



# ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU TRATAMIENTO

## EFICACIA CLÍNICA DEL INTEFERÓN BETA

**Elaborado por:**  
**Dra. Victoria Hall**  
**Dra. Nathalia Murillo**  
**Dra. Marisol Quesada**  
**Farmacéuticas-CIMED**

Centro de Información de Medicamentos  
Enero 2001

# **ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU TRATAMIENTO**

## **EFICACIA CLÍNICA DEL INTEFERÓN BETA**

**Elaborado por:**

**Dra. Victoria may Ramírez  
Farmacéutica**

**Dra. Nathalia Murillo Porras  
Farmacéutica**

**Dra. Marisol Quesada Morúa  
Farmacéutica**

Centro de Información de Medicamentos  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I.

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE: FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL..... 2**

- Definición y epidemiología
- Mecanismo bajo el cual se producen las lesiones en la EM
- Etapas y Prognosis de la EM
- Síntomas de la EM
- Desarrollo de la EM
- Diagnóstico de EM
- Tratamiento

## CAPÍTULO II.

### **FARMACOLOGÍA DE LOS INTERFERONES .....10**

- Definición
- Efectos secundarios más importantes
- Interferón beta 1-a
- Interferón beta 1-b

## CAPÍTULO III.

### **ESTUDIOS CLÍNICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA EM..... 15**

- Jacobs L, et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during first demyelinating event in MS. NEJM. 2000. 343 (13): 898-904
- Estudios OWINS
- Estudio PRIMS
- Estudio MSCRG

## CAPÍTULO IV.

### **INFLUENCIA DE LA BIODISPONIBILIDAD Y LA FARMACOCINÉTICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INTERFERONES BETA, SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE EM ..... 21**

- Deisenhammer et al. 2000
- Munafo et al. 1998

## CAPÍTULO V.

### **ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA: RELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN DEL INTERFERÓN BETA 1-A SOBRE LA SECRECIÓN DE PBMC Y MARCADORES BIOLÓGICOS ..... 25**

- Rder A, Antel J. 2000
- Rothuizen L et al. 1999.

## CAPÍTULO VI.

### **CONCLUSIONES ..... 27**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 31**

# INTRODUCCIÓN

La presente es una revisión bibliográfica sobre el tema de esclerosis múltiple, la cual pretende analizar rápidamente un tema poco manejado por muchos de los profesionales de la salud.

El tratamiento de esta enfermedad ha evolucionado ampliamente en los últimos años, no obstante, existe todavía gran controversia sobre su eficacia y seguridad.

La literatura relacionada con este tema es muy amplia y requiere criterios técnicos bien definidos para su evaluación, ya que mucha de ella es controversial y superficialmente analizada confundir al lector. Por esta razón el CIMED ha querido brindar un documento accesible y completo que pueda utilizarse como una herramienta útil en el manejo de los pacientes que padecen esta enfermedad.

# **CAPÍTULO I**

## **ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La Esclerosis Múltiple (por sus siglas en inglés EM e EM por sus siglas en español) es una enfermedad inflamatoria con desmielinización y degeneración axonal en los nervios ópticos, cerebrales y de la medula espinal (1,4,6,7). Este es un trastorno del Sistema Nervioso Central (SNC) que es lentamente progresivo, en donde se presentan una serie de placas diseminadas de desmielinización en el cerebro y en la medula espinal, que dan lugar a variados síntomas y signos neurológicos, los cuales al ser muy diversos e inespecíficos se vuelven fáciles de ignorar a la hora de la consulta médica (1,2). La calidad de vida de los pacientes tiende a disminuir, el desempleo se da con frecuencia y suele darse una evolución crónica que promedia una supervivencia de 30 años, durante la cual (principalmente en etapas tempranas de la enfermedad) se observan períodos de salud relativamente buenos (remisiones) que se alternan con brotes de la enfermedad (exacerbaciones o recaídas) (1,2,3).

Es la enfermedad neurológica más común entre los adultos jóvenes, menores de 40 años (4), que afecta aproximadamente 1 millón de personas perteneciente a este grupo etáreo, padecen de esta enfermedad a nivel mundial (5). Al menos en Estados Unidos la prevalencia de esta enfermedad varía desde 25-240 casos por cada 100 000 personas (4); de igual forma, el doble de los casos se presenta en el sexo femenino, dependiendo de la edad de inicio de la enfermedad (4,7). Es inusual que se presente antes de los 15 años y después de los 50 años, de hecho la edad pico del inicio de la EM es a los 25 años, siendo la edad promedio de 30 años (4). En un país como Canadá, la prevalencia es particularmente alta, estimándose que 1 de cada 500-1000 personas tiene este padecimiento. Un 85% de los casos inician con las fases de remisión y recaída de la enfermedad, no obstante, casi la mitad de estos pacientes progresan a una segunda fase debilitante en los siguientes 10-15 años. La esclerosis múltiple es el desorden neurológico causante de discapacidad más común en adultos jóvenes canadienses, representando una carga pesada para los pacientes y sus familiares (3).

