

## Interferones: tipos y acciones

C. Avendaño Solà

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Los interferones son proteínas o glicoproteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a estímulos diversos entre los que destacan las infecciones víricas. Se distinguen tres clases de interferones según sus características estructurales y biológicas: interferón  $\alpha$  o tipo leucocitario, interferón  $\beta$  o tipo fibroblástico e interferón  $\gamma$  o tipo inmune, producido por linfocitos T y células NK.

Los interferones  $\alpha$ , de los que se han identificado diversos subtipos, son polipéptidos no glicosilados con pesos moleculares entre 16 y 23 kD mientras que los interferones  $\beta$  y  $\gamma$  son polipéptidos glucosados.

Los interferones  $\alpha$  son producidos por monocitos, leucocitos, linfocitos B en respuesta a virus y otros estímulos denominados inductores de tipo I que comprenden otros microorganismos, componentes microbianos y diversos compuestos sintéticos. Tienen un importante papel en la respuesta a las infecciones virales agudas, como mediadores de la respuesta viral inespecífica que precede a la respuesta inmune específica si bien también intervendrán en la modulación de esa respuesta inmune y como inmunomodulador en general. Tienen también acciones antiproliferativas y por ello se han desarrollado usos terapéuticos de los interferones  $\alpha$  para algunos procesos antineoplásicos.

Así como los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  también llamados interferones de tipo I, poseen las propiedades antivíricas, antiproliferativas e inmunomoduladoras mencionadas, los interferones  $\gamma$ , producidos por los linfocitos T en respuesta a estímulos antigénicos, actúan únicamente como inmunomoduladores.

Mediante diversos procedimientos, se han desarrollado varios interferones  $\alpha$  para su administración como medicamentos antivíricos. En la actualidad y en nuestro medio, sólo están disponibles como medicamentos los interferones  $\alpha$  obtenidos por tecnología de ADN recombinante: interferon  $\alpha$ -2b e interferón  $\alpha$ -2a.

Se han desarrollado diversas tecnologías para unir el IFN  $\alpha$  a distintas moléculas que permitan alargar la permanencia del IFN en los tejidos tras su administración y así, además de poder espaciar las inyecciones, conseguir mejorar su eficacia, sin duda un objetivo relevante. Los primeros productos desarrollados con este objetivo han sido los IFN pegilados que constituyen la base actual del tratamiento pero otras tecnologías están en desarrollo, como por ejemplo el albuferon, un constructo de IFN  $\alpha$ -2b unido a albúmina.

### ESTRUCTURA

Los IFN- $\alpha$ 2 tienen 165 aminoácidos, a diferencia del resto de IFN- $\alpha$ , que tienen 166 aminoácidos. Presentan dos puentes disulfuro que son relevantes para su estructura tridimensional y su consecuente interacción con el receptor específico de IFN.

Los IFN  $\alpha$ -2a (Roferon®) y  $\alpha$ -2b (Intron®) se producen por técnica de ADN recombinante, a partir de una cepa de *E. coli* que incluye el gen del IFN humano  $\alpha$ -2a o  $\alpha$ -2b, respectivamente. Ambos IFN difieren únicamente en el aminoácido de la posición 23 (lisina en 2a y arginina en 2b).

Existen algunos otros interferones que no están comercializados en nuestro país, entre los que están el IFN  $\alpha$ -n1 (Wellferon®), una mezcla de varios IFN  $\alpha$  naturales humanos obtenida de células humanas y el IFN alfacon-1 o consensus interferón (Infergen®, Inferax®). Este último se produce también por tecnología recombinante, pero en lugar de copiar un IFN natural humano contiene una secuencia de aminoácidos de «consenso» entre todos los subtipos de interferones  $\alpha$ .

El conocimiento detallado de la estructura de los IFN  $\alpha$ -2 permite que, cumpliendo con las limitaciones establecidas por los sistemas de legales de patentes y protección de datos, pueda producirse en un futuro un IFN  $\alpha$ -2a o 2b que defienda su eficacia y seguridad clínicas a partir de la demostración de su identidad farmacológica, una especie de biogénico.

