in healthy male volunteers. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 759-64.
- Canet M. IFN β: Is there a ceiling effect in multiple sclerosis? *Clin Drug Invest* 2001; 21: 307-18.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RMN, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- Rudick RA, Googkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RMN, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 358-63.
- IFNB Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis I. Clinical results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- OWIMS. Once Weekly Interferon for Multiple Sclerosis Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose-response in relapsing-remitting MS. The OWIMS study. *Neurology* 1999; 53: 679-86.
- Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group. The Interferon

- Beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.
15. Rudick RA, Fischer E, Lee J-C, Simons J, Jacobs LD. Use of brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999; 53: 1698-704.
 16. Jacobs LD, Beck SW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
 17. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
 18. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002; 51: 481-90.
 19. European Study Group on Interferon -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial on interferon b-1b in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
 20. PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1268-36.
 21. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. The University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group, The SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-13.
 22. Li DK, Paty DW, the UBC MS/MRI Analysis Research Group, the PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomised, double-blind placebo-controlled study of interferon-b1a in a relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 197-206.
 23. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group *Ann Neurol* 1998; 43: 79-87.
 24. Alam J, McAllister A, Scaramucci J, Jones W, Rogge M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Interferon Beta-1a (IFN -1a) in Healthy Volunteers after Intravenous, Subcutaneous or Intramuscular Administration. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 35-43.
 25. Khan OA, Dhib-Jalbut SS. Serum interferon beta-1a (Avonex®) levels following intramuscular injection in relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 1998; 51: 738-42.
 26. Munafo A, Trincharde-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.
 27. Stürzebecher S, Maibauer R, Heuner A, Beckmann K, Aufdembrinke B. Pharmacodynamic comparison of single doses of IFN 1a and 1b in healthy volunteers. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 1257-64.
 28. Buchwalder PA, Buclin T, Trincharde I, Munafo A, Biollaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of IFN -1a in healthy volunteers. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20: 857-66.
 29. Williams GJ, Witt PL. Comparative study of the pharmacodynamic and pharmacologic effects of Betaseron® and Avonex®. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 967-75.
 30. Munschauer III FE, Kinkel RP. Managing side-effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical therapeutics* 1997; 19: 883-93.
 31. Scagnolari C, Bellomi F, Turriziani O, Bagnato F, Tomassini V, Lavolpe V, et al. Neutralizing and Binding Antibodies to IFN-beta: Relative Frequency in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Treated with Different IFN-beta Preparations. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 207-13.
 32. European Study Group on Interferon-Beta-1a in MS. Double-blind randomized multicenter dose-comparison study of interferon- -1a (AVONEX®): rationale, design and baseline data. *Mult Scler* 2001; 7: 179-83.