La causa de la EM es desconocida, pero se sospecha una alteración inmunológica: una de las causas propuestas es la infección por un virus latente (posiblemente herpesvirus o retrovirus humanos) en la cual la activación vírica y su expresión desencadenan una respuesta inmune secundaria (2).

La EM se caracteriza por lesiones agudas o crónicas de la materia blanca del SNC, ocasionando cuadros de inflamación en las mismas, en los cuales residen infiltrados mononucleares, principalmente células T y macrófagos. Como resultado de estos procesos inflamatorios, la desmielinización del axón ocurre. Aunque la remielinización es posible por medio de ciertas células derivadas de los progenitores de oligodendrocitos, hasta cierto punto, la reparación de la vaina de mielina no es posible. Como resultado, se formará un tejido cicatrizal derivado de los astrositos, en el sitio de la lesión y por ende se producirá una pérdida del axón (4).

## **MECANISMO BAJO EL CUAL SE PRODUCEN LAS LESIONES EN LA EM**

Las lesiones de la EM, se cree que son el resultado de un proceso autoinmune, muy parecido a una infección viral. La reacción inmune actual - se cree- va dirigida contra uno o varios componentes de la vaina de mielina, como serían la proteína básica de mielina, la proteína proteolípida, la mielina asociada a la glicoproteína o la glicoproteína de mielina oligodendrocito (4,5).

En el proceso autoinmune, las células T periféricas son activadas y un número de ellas no específicas, atraviesan la barrera hematoencefálica. Cuando estas células T activadas encuentran su blanco, es decir al autoantígeno presentado por los macrófagos o por las microglías en la materia blanca del SNC, se inicia el proceso de inflamación del SNC. Subsecuentemente, las células T y las B, se hacen presentes en el sitio y liberan diferentes citoquinas e inmunoglobulinas. Las citoquinas atacan más a las células T y a las B, y por ende se produce un masivo ataque inmunológico, resultando en la desmielinización del axón (4,5).

## **ETAPAS Y PROGNOSIS DE LA EM**

Existen 4 categorías definidas para la esclerosis múltiple

- a) Relapsing-remiting (RREM), es decir recaídas-remisiones: episodios de recaídas agudas seguidas por etapas de recuperación completas o incompletas con un curso estable entre ambas etapas.
- b) Progresiva secundaria: Deterioro neurológico gradual, con o sin recaídas en pacientes que tuvieron primeramente RREM.
- c) Progresiva primaria: Deterioro neurológico gradual, casi continuo, desde el establecimiento de los síntomas.
- d) Progressive relapsing, es decir recaídas progresivas: Deterioro neurológico gradual desde el comienzo de los síntomas, pero con subsecuentes recaídas (7).

La forma de EM recaídas-remisiones, conocida por sus siglas en inglés como RREM está caracterizada por períodos de exacerbación, cuya recuperación puede ser parcial o completa, con discapacidad leve o moderada. Eventualmente la mayoría de pacientes con RREM evolucionan a la forma progresiva secundaria. La forma primaria progresiva de la EM es caracterizada por un deterioro progresivo de la función, sin exacerbación (4).

Aunque existen ya 4 categorías bien definidas, también se utiliza un sistema donde se clasifican los diferentes cuadros de EM como (4):

- \*Esclerosis múltiple (EM) definitiva clínicamente (CDEM)
- \*Esclerosis múltiple definitiva sustentada con exámenes de laboratorio (LSDEM)
- \*Esclerosis múltiple probable clínicamente (CPEM)
- \*Esclerosis múltiple probable sustentada con exámenes de laboratorio

Dicha clasificación se aplica solo a los casos de RREM y la forma progresiva secundaria (4).

En general, la prognosis de la forma progresiva primaria es peor que en los pacientes con RREM. Durante el embarazo, la actividad de la EM disminuye (4), especialmente en el III trimestre (6), sin embargo luego del parto la misma se ve aumentada por un período de alrededor de 6 meses (4), pero con mayor importancia en los primeros 3 meses post-parto (6). Por otra parte, la depresión se asocia fuertemente con la EM, ocurriendo 7 veces con mayor frecuencia en los pacientes con EM con respecto a los que no la padecen, lo cual representa un mayor riesgo de incurrir en suicidio (4).

La cantidad de años promedio de vida que tiene un paciente desde que inicia la EM es de 25-35 años y la reducción en la expectativa de vida atribuible a la EM es de 7 años (4).

## **SÍNTOMAS DE LA EM**

Las áreas que con mayor frecuencia se ven afectadas son los nervios ópticos, médula espinal y el tronco del encéfalo. Los síntomas se pueden dividir en 2 categorías:

\*Aquellos síntomas y signos que probablemente se deben a la desmielinización y la pérdida axonal, como por ejemplo los disturbios sensoriales de las extremidades, debilidad y espasmos de las piernas, neuritis óptica, disfunción de la vejiga y del intestino, dolor e incoordinación cognoscitiva (4).

