

## Terapia con interferones

A. Alcalá / M.<sup>a</sup> del M. Nieto / M.<sup>a</sup> C. Avellaneda / P. Fontecha / M.<sup>a</sup> del Monte Trujillo / E. Martínez / F. Gámez / M.<sup>a</sup> S. Duran / M.<sup>a</sup> L. Escudero

### Introducción

Los interferones son una familia de glucoproteínas producidas por células infectadas por virus, que aportan propiedades de indudable beneficio terapéutico, como capacidad inmunomoduladora, efecto antivírico, propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas (1). La ingeniería genética ha facilitado su obtención en cantidades masivas, permitiendo que de producto biológico de investigación pase a categoría de medicamento accesible.

Desde 1984 se unificaron las diversas nomenclaturas de los IFNs, denominándose en la actualidad IFN alfa al interferón leucocitario, producido fundamentalmente por monocitos y linfocitos B, IFN beta al producido por fibroblastos y células epiteliales, e IFN gamma al producido por linfocitos T.

Son polipéptidos de 17.000 a 25.000 dalton de PM, formados por 146 a 166 aminoácidos. Los genes que regulan su síntesis, se localizan en el brazo corto del cromosoma 9 para los IFNs alfa y heta; en el cromosoma 12 para el IFN gamma.

Experimentalmente ISAACS y LINDENMANN pusieron de manifiesto la capacidad de «interferir» la replicación vírica que demuestran estas glucoproteínas, propiedad no única, que, sin embargo, ha dado nombre a toda la familia de interferones. GRESSER, trabajando con ratones inoculados con células tumorales, puso de manifiesto el efecto antiproliferativo de los IFNs, posibilidad que experimental y clínicamente se está explotando en grado mayor.

La investigación en clínica humana, comienza con STRANDER en Suecia, que administró IFN a 44 casos de osteosarcoma, demostrando aumento de la supervivencia global.

En nuestro medio sanitario, los IFNs son especialidades farmacéuticas de diagnóstico hospi-

talario, y siguiendo el orden cronológico de aparición en el mercado, catalogamos: IFN Alfa-2A Roferon de Roche, Alfa 2-B Intron A de Schering, IFN Alfa-n1 Wellferon de Wellcome e IFN Beta, denominado Fronc de Sero-

no; los dos primeros recombinantes, Wellferon inducido por el virus de Sendai y el último obtenido de los fibroblastos de forma natural. En nuestra comunidad andaluza, el uso de IFNs está regulado por normativa específica SC 8/94, que califica a los IFNs de Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario, cuya prescripción queda reservada a Facultativos Especialistas adscritos a Servicios Hospitalarios.

Las indicaciones legalmente admitidas en el S.A.S. son las que se describen a continuación. Tricoleucemia o Leucemia de células peludas. Hepatitis B crónica activa, en adultos que presenten marcadores de replicación vírica, es decir, ADN-VHB o HBeAg positivo.

Tratamiento de duración limitada (6 a 12 meses) para la reducción de la actividad de la hepatitis C crónica activa, en adultos que presenten elevación de los enzimas sin descompensación hepática. No se ha demostrado la eficacia clínica e histológica del tratamiento de larga duración.

Tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con mieloma múltiple que previamente han obtenido una respuesta objetiva con el tratamiento quimioterápico de inducción habitual.

Tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a SIDA en paciente sin historia de infección oportunista.

Tratamiento intralesional del carcinoma basocelular superficial y nódulo ulcerativo en aquellos pacientes en los que no se pueda realizar cirugía o radioterapia.

Fase crónica de la leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo. Se ignora

aún si el IFN puede considerarse un tratamiento con potencial curativo en esta indicación. Tratamiento intralesional de los condilomas acuminados en pacientes que no respondan satisfactoriamente a otras modalidades de tratamiento.

Tratamiento advuvante del linfoma no Hodgkin de tipo folicular de bajo grado de malignidad y alta carga tumoral (estadios III y IV) en asociación con los regímenes de quimioterapia de tipo CHOP.

La mayoría de los conocimientos clínicos y experimentales se agrupan en torno al IFN alfa. Son las neoplasias hematológicas crónicas las entidades que mayor sensibilidad han demostrado, junto a las hepatitis B y C.

Dadas las complejas propiedades biológicas que presentan los IFNs, las indicaciones potenciales son interminables, sólo la comunicación a la comunidad científica de los resultados de los múltiples ensayos clínicos, de índole nacional e internacional actualmente en desarrollo, pondrán poco a poco a estos medicamentos en el lugar que les corresponda.

Las escasas diferencias biológicas que los IFNs disponibles presentan, no justifican las restricciones oficiales que se observa en alguno de ellos, sólo explicable por el mayor o menor grado de desarrollo de su expediente administrativo; las diferencias en las indicaciones admitidas observadas en las diferentes comunidades autónomas en nuestra nación las justificamos por motivos económicos.