Sin embargo, la demostración de la identidad de dos proteínas obtenidas por dos procedimientos independientes

Correspondencia: Dra. C. Avendaño Solà.  
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.  
Correo electrónico: cavendano.hpth@salud.madrid.org

de tecnología recombinante supone, desde luego, una complejidad mucho mayor que en otro tipo de moléculas. Hay que tener en cuenta que el producto fabricado resultante, aunque altamente purificado para la proteína principal, contendrá una mezcla de distintas sustancias propias del procedimiento de obtención, pero sobre todo hay que tener en cuenta las limitaciones del conocimiento actual para detectar las diferencias entre productos que puedan tener consecuencias en su eficacia, reacciones adversas o inmunogenicidad. Así, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha establecido diversos requisitos para la demostración de la comparabilidad de una nueva proteína de origen recombinante que afirme ser idéntica a la que demostró la eficacia y seguridad en ensayos clínicos<sup>1</sup>. La misma Agencia reconoce la limitación de esa comparabilidad del producto y establece que, para poder autorizar el nuevo producto similar, éste debe demostrar que la eficacia y seguridad son similares a partir de estudios preclínicos y ensayos clínicos<sup>2</sup>. En el año 2006 la EMA ha autorizado el primer medicamento a base de una proteína recombinante aceptando su similaridad a un producto ya existente (hormona de crecimiento), pero ha sentado el precedente de exigir para su autorización que, además de la demostración de la similaridad biquímica, farmacodinámica y farmacocinética, se realizaran los pertinentes ensayos clínicos. La EMA ha establecido los requisitos de desarrollo clínico y preclínico para distintas proteínas que afirmen ser similares a medicamentos comercializados (eritropoyetina, insulina, G-CSF, ...) y está previsto que este ejercicio se realice también en un futuro para los interferones.

### Interferones pegilados

La pegilación de una proteína consiste en su unión a una molécula de polietilenglicol (PEG), que es un polímero resultante de la unión de un número variable de monómeros de etilenglicol. Los polímeros pueden variar en su longitud y también en su estructura, puesto que los monómeros pueden unirse simplemente en forma lineal o bien constituir ramificaciones.

La unión de una proteína farmacológicamente activa (en este caso los IFN  $\alpha$ -2a e IFN  $\alpha$ -2b) a una molécula de PEG persigue disminuir su aclaramiento y así prolongar su permanencia tras la administración. También ocasiona cambios en la absorción y en la distribución y podría suponer cambios en la inmunogenicidad del IFN o en su actividad biológica.

Los dos interferones pegilados actualmente disponibles difieren de forma considerable en su estructura: El IFN  $\alpha$ -2a pegilado está unido a una molécula de PEG ramificada de 40 kDa de peso molecular mientras que el IFN  $\alpha$ -2b pegilado lo hace a una cadena lineal de 12 kDa. Esta diferente estructura justifica las diferencias farmacocinéticas que veremos existen entre ellos.

Los aminoácidos que constituyen los puntos de unión a la molécula de PEG son distintos en las dos moléculas y también su tipo de unión, lo que puede variar su modo de

interacción con el receptor y su actividad antivírica. En el caso del IFN  $\alpha$ -2a pegilado (PEG IFN  $\alpha$ -2a), la molécula ramificada de PEG de 40 kDa se une por uniones amida a residuos lisina del IFN  $\alpha$ -2a. Estas uniones son estables, por lo que el PEG IFN  $\alpha$ -2a circula intacto hasta su eliminación siendo la molécula completa de PEG IFN  $\alpha$ -2a la que debe interactuar con el receptor y ser responsable de la acción farmacológica. El IFN  $\alpha$ -2b pegilado (PEG IFN  $\alpha$ -2b) está principalmente unido a su PEG lineal de 12 kDa por residuos de histidina mediante un puente uretano que se hidroliza fácilmente. Así pues, en el caso del PEG IFN  $\alpha$ -2b, es posible que parte de la actividad farmacológica venga ejercida por el IFN  $\alpha$ -2b original que se va liberando del producto pegilado.

Ambas moléculas de PEG IFN tienen distintos isómeros y, en los dos casos, el producto terminado que se administra contiene una mezcla de ellos.