\*Los otros síntomas y signos, que consisten por ejemplo de un sensación general de malestar, fatiga, y depresión probablemente debido a la liberación de citoquinas, radicales libres y proteasas (4).

Los síntomas y signos que aparecen al inicio de la enfermedad, se desarrollan de forma abrupta, en cuestión de minutos y horas y desaparecen usualmente en períodos de horas, días o semanas. Usualmente los **síntomas iniciales** derivan de una simple lesión . Entre estos tenemos (4):

- \*diplopía
- \*disminución de desarrollo motor
- \*pérdida de la vista
- \*sensación alterada en las extremidades
- \*vértigo

Los **síntomas y signos crónicos** de la EM:

- \*alteración de la vejiga
- \*aumenta los reflejos de los tendones profundos
- \*constipación
- \*debilidad en las piernas
- \*depresión, que incluye fatiga y cambios cognoscitivos
- \*disfunciones sexuales
- \*enfermedad bipolar
- \*espasticidad
- \*pérdida de la fibra del nervio retinal
- \*pérdida de la visión, atrofia óptica
- \*vértigo



## DESARROLLO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La forma de EM recaídas-remisiones, se define como los pacientes que sufren ataques con una recuperación subsecuente y que tienen poco o ningún déficit residual neurológico entre cada episodio. Se requieren 2 ataques para la clasificación de la RREM como CDEM, y solo los diagnosticados como CDEM son tratados (4).

Los pacientes con EM de novo, pueden ser solo clasificados como RREM o la forma primario progresiva. Con el fin de diagnosticar a los pacientes, el médico debe utilizar **los criterios de diagnóstico de Schumacher**, los cuales definen a la CDEM y los ataques asociados:

\*Debe de haber evidencia clínica de lesiones que reflejan diseminación de la disfunción en la materia blanca en espacio y tiempo

\*Diseminación de las lesiones en el tiempo, que puede encajar en algunas de los siguientes patrones:

\_al menos 2 episodios con un claro cese de los síntomas funcionales significativos, cada uno de ellos con una duración de 24 horas y separados entre sí por al menos 1 mes

\_desarrollo progresivo y lento del mismo patrón de diseminación pero en un período de 6 meses (4).

Según los **criterios de diagnóstico de Poser**, se define el CDEM como la ocurrencia de 2 ataques y la evidencia clínica de 2 lesiones separadas; dichos ataques deben involucrar diferentes partes del SNC y deben estar separados por un período de al menos 1 mes, con una duración mínima de 24 horas. El LSDEM se define como la presencia de 2 ataques con evidencia clínica o paraclínica de 1 lesión y exámenes que revelen la presencia de bandas de IgG oligoclonales o un aumento en la síntesis de IgG. Los ataques deben de estar separados por 1 mes de diferencia, de al menos 24 horas (4).

## DIAGNÓSTICO DE LA RREM

El diagnóstico de la EM es difícil pues se presentan gran cantidad de síntomas que no le son específicos; sin embargo, el neurólogo debe de estar alerta de cuales son los grupos que exhiben un alto riesgo de sufrir EM, como lo son los adultos jóvenes, mujeres, caucásicos del norte de Europa y sus descendientes y los parientes en primer grado de los pacientes con EM (4).

La diseminación de las lesiones en espacio y tiempo de la lesiones de la materia blanca del SNC, son esenciales para el diagnóstico de la EM (4).

Cuando el paciente va a consulta con el médico, se le pide que describa sus síntomas y las posibles exacerbaciones, además se hace un examen físico y neurológico, según lo dictan las normas. Existen muchas escalas neurológicas para medir el grado de progresión de la EM, como lo es la **EDSS (expanded disability status scale)** que va desde 0-10 y que al ser una escala que incrementa de 0.5 en 0.5, posee 20 grados o niveles. Esta escala se basa en 8 sistemas funcionales complementarios (FS):

\*piramidal

\*cerebral

\*tronco del encéfalo

\*sensaciones

\*intestino  
\*cerebral (mental)

\*vejiga  
\*visual (4)

Por ejemplo:

\_EDSS de 0: examen neurológico normal, todos los FS en buen funcionamiento

\_EDSS de 2.0 : discapacidad mínima en un FS

\_EDSS de 5.0: paciente de manejo ambulatorio, que puede o no necesitar un descanso luego de caminar 200 metros. La incapacidad es suficiente como para no cumplir con todas las actividades diarias

\_EDSS de 7.5: paciente incapaz de caminar algunos pasos

\_EDSS de 8.5: paciente restringido a la cama

\_EDSS de 9.0 : paciente “sin remedio”, pero que puede comer y comunicarse

\_EDSS de 9.5: pacientes totalmente “sin remedio”, incapaz de comer/tragar y comunicarse

\_EDSS de 10.0 : Muerte por EM (4)

## **Resonancia magnética (IRM)**

La imagen de resonancia magnética (IRM) se usa para excluir otros diagnósticos, para confirmar el de EM y para ver la actividad de la enfermedad. Puede demostrar la diseminación de las lesiones en la materia blanca del SNC en espacio y tiempo, usando diferentes constantes del tiempo de relajación (T1/T2), formación de imágenes en serie y potenciadores de contraste como el gadolinium (Gd) DTPA(4).