#### **Leucemia mielóide crónica**

Dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos, el interferón demuestra efecto terapéutico por sus propiedades antiproliferativas sobre los precursores hematopoyéticos (3, 6, 7).

Es la leucemia mielóide crónica donde mayor eficacia ha demostrado, aunque en la trombocitemia esencial y en la policitemia vera también se obtienen respuestas. El IFN se ha utilizado en la mielofibrosis idiopática con resultados dispares.

La leucemia mielóide crónica (LMC) es una enfermedad de origen clonal que afecta a la célula

madre hematopoyética, que tras un curso crónico desemboca inexorablemente en una leucemia aguda de peor pronóstico que las leucemias agudas de novo.

El *cuadro clínico* de la LMC está presidido por una intensa proliferación de la serie granulocítica en sangre periférica, médula ósea y bazo. En un 95% de los casos se encuentra un marcador tumoral por excelencia, el cromosoma Filadelfia, que refleja una traslocación recíproca entre el cromosoma 22 y 9. Por análisis molecular se determina el oncogén bcr-abl (8), fruto de este intercambio entre los citados cromosomas, que da lugar a la síntesis de una proteína con intensa actividad tirosinasa que responde de la intensa transformación neoplásica de las células hematopoyéticas.

La supervivencia mediana de la enfermedad sin tratamiento es de 20 meses, que se incrementa a 5, 4 y 2,5 años en los pacientes que reciben tratamiento convencional y pertenecen a los grupos de bajo, intermedio o alto riesgo siguiendo la clasificación pronóstica propuesta por el International CML Prognosis Study Group (4). Los parámetros de mayor interés pronóstico son la edad, mayor tamaño del bazo, trombocitosis superior a  $700 \times 10^9/L$  y un mayor % de blastos en sangre periférica (2).

Entre los avances terapéuticos debemos resaltar el TMO de donante emparentado, único remedio que en esta enfermedad produce curación. Las limitaciones del TMO son la edad, inferior a los 50 años y la disponibilidad de un adecuado donante. Estas características en un notable grupo de pacientes no se pueden cumplir y desde que el grupo de investigadores del Anderson Cancer Center de Houston en el 80 (8, 9), comunicó que el IFN alfa inhibe la hematopoyesis y produce remisiones hematológicas en los enfermos, muchos grupos de trabajo de investigación aplicada han y están desarrollando ensayos terapéuticos con estas citoquinas.

En nuestro Servicio de Hematología, hemos adquirido experiencia en el manejo del interferón en la LMC, siguiendo el protocolo del Grupo Español del Interferón Alfa 2 A en LMC Filadelfia positiva.

Es un estudio abierto a largo plazo sin grupo testigo cuyos *objetivos* principales son:

— Estimar la potencia del IFN Alfa 2A como fármaco citoreductor analizando porcentaje, momento y duración de las remisiones hematológicas.

— Determinar la capacidad del IFN de inducir disminución o desaparición de la clona Filadelfia +, por medio del análisis del porcentaje de enfermos que obtienen remisión genética completa o mosaicismo.

— Estudiar en cuánto tiempo el IFN retrasa la aparición de la fase de aceleración y/o crisis blástica, que en definitiva es un parámetro que mide el aumento de la supervivencia.

Los *criterios de inclusión* de este estudio son:

— LMC, Ph<sup>+</sup> positiva en fase crónica de duración igual o menor a 2 años.

— Buen estado general, cuantificado con índice de Karnofsky > de 80%.

— Consentimiento informado, formalizado por escrito.

Los *criterios de exclusión* son tratamiento previo con otro tipo de interferón, aplasia medular, neoplasia concomitante, leucopenia < a  $2 \times 10^3/\text{mL}$ , trombocitopenia < a  $100 \times 10^9/\text{mL}$  y embarazo o riesgo del mismo.

El esquema terapéutico a seguir, en los pacientes con leucocitosis superior a  $20 \times 10^9/\text{L}$ , se inicia con Hidroxiurea a dosis de 50 mg.  $\times$  kg. y día, hasta que los leucocitos alcancen valores < a  $15 \times 10^9/\text{L}$  en cuyo momento se inicia tratamiento con interferón a las dosis crecientes de 1.5 MU/m<sup>2</sup> día la 1.ª semana, 3 MU/m<sup>2</sup>/día la 2.ª semana y 5 MU/m<sup>2</sup>/día la 3.ª y siguientes semanas.

La edad y la disponibilidad de un donante HLA idéntico indicarán la duración del esquema terapéutico, que inicialmente es de 18 meses de duración.