## FARMACODINAMIA

### Mecanismo de acción

El IFN- $\alpha$ , a pesar de sus múltiples acciones, parece actuar a través de un único receptor tipo I de IFN, el IFNAR, que está compuesto por dos subunidades, IFNAR-1 e IFNAR-2<sup>3</sup>. Al unirse el IFN- $\alpha$  a la porción extracelular del receptor, se desencadena en el citoplasma una activación de kinasas específicas (TYK-2 y JAK-1) y la activación de las vías de transducción (STAT 1 y 2) que terminan con la transcripción de varios genes responsables de la síntesis de proteínas que están en la base de la respuesta celular antiviral. Entre estas proteínas se encuentra la 2',5'-oligoadenil sintetasa (2',5'-OAS), que activará una endorribonucleasa latente que será responsable de la degradación del ARN del virus y de la célula hospedadora. También el interferón induce la producción de citoquinas que participan en la respuesta antivírica y potencia la respuesta inmune celular específica contra las células infectadas por el virus.

Así pues, las acciones del IFN dependen de su unión a un receptor específico de membrana y la eficacia terapéutica del IFN- $\alpha$  en la infección por el VHC descansa en la inhibición de la replicación viral, pero también en la potenciación de la respuesta inmune contra las células infectadas.

### Características farmacodinámicas

Aunque partimos de la certeza de que todos los IFN van a actuar por exactamente el mismo mecanismo, es pertinente discutir sobre las diferencias que las distintas moléculas de IFN podrían presentar en su capacidad de unión al receptor y en la consiguiente actividad farmacológica. Esto es particularmente importante en el caso de los IFN unidos a PEG. Efectivamente, ambos interferones pegilados presentan una disminución de su actividad *in vitro* con respecto a sus homónimos sin pegar, por ejemplo el

PEG IFN- $\alpha$  2a tiene una potencia *in vitro* 50-100 veces menor que la del IFN- $\alpha$  2a sin pegilar. También se observan diferencias de actividad según la posición de los aminoácidos que soportan la unión al PEG y en ambos productos pegilados se ha observado que los distintos isómeros presentan diferencias en su potencia antiviral *in vitro*.

Sin embargo, considerando los datos de eficacia en ensayos clínicos, no parece que la diferente potencia *in vitro* sea una medida muy sensible y predictora de la actividad *in vivo*.

Aunque no se conocen enteramente todos los mecanismos por los que el IFN  $\alpha$  ejerce sus acciones antivirales, sabemos que al menos en parte de ellas están implicadas varias proteínas que se han utilizado como marcadores farmacodinámicos en estudios *in vivo*: 2'-5' OAS,  $\beta$ 2-microglobulina o neopterina. En estos estudios los PEG IFN han demostrado mayor actividad y de mayor duración que los IFN sin pegilar.

Conviene recordar que ni los estudios de actividad *in vitro* ni los estudios de marcadores farmacodinámicos permiten hacer extrapolaciones acerca de la eficacia clínica.

### Cinética viral

Los estudios de cinética viral podrían aportar información farmacodinámica valiosa para guiar el desarrollo clínico. Los niveles de ARN de VHC disminuyen de forma bifásica tras la administración de IFN. En una primera fase, en las 24 primeras horas tras la administración, se observa una rápida disminución de la carga viral, probablemente por el efecto antiviral directo del medicamento. Esta disminución se observa tanto en los pacientes que al final del tratamiento conseguirán una respuesta sostenida como en los que no. Mayor relación tiene con la respuesta final al tratamiento la segunda fase de descenso de la carga viral, más paulatina, que corresponde al aclaramiento de los hepatocitos infectados por VHC con participación de la respuesta inmune específica, en la que el IFN tiene por supuesto un papel.

La rapidez del descenso en esta segunda fase tiene relación con los distintos genotipos del virus (más lenta en el genotipo 1) y tiene un claro valor predictivo sobre la respuesta final al tratamiento. Se están realizando varios estudios en este campo pero no existen de momento datos robustos que pudieran sugerir cambios posológicos en los tratamientos disponibles o diferencias entre ellos.

En resumen, el conocimiento sobre los parámetros farmacodinámicos de IFN  $\alpha$  (actividad *in vitro*, 2'-5' OAS, cinética viral,...) es todavía limitado y, tal como recogen los documentos de la EMEA antes mencionados, no es posible basar nuestras decisiones en estos estudios. Los ensayos clínicos terapéuticos siguen siendo los que aportan los datos definitivos en los que basar las decisiones sobre regímenes posológicos, eficacia o seguridad. Por ello la comparación entre tratamientos debe efectuarse en un ensayo clínico controlado en el que se enfrenten los tratamientos de interés.

### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de los IFN  $\alpha$ -2a y 2b es parecida entre ellos pero, en cambio, sus homónimos pegilados tienen propiedades farmacocinéticas distintas, como corresponde a sus diferentes características estructurales<sup>4</sup>.

Los IFN  $\alpha$  tienen una absorción rápida tras su administración subcutánea, se distribuyen ampliamente por los tejidos y se eliminan también rápidamente, con una semivida de eliminación entre 6 y 9 horas. Con una administración a dosis múltiples de 3 veces por semana los niveles plasmáticos fluctúan ampliamente y ello podría tener consecuencias en la eficacia, a pesar de que obviamente la cascada de actividades desencadenada por el IFN se prolonga en el tiempo más allá de la simple permanencia del IFN en el plasma. PEG IFN  $\alpha$ ?-2b se absorbe más lentamente tras su administración subcutánea, alcanzando su concentración sérica (C<sub>máx.</sub>) entre 15-44 horas después de su administración y manteniéndola hasta 48-72 horas tras la dosis. Su volumen de distribución está alrededor de 1 l/kg, ligeramente menor que el de IFN  $\alpha$ -2b no pegilado. Su aclaramiento (CL/F) está alrededor de los 22 ml/h/kg, unas 10 veces menos que el aclaramiento del IFN  $\alpha$ -2b no pegilado y la semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>) es de aproximadamente 40 horas. La fluctuación de los niveles plasmáticos es sustancial, con ratios mayores de 10. Para su eliminación, el PEG IFN  $\alpha$ -2b, tras la hidrólisis y separación de la molécula de PEG, se elimina del mismo modo que el IFN  $\alpha$ -2b. Los mecanismos de eliminación de los IFN  $\alpha$  sin pegilar no están perfectamente aclarados: existe un aclaramiento renal que supone la eliminación de aproximadamente un 30% de la dosis y un metabolismo extra renal, en parte hepático<sup>5</sup>.

PEG IFN  $\alpha$ -2a se absorbe mucho más lentamente y no alcanza sus concentraciones máximas hasta las 80-100 horas tras la administración de una dosis única. Se distribuye poco a los tejidos, con un volumen de distribución en estado estacionario de  $9 \pm 5$  l. Su aclaramiento (CL/F) es unas cien veces menor que el aclaramiento del IFN  $\alpha$ -2a no pegilado y su semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>) es de 82 horas (rango 50 a 130 horas). La fluctuación en los niveles plasmáticos en estado estacionario a lo largo de 7 días es baja, con un cociente entre 1,5 y 2,0. El área bajo la curva de los niveles plasmáticos (AUC) presenta una variabilidad importante entre pacientes. PEG IFN  $\alpha$ -2a no se elimina inalterado por vía renal por lo que el hígado debe ser el responsable del metabolismo del producto antes de su eliminación<sup>6</sup>.

El lugar de inyección (muslo, abdomen, brazo...) puede tener consecuencias respecto a la absorción del producto. Con PEG IFN  $\alpha$ -2a se ha objetivado una disminución relevante de biodisponibilidad si la inyección se realiza en el brazo en lugar de en muslo o abdomen como se recomienda.

### Poblaciones especiales

Los pacientes con insuficiencia renal tienen disminución del aclaramiento renal de los IFN y ello repercute de forma algo distinta en los IFN pegilados.

El aclaramiento de PEG IFN  $\alpha$ -2b disminuye proporcionalmente a la disminución del aclaramiento de creatinina, con incrementos del AUC del 17% con CI creat de 30-50 ml/min e incrementos del AUC del 44% cuando CI creat es  $< 30$  ml/min. En los pacientes con CI creat  $< 50$  ml/min se recomienda evitar la asociación PEG IFN  $\alpha$ -2a con ribavirina y ajustar la dosis si se administra en monoterapia. En pacientes con aclaramientos de creatinina  $> 60$  ml/min o pacientes ancianos sin mayor deterioro de la función renal no existe necesidad de precauciones especiales o ajustes de dosis.