La IRM es una poderosa técnica para detectar lesiones clínicamente silenciosas, de hecho, la realización de un MRI mensualmente ha demostrado que mide la actividad de la enfermedad, aún cuando no se hayan presentado cambios clínicos en los síntomas (4).

La IRM se puede complementar con registros de MRI como los siguientes:

\*Densidad de protones (PD) + T2-pesados: es útil para la identificación de lesiones asintomáticas

\*Registros de T1-Gd-pesados. El registro Gd-DTPA indica el colapso de la barrera hematoencefálica en asociación con la inflamación; se ven más claramente las lesiones nuevas y activas al pasar la “barrera hematoencefálica hecha agua” (4).

## **TRATAMIENTO**

El objetivo de la terapia en los pacientes son EM es el prevenir las recaídas y el empeoramiento progresivo de la enfermedad. Una recuperación espontánea es rara cuando los defectos neurológicos han persistido por más de 6 meses, además de que no existen terapias conocidas que promuevan la regeneración y la reversión de los defectos. De allí que los medicamentos modificadores de la enfermedad deben administrarse antes de que los síntomas cumplan los 6 meses de establecimiento (5) o como se menciona en una publicación de la NEJM del 28 de setiembre del presente año, vol 343, para el caso específico del interferón beta 1-a, el mayor beneficio se obtiene si el medicamento se administra durante los primeros 6 meses después del primer evento desmielinizante (8).

## Manejo farmacológico de los síntomas crónicos en los pacientes con EM:

<i>Síntomas</i>	<i>Medicamentos</i>
*Rigidez	Baclofen, diazepam, toxina botulínica
*Fatiga	Amantadina, inhibidores de la recaptura de serotonina (como la fluoxetina)
*Dolor agudo relacionado con la EM	Carbamazepina, benzodiazepinas
*Dolor crónico relacionado con la EM	Antidepresivos tricíclicos, fisioterapia
*Disfunción de la vejiga	Bloqueadores alfa-adenérgicos
*Disfunción sexual	Sildenafil, papaverina, prostaglandinas
*Vértigo	Ondasetrón (4).

## Tratamiento de exacerbaciones agudas:

Típicamente las exacerbaciones agudas tienden a progresar en pocos días, alcanzando un desarrollo máximo en menos de 1 semana, para luego resolverse lentamente. Puede ser tratadas con glucocorticoides o con la hormona adrenocorticotropina (ACTH). En particular, el uso vía intravenoso de la **metilprednisolona o de la prednisona** son efectivos, además de que revierten los cambios sufridos en la barrera hematoencefálica (4).

El esquema propuesto para la metilprednisolona es de 500-1000 mg/día vía IV por 3-5 días (4,7) para ser administrado en una sola infusión en 500ml de suero fisiológico en un periodo de 1-2 horas. Para la prednisolona, vía oral, el régimen es de 1mg/Kg/día por 7-10 días (4).

## Medicamentos modificadores de la enfermedad a largo plazo:

- Interferones (IFN): Estos tienen por definición, propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas. Existen 3 tipos: alfa, beta y gamma, pero el que se usa para el tratamiento de la EM, por haber demostrado su eficacia clínica es el Interferón beta, del cual existen dos tipos, el IFN beta 1-a y IFN beta 1-b (4). El IFN beta 1-a es un producto recombinado glicosilado con una secuencia de aminoácidos idéntica al del interferón natural; el IFN beta 1-b es recombinado no glicosilado, en cuya secuencia de aminoácidos la posición 17 que era ocupada por la cisteína pasa a ser de la serina (5).

En un estudio publicado el abril de 1999 por la revista European Journal of Neurology, que es la revista oficial de la Federación Europea de Neurología se publican los siguientes esquemas de dosificación para los interferones beta:

a) Interferón beta 1-a

    \_Avonex®: 30 mcg (6 millones de unidades internacionales) vía intramuscular, una vez a la semana

    \_Rebif®: 22mcg o 44 mcg (6 o 12 millones de unidades internacionales respectivamente) vía subcutánea, tres veces a la semana.

b) Interferón beta 1-b

\_Betaferon®: 250 mcg (8 millones de unidades internacionales), vía subcutánea en días alternos(4).

- Glatiramer-acetato: es una mezcla de polipéptidos sintéticos compuestos de 4 aminoácidos: L-alanina, ácido L-glutámico, L-lysina y L-tyrosina . Se sintetizó originalmente como una réplica de la proteína básica de mielina, una autoantígeno en la esclerosis múltiple (4,5).
- Inmunoglobulina G, administrada vía intravenosa: Su acción benéfica se debe a los múltiples efectos inmunomoduladores (4), sin embargo su rol en el manejo de la EM no está del todo claro (5).
- Azatioprina: Si las 3 anteriores drogas no son adecuadas, se recomienda el uso de otras drogas menos específicas. La azatioprina es un inmunosupresor, análogo de purina, que disminuye la inmunidad humoral y la mediada por las células (4,5). Su régimen de dosificación más usado es el de 2-3 mg/Kg/día administrados vía oral en una o 3 dosis (4), el cual reduce la tasa de recaídas de la EM pero no tiene efectos en la progresión de la discapacidad (5).