Los pacientes menores de 45 años con donante de médula ósea se trasplantarán entre uno o dos años desde el comienzo de la enfermedad. Los pacientes mayores de 60 años si presentan buen estado general pueden recibir IFN: sin embargo, la tolerancia suele ser mala, especialmente cuando se incrementa la dosis con el objetivo de mejorar las respuestas hematológicas o ci-

togenéticas, toxicidad que conduce con frecuencia a abandono del tratamiento.

Los *efectos secundarios* del IFN se dan en mayor grado al comienzo del tratamiento y en pacientes no adecuadamente informados. Remedan un cuadro pseudogripal con fiebre, escalofrío, fatiga, anorexia, mialgias y artralgias. Esta sintomatología se controla muy bien con 650 mg. de paracetamol y administrando el IFN vía subcutánea y preferentemente de forma vespertina. La toxicidad subaguda: astenia, pérdida de peso, es dependiente de dosis y aparece en el 50% de los enfermos que reciben más de 10 MU/día.

La *toxicidad organoespecífica* más común es la hematológica con leuco y trombopenia que revierten con disminución de dosis.

Neurológicamente pueden aparecer síntomas de valoración más difícil como apatía, parkinsonismo, falta de atención y desinterés, amnesia e insomnio que traducen algún grado de depresión. En los casos más graves, convulsiones y coma. TALPAZ los ha descrito en 1/3 de los pacientes y en nuestra experiencia sobre todo en mayores.

La valoración del tratamiento se realiza de forma trimestral en función de unos *criterios de respuesta* teniendo en cuenta parámetros hematológicos: normalización del recuento leucocitario, ausencia de formas inmaduras y desaparición de signos y síntomas de enfermedad. Así mismo, se valora la cantidad de metafases con el cromosoma Filadelfia y se establecen cuatro grados de respuesta: completa; parcial, con Ph<sup>+</sup> entre 5-34% de las metafases analizadas; mínima, con Ph<sup>+</sup> entre 35-95% de células examinadas y respuesta nula en la que se evidencia el cromosoma patológico en más del 95% de células.

Los resultados de este protocolo, pendientes de valoración final, indican que se alcanzan un 70% de respuestas hematológicas con un relativamente corto tiempo de tratamiento (alrededor de 40 días), las respuestas citogenéticas mayores se han alcanzado en 30% de pacientes.

El grupo de Houston, con un esquema similar concluyó que el IFN alfa prolonga en dos años

la vida de los pacientes que obtienen respuesta hematológica y confiere un efecto beneficioso aún mayor en aquéllos con respuesta citogenética (13).

El Grupo Cooperativo Italiano para el Estudio de la Leucemia Mieloide Crónica (5) ha comunicado sus resultados obtenidos en la observación de 322 pacientes, comparando el tratamiento quimioterápico convencional con IFN alfa. El volumen de pacientes es considerable (la cuarta parte de todos los casos diagnosticados en Italia durante el trienio 1986-88), aunque por razones de edad excluyen sólo a los mayores de 70 años, la media de edad es de  $47 \pm 14$  y  $49 \pm 14$  en ambos grupos. La tasa de respuestas citotípicas fue de 30% en el grupo del IFN y del 5% en el de quimioterapia convencional ( $p < 0,001$ ). El tiempo transcurrido desde la fase crónica de la leucemia hasta la fase acelerada o blástica fue más largo en el grupo del IFN que en el de quimioterapia (mediana,  $> 72$  en comparación con 45 meses;  $p < 0,001$ ), y lo mismo ocurrió con la supervivencia (mediana, 72 en comparación con 52 meses; supervivencia a 6 años, 50 en comparación con 29%;  $p = 0,002$  para ambas comparaciones).

Desde enero 1994, fecha en que se creó el Grupo Andaluz para el Tratamiento de la LMC, 13 hospitales andaluces, entre ellos el nuestro, están siguiendo un estudio con IFN, cuya novedad consiste en indicar trasplante de células progenitoras de sangre periférica en los pacientes menores de 60 años, que no dispongan de donante HLA compatible. Se contemplan tres grupos de pacientes. Menores de 40 años con donante compatible: Iniciar IFN a dosis crecientes y máximas toleradas hasta 3 meses antes del trasplante, que se realizará en el primer año en los  $< 30$  años y en el segundo año en los pacientes  $> 30$  años.

Pacientes de edad comprendida entre 40-60 años sin donante compatible: Hidroxiurea para citorreducción, seguido de IFN alfa durante un año. En este grupo se procede a obtener células progenitoras de sangre periférica en el momento en que se consiga un remisión citogenética completa (desaparición de Ph y

BCR/ABL) o al completar los 12 meses de tratamiento. En los pacientes mayores de 60 años, tras una fase de Hidroxiurea para disminuir la masa tumoral, se administra IFN a dosis crecientes hasta conseguir  $5 \text{ MU / m}^2$  ó máxima tolerada indefinidamente.