PEG IFN  $\alpha$ -2a no se elimina por vía renal. En general, no existe deterioro de su eliminación en pacientes con CI creat  $> 20$  ml/min, observándose sin embargo acumulación en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, en los que la dosis de 135  $\mu$ g semanal supone unos niveles de PEG IFN  $\alpha$ -2a comparables a los obtenidos en pacientes normales con la dosis de 180  $\mu$ g. En los pacientes con insuficiencia renal terminal se recomienda pues utilizar esta menor dosificación.

En los pacientes cirróticos (grado A de la clasificación de Child-Pugh), la farmacocinética de PEG IFN  $\alpha$ -2a no se altera por lo que no se recomienda ningún ajuste de dosis. Los pacientes obesos y la necesidad de ajustar la dosis por peso del paciente ha sido un motivo de discusión, sobre todo en el caso del PEG IFN  $\alpha$ -2a, que utiliza una dosis fija para todos los pacientes. Al realizar un análisis de subgrupos en los estudios clínicos con PEG IFN  $\alpha$ -2a, se observó en los pacientes obesos una peor respuesta clínica en comparación con los pacientes sin sobrepeso. Sin embargo, parece que la obesidad se asocia en general con una peor respuesta terapéutica al IFN y que existen factores, más allá de simples factores farmacocinéticos, que determinan esta peor respuesta. De hecho, en los estudios con PEG IFN  $\alpha$ -2b, que siempre se ha administrado ajustado por peso, se observa también peor respuesta en pacientes obesos. Así como el ajuste por peso de la ribavirina supuso una ligera mejoría del perfil de eficacia y seguridad, no hay razones farmacocinéticas para defender un ajuste de dosis por peso en el caso del PEG IFN  $\alpha$ -2a: en los estudios farmacocinéticos de PEG IFN  $\alpha$ -2a, el ajuste por peso no mejora sustancialmente la predictibilidad de los niveles plasmáticos en la población tratada. Aunque esta evidencia pueda verse limitada por la elevada variabilidad de los niveles alcanzados y la representación en los estudios de población realmente obesa, lo cierto es que es razonable esperar un impacto muy limitado de la obesidad en la distribución real de un fármaco con tan escaso volu-

men de distribución. Por ello se considera innecesario el ajuste de la dosis por peso con este producto.

## CONSIDERACIONES FINALES

- Existen varios interferones  $\alpha$  disponibles para su utilización como medicamentos antivíricos, todos ellos con el mismo mecanismo de acción. Los interferones  $\alpha$  pegilados presentan, con respecto a los interferones sin pegilar, ventajas farmacocinéticas que se traducen en mejorías en la eficacia terapéutica.
- Los interferones  $\alpha$  pegilados presentan diferencias entre ellos en cuanto a estructura química y potencia *in vitro*, pero no es posible inferir de ello consecuencias clínicas, que sólo pueden evaluarse en ensayos clínicos.
- La complejidad y limitado conocimiento acerca de las acciones terapéuticas de los interferones impide en el momento actual la extrapolación de eficacia o seguridad a partir de parámetros farmacodinámicos *in vivo* tales como la síntesis de proteínas con actividad antiviral (2',5'-OAS) o a partir de la cinética de eliminación viral precoz.
- Los dos IFN pegilados disponibles (PEG IFN  $\alpha$ -2a y PEG IFN  $\alpha$ -2b) presentan diferencias farmacocinéticas claras entre ellos, pero la relevancia clínica de tales diferencias o la validación de cambios en los regímenes posológicos sólo puede evaluarse en ensayos clínicos.
- La comparación de eficacia o seguridad entre distintos interferones sólo puede obtenerse, por tanto, a partir de ensayos clínicos controlados en los que los distintos interferones se comparen directamente entre ellos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues. EMEA/CHMP/49348/05.
2. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.
3. Bekisz J, Schmeisser H, Hernández J, Goldman ND, Zoon KC, et al. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors*. 2004;22(4):243-51.
4. Foster GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(8):825-30.
5. EMEA 2005. European Public Assessment report on PegIntron (rev 5) [consultado 16/4/2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/pegintron/pegintron.htm>
6. EMEA 2005. European Public Assessment report on Pegasys (rev 2) [consultado 16/4/2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/pegasys/pegasys.htm>