### Esclerosis múltiple progresiva

Los siguientes tratamientos no son específicos, de allí que el beneficio sea moderado.

- Metotrexate: Inhibe la dihidro-folato reductasa. En comparación con placebo, el metotrexate redujo significativamente el empeoramiento sostenido de la enfermedad, según se reporta en la NEJM, vol 337 para 1997 (5).
- Ciclofosfamida: Es un agente alquilante, con propiedades citotóxicas e inmunosupresoras. El tratamiento con ciclofosfamida puede ser más apropiado para los pacientes con enfermedad progresiva rápida, que no responden a tratamientos menos tóxicos (5).
- Ciclosporina: Inhibe varios pasos en la activación de las células T (5).

## CAPÍTULO II

### FARMACOLOGÍA DE LOS INTERFERONES

## FARMACOLOGÍA DE LOS INTERFERONES

### DEFINICIÓN

Se define interferón como una proteína producida por células animales en respuesta a determinados inductores como virus, ácido ribonucleico (RNA), polinucleótidos sintéticos y ciertas bacterias. Inhibe la replicación de virus y son activadores del sistema inmunológico (células Natural Killer NK) (10).

Existen 3 tipos de interferón:

- a) Interferón alfa: el cual es producido por células linfoides y líneas celulares linfoblastos
- b) Interferón beta: producido por fibroblastos y células epiteliales
- c) Interferón gamma: es liberado por los linfocitos (10).

Los interferones son capaces de inhibir la replicación vírica, así como la proliferación celular y se encargan de la modulación o regulación de las funciones de otras células del sistema inmunitario. Mediante la degradación del RNA y la inhibición de la síntesis proteica, pueden aumentar o disminuir la respuesta inmune, dependiendo de la dosis utilizada (10).

Al ser el interferón beta el que tiene su eficacia clínica, más que comprobada en el tratamiento de la esclerosis múltiple, será al que nos referiremos de ahora en adelante. Existen dos tipos de IFB beta:

\*IFN beta 1-a es un producto recombinado glicosilado con una secuencia de aminoácidos idéntica al del interferón natural

\*IFN beta 1-b es recombinado no glicosilado, en cuya secuencia de aminoácidos la posición 17 que era ocupada por la cisteína pasa a ser de la serina (5).

La revista Neurology, para 1999 en su volumen 53, reporta los **siguientes efectos secundarios asociados con el uso del interferón beta:**

- **Síndrome pseudo gripal:** Alrededor del 75% de los pacientes experimentan síntomas pseudo gripales como los son fiebre, mialgia, cefaleas, fatiga y escalofríos. Esta reacción comienza después de 3 o 6 horas después de la administración parenteral de medicamentos, pero suele mejorar conforme transcurre el día. Observaciones clínicas sugieren que la intensidad de este síndrome y de otros efectos secundarios puede estar relacionada con un índice de masa corporal bajo así como con el sexo femenino. Las reacciones pseudo-gripales usualmente se resuelven durante los primeros 3 meses de tratamiento y para reducirlo, se acostumbra iniciar con la mitad de la dosis por un período de 4 a 6 semanas, administrando la inyección en la noche (9). Los AINE's son bastante efectivos para contrarrestar este síndrome; el mejor de ellos es el ibuprofeno en dosis de hasta 400 mg cada 8 horas. Si los antiinflamatorios no esteroideos no son efectivos como monoterapia, se pueden asociar con prednisona en dosis de 10 mg/día. Además se puede usar pentoxifilina, 800 mg cada 12 horas, para reducir la fiebre, los escalofríos y la mialgia durante los primeros 6 meses de terapia (9)