Nuestra casuística es de 77 pacientes, 56 casos previos a 1990, no tratados con interferón, 10 casos incluidos en el protocolo del Grupo Español, y 11 casos incluidos en el Grupo Andaluz.

Los resultados de los 10 pacientes incluidos en el Grupo Español son: 4 están en fase crónica, 4 éxitos, 2 pérdida control, 1 progresión, 3 trasplantados (25, 28 y 35 años) y 1 pendiente de TMO.

De los 11 casos incluidos en el protocolo del Grupo Andaluz, 4 casos en fase crónica, 2 casos en fase acelerada, 1 caso en progresión, 3 enfermos ya se han trasplantado y uno pendiente de TMO.

Harán falta al menos 5 años de seguimiento y mantener la incorporación de nuevos casos, como hasta ahora, para poder analizar la verdadera dimensión del beneficio que en nuestro medio están aportando los interferones.

De la literatura internacional destacamos los avances más notables: en 1992 se introduce el concepto de resistencia primaria al IFN y resistencia secundaria (que se desarrolla a lo largo de la terapia) (7). El Bcr-Abl permite comprobar la presencia de enfermedad mínima residual en pacientes con LMC en remisión clínica y citogenética (8). Tanto el interferón alfa como el gamma pueden inducir la aparición de anticuerpos antinucleares asociados a enfermedad autoinmune (10). La 2-5 oligoadenilato sintetasa-mARN representa un importante papel en la actividad antitumoral del IFN y su cuantificación puede predecir la respuesta clínica de esta citocina (12).

#### **Tricoleucemia**

Desde 1958, en que la tricoleucemia fue reconocida como una nueva entidad clínica, hematológica y patológica, se han realizado grandes progresos con la contribución de numerosos investigadores.

La hemopatología de la leucemia de células peludas está bien establecida. Se trata de una enfermedad linfoproliferativa crónica que en la mayoría de los casos se origina a partir de células B esplénicas, y también con menor frecuencia pueden derivarse de células T. *Clínicamente* se caracteriza por la aparición de esplenomegalia, pancitopenia —debida al fracaso medular por invasión de células peludas— y presencia de células neoplásicas circulantes, en bazo y en médula ósea (14, 15).

El tratamiento convencional de la tricoleucemia ha sido hasta ahora la esplenectomía. A partir de la década de los 80, tanto el tratamiento como el pronóstico han sufrido un cambio fundamental gracias a la introducción de nuevos agentes terapéuticos, como el IFN alfa y más recientemente con la Deoxicoformicina y la Clorodeoxiadenosina (16).

*Mecanismo de acción.* La eficacia del IFN alfa ha sido ampliamente documentada. Este agente posee actividad antiviral; suprime la expresión de algunos oncogenes, de tal forma que si la patogenia de la tricoleucemia incluye la expresión anormal de genes celulares, esta propiedad participa en el efecto antileucémico. Recientemente, se ha demostrado que los tricoleucocitos dependen para su proliferación de factores de crecimiento de linfocitos B y que el propio tricoleucocito produce un factor endógeno que sostiene su crecimiento in vitro. El IFN inhibe los efectos proliferativos de dicho factor.

Se desconoce hasta dónde participan los efectos inmunomoduladores del IFN alfa en su actividad antitumoral. Una deficiencia en la producción de IFN endógeno pudiera participar en la patogenia de la enfermedad, explicando así la rápida respuesta al tratamiento. Este déficit se ha demostrado en pacientes con tricoleucemia, estando aún por establecerse su origen y significado biológico.

No se ha precisado aún la *dosis* óptima de IFN. En general, se utilizan dosis de 3 MU diarias; dosis mayores están relacionadas con aumento de toxicidad sin mejor efecto terapéutico. El régimen de 3 MU trisemanal también es satisfactorio aunque más lento en su actividad.

De acuerdo con numerosos estudios (18, 19), el efecto en los pacientes sometidos a este tratamiento, confirma que durante el primer mes desaparece la esplenomegalia, las células peludas circulantes y disminuye el número de polimorfonucleares. Después de cuatro meses de tratamiento se normaliza la pancitopenia y los tricoleucocitos no son visibles en médula ósea, mostrando las biopsias óseas descenso en el volumen ocupado por células peludas e incremento del volumen ocupado por granulocitos, eritroblastos y megacariocitos (20).

La duración óptima del tratamiento no está establecida, pero diferentes estudios (21) han puesto de manifiesto que es necesario una terapia prolongada y sin interrupción para producir la máxima reducción del infiltrado leucémico. En la mayoría de los pacientes en quienes se interrumpe el tratamiento con IFN se produce una recaída de la enfermedad (22). La duración media de la remisión es aproximadamente dieciocho meses para los pacientes con respuesta completa y de nueve meses para pacientes con respuesta parcial al IFN. El pronóstico del paciente con tricoleucemia ha mejorado significativamente con la introducción del IFN alfa, CDF y 2-CDA. Hoy día el único agente disponible clínicamente es el IFN 2A y 2B, pero los resultados tan espectaculares que se están obteniendo con la 2-CDA sugieren que ésta será la terapia de elección en el futuro.