- **Aumento de la rigidez y otros deterioros funcionales neurológicos:** Muchos de los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas de la EM pre-existentes, especialmente la rigidez, aunque también se ha reportado un deterioro de la capacidad visual o una parestesia pronunciada. Estos síntomas suelen aparecer en las primeras 12 semanas de tratamiento. El aumento de la espasticidad se puede controlar con AINE's o con dosis un poco más elevadas de relajantes musculares como el baclofeno (9).
- **Anormalidades en los exámenes de laboratorio:** Lo que se observa con mayor frecuencia es la linfopenia, neutropenia, leucopenia y un aumento en los valores de aminotransferasa hepática. Existen límites de tolerabilidad propuestos para estos valores, sin embargo, se recomienda la interrupción del tratamiento si los niveles de la transferasa, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, aumentan de manera silmutánea. Una vez que los valores se normalizan, las dosis de Inteferón beta se pueden aumentar gradualmente, usualmente sin complicaciones (9).
- **Desórdenes menstruales, embarazo y período de lactancia:** Desórdenes menstruales como los sangrados y el manchado de las prendas íntimas se reportaron en un 28% de las mujeres pre-menopáusicas durante un estudio hecho con interferón beta 1-b, comparado con un 13% del grupo placebo. En otro estudio hecho con IFN beta 1-a, tanto las mujeres del grupo en tratamiento así como las pertenecientes al grupo control, experimentaron estos desórdenes en la misma proporción. Ante este tipo de efecto secundario, se podría tomar en consideración el uso de anticonceptivos orales para la regulación del flujo (9).  
En estudio hechos en monos rhesus, se demostró que dosis altas de interferón beta, tanto 1-a como 1-b no son teratogénicos para el embrión, pero si tiene un efecto abortivo dosis dependiente, sin embargo se desconoce su el IFN beta tiene efectos teratogénicos en humanos, así como si se excreta o no en la leche materna (9).
- **Alteraciones del humor:** Síntomas de depresión como la pasividad, pérdida de intereses, desórdenes del sueño y sentimiento constante de desilusión (falta de esperanza) son comunes en los pacientes con EM. Aunque aún no está claro si el IFN beta tiene un efecto psicotrópico directo, varios estudios han demostrado que la depresión está relacionada con el proceso de stress o de tensión que le genera al paciente el hecho de adherirse a la terapia. Si la depresión y los desórdenes del comportamiento aparecen durante la terapia con IFN beta, se pueden tratar con antidepresivos, psicoterapia o ambos (9).
- **Complicaciones en el sitio de inyección:** Generalmente, de todas las vías de administración parenteral, la inyección vía intramuscular es la que causa menos reacciones locales y al momento no se han reportado necrosis. En los pacientes tratados con IFN beta 1-b (administrado vía subcutánea), al igual que los tratados con IFN beta 1-a, se han reportado lesiones en la piel, con irritación dolor y endurecimiento local de la misma. El mecanismo bajo el cual se produce inflamación en el sitio de inyección esta relacionado con la profundidad y el recorrido de la inyección. Existen observaciones de que la reacciones en la piel son más frecuentes después de aplicación del medicamento en brazos y muslos; y que ocurren menos cuando se administran en zonas del cuerpo con mayor proporción de grasa subcutánea, como por ejemplo el abdomen y los glúteos. De todos los pacientes tratados con IFN beta, alrededor del 5% han experimentado necrosis cutánea; y dentro de los factores de riesgo para desarrollar dicha reacción están una mala técnica de aplicación, aguja de una longitud inadecuada así como un excesiva exposición de la zona a los rayos solares o la rayos ultravioletas (9).



Generalmente el tratamiento con interferón se puede continuar si las reacciones locales son leves o moderadas. Una medida coadyuvante es la aplicación de hielo en el sitio de inyección antes y después de la misma, lo cual puede disminuir la sensación de dolor. *Si con la administración de Interferón beta vía subcutánea aparece necrosis, se debe considerar la administración intramuscular (9).*

- **Enfermedades autoinmunes concomitantes:** El desarrollo o exacerbación de otras enfermedades autoinmunes es común, por ejemplo la miastemia gravis, el hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Raynaud, hepatitis autoinmune, artritis reumatoidea y el lupus eritematoso; y esta es la razón por la cual a veces se asocia al interferón una serie de drogas con funciones inmunomoduladoras (9).
- **Otros efectos secundario potenciales:**
  - \_ Síndrome pseudo-TTP, es decir parecido a la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), con síntomas como la fiebre, trombocitopenia y falla renal. Lo anterior fue reportado con el uso de IFN beta 1-a (9).
  - \_ Psoriasis: Ambos tipos de interferón beta (1-a y 1-b) se asocian con un empeoramiento de la psoriasis vulgaris
  - \_ Insomnio
  - \_ Pérdida del cabello
- **Efectos secundario específicos a una órgano:**
  - \_ A nivel del SNC se puede desarrollar somnolencia, confusión y cefaleas pseudo-migrañosas.
  - \_ A nivel cardiovascular, se pueden dar palpitaciones, arritmias, hipotensión, y angina pectoralis
  - \_ A nivel gastrointestinal se puede presentar náusea, vómito y diarrea (9).
- **Efectos relacionados con los anticuerpos neutralizantes del interferón beta:** En un estudio con IFB beta 1-b, un número similar de pacientes con pruebas (+) y (-) para los anticuerpos antineutralizantes (NAB), reportaron fiebre y síndrome pseudo-gripales (los dos efectos secundarios más frecuentes de la terapia con el interferón beta) durante los primeros 18 meses del mismo. Luego se vio que estos síntomas eran casi el doble más frecuentes en los pacientes con NAB negativos (9).