#### **Mieloma múltiple**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células plasmáticas y la presencia de una banda monoclonal detectada en suero o en orina (componente M); un 20% de los MM no presentan componente monoclonal en suero, pero se detectan cadenas ligeras monoclonales en orina tipo Kappa o Lambda (MM normoproteico de Bence-Jones). Las manifestaciones clínicas se deben por una parte a la proliferación tumoral plasmocelular y, por otra, a la producción de la proteína monoclonal.

El tratamiento clásico de primera línea para el MM ha consistido durante muchos años en ci-

culos intermitentes de Melfalán-Prednisona y aunque la administración es fácil y frecuentemente la respuesta clínica es buena, los fracasos en el tratamiento ocurren precozmente y se obtienen supervivencias bajas. La combinación de diversos regímenes poliquimioterápicos ha supuesto un avance significativo en el tratamiento del MM, así como el conocimiento del papel del interferón, aportando esperanzas de cambio en el pronóstico de esta enfermedad. Entre las acciones biológicas atribuidas al IFN en el MM destacamos (23): Acción antiproliferativa; modulación en la expresión de oncogenes; descenso de la formación de colonias de células mielomatosas; descenso del número de células tumorales en fase S (labellin index); disminución de la capacidad de la autorrenovación del «pool» generador de las células mielomatosas; recuperación de los niveles normales de inmunoglobulinas séricas en relación probablemente con la merma de la masa tumoral y con su estimulación dependiendo de los linfocitos T helper.

En cuanto a la dosificación del IFN, ha sido constatado que la mayoría de los pacientes toleran entre 3 a 5 MU/m<sup>2</sup> subcutáneo tres veces por semana sin grave toxicidad; no se han observado en tratamientos de larga duración la presencia de síndromes mielodisplásicos o leucosis aguda tal como han sido descritos con la utilización de agentes alquilantes (24).

Desde finales de los años 70 se conoce la actividad antitumoral del interferón alfa, pero fue a mitad de 1980 cuando diferentes grupos cooperativos iniciaron estudios con interferón recombinante en el tratamiento de mantenimiento del MM; entre ellos destacamos el Grupo Italiano con 202 pacientes (23), el SWOG con 522 enfermos (26) y el Grupo Suco con 432 pacientes (25); los enfermos que habían obtenido respuesta al tratamiento de inducción se randomizaron entre recibir mantenimiento con rIFN Alfa 2B o no recibir tratamiento. Los resultados obtenidos son concordantes entre los distintos estudios consiguiendo menor número de recaídas con prolongación de la respuesta y de la supervivencia.

Por otra parte se ha demostrado la actividad

del IFN como monoterapia en pacientes no tratados, en pacientes en recaída y en *mieloma refractario*; en estos últimos se ha obtenido un pequeño porcentaje de respuestas (20%), observándose algunas remisiones de larga duración (24).

El sinergismo in vitro del IFN con agentes citotóxicos ha estimulado el diseño de ensayos clínicos combinando agentes quimioterápicos con IFN; así, el CALGB (Cancer and Acute Leukemia Group B) combinó simultáneamente Melfalán-Prednisona con rIFN Alfa 2B (27); el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) administraba ciclos alternantes de quimioterapia (VBMCP) con rIFN versus quimioterapia sola, obteniendo mayor tasa de remisión completa y supervivencia sin recidiva (28). El análisis de los ensayos clínicos sugiere que el uso secuencial de IFN con tratamiento citostático sería más activo que cuando se administra de forma concomitante con la quimioterapia (24).

Por último, la eficacia del IFN tras la terapia de intensificación de dosis o trasplante de médula ósea queda pendiente de ser explorada en el futuro con nuevos estudios randomizados.

#### Linfomas no Hodgkin

El interferón alfa se ha mostrado especialmente activo en los LNH de bajo grado de malignidad, con respuestas en un 25-67% (29, 30) de los casos previamente tratados con poliquimioterapia, resistentes a la misma.

Es un agente antitumoral adecuado para ser utilizado en ensayos terapéuticos controlados en linfomas no Hodgkin de bajo grado, especialmente en pacientes con enfermedad indolente así como en el mantenimiento de las remisiones obtenidas con poliquimioterapia.

En el protocolo PETHEMA XXIXBG/89 (31), en el que participamos, se incluyen los LNH de bajo grado según la Working Formulation en estadios III y IV, estableciéndose dos grupos de pacientes:

— Pacientes con edad superior a 50 años, con enfermedad indolente. En este grupo, los objetivos son evaluar la efectividad del interferón en la obtención de remisiones y ver sus efectos

sobre la duración de esta fase, así como su papel para mantener las remisiones completas o parciales.