A continuación las monografías para los dos tipos de interfezones beta, publicadas en la última edición del Drug Information Handbook (2000-2001):

### **Monografía del Interferón Beta 1-a:**

- Usos: Tratamiento de las recaídas de la esclerosis múltiple, para enlentecer la discapacidad física y disminuir la frecuencias de las exacerbaciones clínicas (11)
- Factor de riesgo en embarazo: C
- Precauciones: Debe de ser usado con precaución en pacientes con historial de depresión, convulsiones y enfermedades cardíacas. Además no se debe usar en el período de lactancia (11)
- Contraindicaciones: En casos de historia de hipersensibilidad al interferon beta natural o recombinante y la albúmina humana.
- Farmacocinética:
  - \_ Tiempo de vida media: 10 horas
  - \_ Tiempo para alcanzar concentraciones pico: 3-15 horas (11)
- Interacciones medicamentosas: Disminuyen el aclaramiento de la zidovudina, por tanto aumenta la toxicidad de la misma (11).



- Efectos secundarios con un incidencia entre el 1-10%:
  - \_ Cardiovascular: taquicardia, síncope
  - \_ SNC: cefaleas, depresión, letargia, ansiedad, ideas suicidas, agitación y confusión
  - \_ Alopecia
  - \_ Hipocalcemia
  - \_ Gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, anorexia, pérdida crónica de peso
  - \_ Hematología: leukopenia, trombocitopenia, anemia
  - \_ Hepático: elevación de los niveles de las enzimas hepáticas
  - \_ Ocular: toxicidad a nivel de la retina, cambios visuales (11)
  - \_ Reacciones adversas misceláneas como el síndrome pseudo-gripal, anteriormente descrito (9).

### **Monografía del Interferón Beta 1-b:**

- Usos: Reducción en la frecuencia de las exacerbaciones clínicas en pacientes ambulatorios con esclerosis múltiples de recaída-remisiones (RREM) (11)
- Factor de riesgo en embarazo: C
- Precauciones: No se debe usar en el período de lactancia (11)
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad a productos derivados de *E. coli*, y de igual forma que el IFN beta 1-a, a quienes sean hipersensibles al mismo o a la albúmina humana (11).
- Efectos secundarios: Se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección, incluyendo necrosis, incluyendo síntomas pseudo-gripales, depresión con o sin ideas suicidas, desórdenes menstruales, disnea, discrasias sanguíneas, convulsiones, cistitis y laringitis.

## **CAPÍTULO III**

# **ESTUDIOS CLÍNICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

## ESTUDIOS CLÍNICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A continuación se da una breve descripción de los tres estudios más importantes que se han realizado con el fin de determinar la dosis óptima y el mejor esquema de dosificación del interferón beta 1a.

**Jacobs L, Beck R, Simon J et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. NEJM. 2000. 343(13): 898-904. Publicado 28 setiembre del 2000.**

Se ha demostrado ampliamente que el papel que juega el interferón beta es de suma importancia para los pacientes con esclerosis múltiple, sin embargo no se conoce si el iniciar el tratamiento al momento del primer evento desmielinizante es válido (8).

El presente estudio planteó esta inquietud y para poder llegar a una conclusión diseñó un estudio a doble ciego, con 383 pacientes los cuales además de haber presentado un primer evento desmielinizante agudo clínico como la neuritis óptica, mielitis transversa incompleta o síndrome cerebelar, tenían evidencia de una desmielinización subclínica previa, según lo indicó el examen de imágenes de resonancia magnética en el cerebro (8).

Todos los paciente recibieron 1g de metilprednisolona por día, vía IV por 3 días para luego seguir con una dosis de 1mg de prednisona/Kg/día por 11 días y finalmente por un período de 4 días en el cual se administraron 20mg, 10mg, 0mg y 10mg de prednisolona diaria respectivamente (8).

Después de administrar inicialmente corticosteroides, 193 pacientes fueron asignados randomizadamente a recibir 30 mcg de Interferón beta 1-a, en una dosis semanal vía intramuscular y 190 a recibir de igual manera inyecciones de placebo. Así mismo, con el fin de disminuir la incidencia del síndrome pseudogripal, a los pacientes se les administró 650mg de acetaminofén antes de cada inyección y luego cada 6 horas después de cada inyección. Los puntos finales de observación en el estudio fueron el desarrollo de la EM clínica definitiva (CDEM) y los cambios en los hallazgos en las imágenes de resonancia magnética (MRI) en el cerebro (8).

Los resultados que se obtuvieron después de 3 años fueron:

\*La probabilidad acumulada de desarrollar CDEM fue significativamente menor en el grupo con interferón beta 1-a (35%) que en el grupo placebo (50%) (P=0.002)

\*En comparación con el grupo placebo, el grupo con IFN beta 1-a tuvo:

\_una reducción en el volumen de las lesiones cerebrales identificadas por medio de MRI, con la medición de T2. Estadísticamente a los 6 meses P fue menor a 0.001, a los 12 meses P= 0.004 y finalmente a los 18 meses fue menor de 0.001. Al cabo de los 18 meses el grupo con IFN beta 1-a registró un incremento del 1% del volumen promedio de la lesión, contra un 16% del grupo placebo

\_pocas lesiones nuevas o aumento de las existentes (P menor a 0.001)

menor número de lesiones observadas en el MRI por medio del gadolinium (P menor 0.001) después de 18 meses.