El plan terapéutico en este grupo consiste en randomizar a los pacientes entre interferón y observación sin tratamiento. Las dosis de interferón son 3 MU tres veces por semana durante 3 meses. Si se obtiene alguna clase de remisión, se continúa con las mismas dosis tres semanas de cada mes durante un año.

— Pacientes jóvenes de menos de 50 años, y/o con enfermedad agresiva. En este grupo, se evalúa su eficacia para mejorar las remisiones parciales obtenidas con poliquimioterapia. Así mismo, se pretende evaluar su utilidad en mantener las remisiones completas obtenidas con poliquimioterapia más interferón, comparándolo con poliquimioterapia sin mantenimiento con interferón.

Los pacientes en los que se obtiene remisión completa con quimioterapia se randomizan entre observación e interferón a dosis de 3 MU tres veces por semana, tres semanas de cada mes durante un año.

Los pacientes que sólo consiguen remisión parcial con poliquimioterapia reciben interferón alfa a dosis de 3 MU tres veces por semana durante tres meses, continuándose otros tres meses más si se mejora la remisión parcial.

#### Hepatitis crónicas (32)

El IFN alfa es el único fármaco que en patología humana ha demostrado una cierta eficacia en la detención de la actividad replicativa viral y, por lo tanto, en la progresión clínica e histológica de las hepatitis crónicas.

Es un potente *antiviral*, mediante un mecanismo de acción múltiple (33); inhibe la síntesis de proteínas virales, por lo que inhibe la replicación viral. Pone en marcha el mecanismo celular que destruye el ARN viral. Su efecto antiviral se potencia mediante el efecto inmunomodulador. Facilita la destrucción de las células infectadas mediante los linfocitos T citotóxicos y potenciando la acción de las células NK.

En la hepatitis crónica B es inmunomodulador,

mientras que en la hepatitis crónica C se cree que ejerce una acción antiviral directa.

#### Hepatitis crónica B

Las concentraciones séricas del ADN-VHB disminuyen rápidamente en el 70-80% de los pacientes al inicio del tratamiento. El ADN-VHB y el HBeAg desaparecen hacia el tercer o cuarto mes de tratamiento, en alrededor de un 30-50% de los pacientes, acompañándose de un incremento transitorio de las transaminasas séricas. En la mayoría de estos pacientes, el HBeAg desaparece permanentemente del suero, se produce la seroconversión y aparece el anti-HBe. Un tercio de estos pacientes seroconvierden totalmente, eliminan el HBsAg y adquieren el anti-HBs.

Los mejores predictores de respuesta son las concentraciones séricas elevadas de transaminasas pretratamiento y las bajas concentraciones séricas de ADN-VHB. Parecen tener relación con una buena respuesta la presencia de actividad inflamatoria con bajo índice de fibrosis en la biopsia hepática pretratamiento, la enfermedad de corta duración, la adquisición de la enfermedad en la edad adulta, la ausencia de inmunosupresión, el sexo femenino y el comportamiento heterosexual, siendo factor de mala respuesta la coinfección con otros virus (VIH y virus de la hepatitis delta).

El tratamiento con IFN de la hepatitis crónica por VHB está plenamente aceptado en los pacientes con replicación viral estable, HBeAg positivo, con demostración histológica y elevación de las transaminasas, a dosis de 5 MU/m<sup>2</sup>, tres veces por semana durante 4 a 6 semanas. Se recomienda la misma pauta en los pacientes con cirrosis hepática B compensada, sin hipersplenismo acentuado.

En los pacientes en los que se confirma una recidiva por el mismo virus, se puede realizar un nuevo tratamiento con IFN a las mismas dosis.

#### Hepatitis crónica C

Antes de las 8 semanas de tratamiento con IFN, o incluso al cabo de pocos días, se produce ne-

gativización del ARN-VHC y normalización de las transaminasas en aproximadamente un 50% de los pacientes. Aunque la desaparición del ARN-VHC del suero se correlaciona con una respuesta al tratamiento, no ayuda a predecir si ésta se va a mantener. Algunos pacientes presentan recaída durante el tratamiento, que pudiera ser debida a la formación de anticuerpos neutralizantes anti-IFN o a una mutación del virus.

La mitad de los pacientes que responden recidivan dentro de los 6 meses tras suspender el tratamiento y algunos pueden incluso recidivar más tardíamente.

**Factores predictivos de respuesta favorable.**— Las tasas de respuesta más altas se asocian a la ausencia de cirrosis hepática y la edad inferior a 45 años, quizás por una evolución más corta de la enfermedad (34). También se asocian a mejor respuesta el menor índice de fibrosis en la biopsia hepática, ausencia de esteatosis, índice de actividad histológica poco elevado, bajos valores de viremia (ARN-VHC) pretratamiento (35, 36), ausencia de obesidad, normalidad de la gammaGT, plaquetas, sideremia y transferrina y no aumento del contenido hepático de hierro.

Es firme la conclusión de que el tratamiento con IFN alfa es preferible a la abstención terapéutica.

Está especialmente recomendado el tratamiento en pacientes jóvenes o con enfermedad de corta evolución, con lesión histológica demostrada de hepatitis crónica con ausencia de cirrosis, evidencia de elevación de las transaminasas y normalidad de la gammaGT y ferritina. La pauta recomendable es 3MU (37), tres veces por semana durante 6 meses.

Si a los 3 meses de iniciarse el tratamiento no se obtiene normalización de las transaminasas, debería suspenderse el tratamiento considerándose la infección como resistente al IFN (38). Es menos eficaz en pacientes con factores predictivos de escasa respuesta (gran elevación de la GGT y ferritina), y no suele ser eficaz cuando hay histología de cirrosis hepática. No es recomendable en mayores de 60 años. No deben ser tratados los pacientes que recaen después de suspender el tratamiento. ◀

---

A. Alcalá, M.<sup>a</sup> C. Avellaneda, P. Fontecha, M.<sup>a</sup> del Monte Trujillo, E. Martínez, F. Gámez, M.<sup>a</sup> S. Duran, M. L. Escudero, *Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén, Jaén.* M.<sup>a</sup> del M. Nieto, *Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital General Básico Princesa de España, Jaén.*

---

---

#### Bibliografía

1. GOLDSTEIN, D.; LASZLO, I.: *Interferon therapy in cancer. Non serial. Principles of Cancer Biotherapy*. Second edition. págs. 363-93. 1991.
2. ARCESE, V.; MAURO, R. F.: *Interferon therapy for Philadelphia positive CML patients relapsing after T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. Bone marrow transplant*. 1990; 5 (5):309-15.
3. KURZROCK, R.; KANTARJIAN, H.: «Chronic myelogenous leukemia: overview of molecular mechanism and interferon alpha therapy. Non serial». *Fourth International Conference on Malignant Lymphoma*. 1990, June 6-9, Lugano, Switzerland, pág. 159.
4. KANTARJIAN, H. M.; KEATING, M. J.; SMITH, TALPAZ, M.: «Proposal for a simple Synthesis Prognostic staging System in Chronic Myelogenous Leukemia». *Am. J. Med.*. 1990; 88:1.
5. «Comparación del interferón alfa-2 con la quimioterapia convencional para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica». Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.*. 1994; 330 (12).
6. INOUE, T.; ASANO, S.: «Interferon therapy in myeloproliferative disorders. Non serial». *Asian Pacific Division International Society of Hematology VII*

- Congress, November 17-21, 1991, Hong Kong, pág. 93.
7. TALPAZ, M.; CHERNAJOVSKY, Y.: «Interferon stimulated genes in interferon sensitive and resistant chronic leukemia patients». *Cancer Res.*, 1992; 52 (5): 1087-90.
  8. TALPAZ, M.; MCCREDIE, K. B.; MAVLIGIT, G. M.; GUTTERMAN, J.: «Leukocyte interferon induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia». *Blood*, 1983; 62:1052-6.
  9. TALPAZ, M.; KANTARIAN, H. M.; MCCREDIE, K. B., y col.: «Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon A in chronic myelogenous leukemia». *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314:1065-9.
  10. MALINGE, M. C.; MAHON, F. X.: «Quantitative determination of the hybrid Bcr-Abl RNA in patients with chronic myelogenous leukaemia under interferon therapy». *Br. J. Hem.*, 1992; 82 (4): 701-7.
  11. WAND, U. B.; NAGEL-HIENKE, M.: «Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders». *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992; 65 (1): 60-4.
  12. DE MEL, W. C.; HOFFBRAND, A. V.: «Alpha interferon therapy for haematological malignancies correlation between in vivo induction of the 2'-5' oligoadenylate system and clinical response». *Br. J. Hematol.*, 1990; 74 (4): 452-6.
  13. TALPAZ, M.: «Interferon alpha induces sustained cytogenetics responses in chronic myelogenous leukemia». *Ann. Inter. Med.*, 1991; 114:532-8.
  14. GROOPMAN, J. E.: «Therapeutic options in Hairy Cell Leukemia». *Semin. Oncol.*, 1985; (12) (4) Suppl. 5; 30-4.
  15. QUESADA, J. R.; REUBEN, J.; MANNING, J. T., y col.: «Alpha interferon for the induction of remission in Hairy Cell Leukemia». *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310:15-8.
  16. BOURONCLE, B. A.: «Thirty-five years in the progress of hairy cell leukemia». *Leuk-Lymphoma*, 1994; 14 suppl. 1:1-12.
  17. DAMASIO, E. E.; FRASOLDATI, A.: «Splenectomy following complete response to alpha interferon therapy in patients with Hairy Cell Leukemia: result of the HCL88 protocol. Italian Cooperative Group for the study of Hairy Cell Leukemia». *Leuk-Lymphoma*, 1994; 14 Suppl., 1:95-98.
  18. JACOBS, A. D.; NAJEM, F.; CHAMPLEN, R. E., y col.: «Toxicity and bone marrow response of patients with HCL treated with recombinant alpha 2 interferon». *Blat.*, 1985; 50:33-34.
  19. QUESADA, J. R.; HERSH, E. M.; REUBEN, J., y col.: «Treatment of HCL with recombinant DNA-derived interferon alpha. A phase II study». *Blood*, 1984; 64:172a.
  20. RATAIN, M. J.; GOLOMB, H. M.; VARDIMAN, J. W., y col.: «Treatment of HCL with recombinant alpha 2 interferon». *Blood*, 1985; 65:644-48.
  21. SPIELBERGER, R. T.; MICK, R.; RATAIN, M. J., y col.: «Interferon treatment for HCL. An update on a cohort of 69 patients treated from 1983 to 1986». *Leuk-Lymphoma*, 1994; 14 Suppl., 1:89-93.
  22. FEDERICO, M.; FRASOLDATI, A., y col.: «Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with HCL. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL». *Ann. Oncol.*, 1993; 8:725-731.
  23. MANDELLI, F.; AVVISATI, G.; AMADORI, S., y col.: «Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy». *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322:1430.
  24. ROBERT COOPER, M.: «A Review of the clinical Studies of Alpha Interferon in the management of Multiple Myeloma». *Semin Oncol.*, 1991; 18 (5):18-29.
  25. WESTIN, J.: «Interferon therapy during the plateau phase of multiple myeloma. An update of a Swedish Multicenter Study». *Semin. Oncol.*, 1991; 18 (5):37-40.
  26. SALMON, S. E.; BECKORD, J.; PUGH, R., y col.: «Alpha interferon for remission maintenance. Preliminary report on the Southwest Oncology Group Study». *Semin. Oncol.*, 1991; 18 (5):33-36.
  27. HARLEY, J. B.; PAJAK, T. F.; MCINTYRE, O. R., y col.: «Improved survival of increased risk myeloma patients on combined triple alkylating agent therapy: A study of CALGB». *Blood*, 1979; 54:13-22.
  28. OKEN, M. M.; KYLE, R. A.: «Strategies for combining interferon with chemotherapy for the treatment of multiple myelomas». *Semin. Oncol.*, 1991; 18 (5):30-32.
  29. FOON, K. A.; SHERWIN, S. A.; ABRAMS, P. G., y col.: «Treatment of advanced non Hodgkin's lymphoma with recombinant leukocyte A interferon». *N. Engl. J. Med.*, 1984; 311:1148-52.
  30. ROHATNER, A. Z. S.: «Interferon alpha in lymphoma». *Br. J. Haematol.*, 1991; 79 Suppl., 1:26-29.
  31. «Protocolo de tratamiento de los Linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad con poliquimioterapia y/o alfa-interferón». (PHETIEMA-LNHBC-89).
  32. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. «Tratamiento con interferón en las hepatitis crónicas». *Med. Clin. (Barc.)*, 1994; 103:498-504.
  33. BARON, S.; TYRING, S. K.; FLEISCHMANN, W. R.: «The interferons. Mechanisms of action and clinical applications». *JAMA*, 1991; 266:1375-1383.
  34. YAMAMOTO, H.; HAYASHI, E.; NAKAMURA, H., y col.: «Interferon therapy for non-A, non-B hepatitis: a pi-

- lot study and review of the literature». *Hepatology*. 1992; 39 (5):377-80.
35. LAU, J. Y.; DAVIS, C. L.; KNIFFEN, J. y col.: «Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C». *Lancet*. 1993; 341 (8859):1501-4.
36. HAGIWARA, H.; HAYASHI, N.; MITA, E. y col.: «Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy». *Gastroenterology*. 1993; 104 (3): 877-83.
37. DAVID, E.; PUCCI, A.; PALLADIN, D. y col.: «Histologic changes in liver biopsy specimens produced by recombinant alpha-2b therapy for chronic non-A, non-B viral hepatitis. A randomized controlled trial». *Am. J. Clin. Pathol.*. 1992. 98 (4):397-401.
38. CASTILLO, A.: «¿Cuándo suspender el tratamiento con interferon alfa en la hepatitis crónica C?». *Med. Clin. (Barc.)*. 1993; 101:774-776.