\*Se detectaron anticuerpos neutralizantes en menos del 1% de los pacientes tratados con interferón beta 1-a a los 12 meses, en un 2% a los 24 y a los 30 meses (8).

El tratamiento fue discontinuado por la aparición de efectos secundarios en un paciente del grupo interferón beta 1-a, pero no necesariamente por alguna anomalía en los valores de laboratorio.

Al final, el grupo investigador concluyó que el empezar la terapia con interferón beta 1-a desde que el primer evento desmielinizante se presenta, resulta benéfico para los pacientes que presentan lesiones en el MRI que indican un alto riesgo de desarrollar CDEM (8).

### **Estudio OWIEM (The Once Weekly Interferon for EM Study Group) American Academy of Neurology, Julio 1999**

En este estudio se reclutaron 293 pacientes de edad entre los 18-50 años. Todos los pacientes presentaban EM confirmada de al menos un año de duración al momento del estudio y valores de EDSS de 0 a 5.0. Los pacientes habían experimentado al menos una recurrencia en los 24 meses anteriores, pero no en las 8 semanas antes del estudio. El 98% de los pacientes completaron las primeras 24 semanas del estudio y el 92% permaneció en él 24 semanas más (18).

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento, para recibir 22 mcg, 44 mcg de interferón beta 1 a (Rebif®), y placebo (manitol o albúmina), administrados por la vía subcutánea, una vez a la semana por un período inicial de 24 semanas. Luego de estas 24 semanas, los pacientes podían seguir en el estudio hasta completar 48 semanas (18).

El objetivo primario del estudio fue la detección mensual, por medio de IRM, de las lesiones combinadas activas al cabo de las 24 semanas. También se midió el número de exacerbaciones por paciente, tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación, la severidad de las exacerbaciones, la proporción de pacientes libres de recaídas, la necesidad de esteroides y hospitalización relacionada con EM (18).

Los resultados obtenidos a lo largo del estudio tienden a favorecer a la dosis más alta, en comparación con la dosis de 22 mcg de Rebif® y con placebo, sin embargo, las diferencias no fueron significativas, excepto en el uso de esteroides por paciente.

Los resultados fueron los siguientes:

\*La tasa de recaídas a la semana 48 de tratamiento fue de  $1.08 \pm 1.15$  para placebo,  $1.08 \pm 1.04$  para Rebif® 22 mcg y de  $0.87 \pm 0.96$  para Rebif®.

\*El porcentaje de pacientes libres de recaída es de 36% para el grupo placebo, 33% para 22 mcg Rebif® y del 40% para Rebif® 44 mcg

\*El tiempo transcurrido hasta la primera recaída fue de 189 días para el grupo placebo, 152 días para Rebif® 22 mcg y de 239 días para Rebif® 44 mcg

\*El porcentaje de pacientes con recaídas moderadas/severas fue de 41% para placebo, 36% para Rebif® 22 mcg y de 32% para el grupo de Rebif® 44 mcg

\*El número de tratamientos esteroideos/paciente resultó ser de 0.76 (0-7) para el grupo placebo, 0.58 (0-4) para Rebif® 22 mcg y de 0.38<sup>1</sup> (0-3) para Rebif® 44 mcg  
<sup>1</sup> p= 0.014 vs placebo

\*Se detectaron anticuerpos (NAbs) en el 5.3% de los pacientes que estaban recibiendo la dosis de 22 mcg de Rebif®, mientras que en el grupo al que se le administró la dosis más alta, el porcentaje fue de un 16.3%, sin embargo, no se demostró un efecto negativo en la eficacia clínica, como si sucedió con el estudio sobre Betaseron® (18).

De estos resultados se puede reiterar una vez más la eficacia de la terapia con interferón sobre el curso de la EM, ya que inclusive dosis bajas del medicamento tienen un efecto importante sobre el número de lesiones activas y la acumulación del BOD (área total de lesión). Este efecto también se puede observar en el estudio PRISEM (18).

### **Estudio PRISEM (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) The Lancet, Noviembre de 1998**

El estudio PRISEM fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y multinacional. La población del estudio fue de 560 pacientes entre los 18-50 años, con EM confirmada con al menos dos recaídas en los dos años anteriores y una discapacidad de 0-5.0 según la escala EDSS. De los 560 pacientes, 533 (95%) terminaron el primer año del estudio y 502 (90%) completaron los dos años de estudios. Los criterios de exclusión incluían cualquier tratamiento sistémico previo con interferones, irradiación linfoide, ciclofosfamida, o cualquier otra terapia inmunomoduladora o inmunosupresora en el año anterior (19).

El estudio abarcó tres grupos de tratamiento, 22 mcg (6 millones UI) de interferón beta 1a (Rebif®), 44 mcg (12 millones UI) y placebo, administrados vía subcutánea tres veces a la semana (19).

El objetivo principal del estudio fue la medición en la reducción del número de las exacerbaciones por pacientes. Al año de tratamiento hubo una reducción de un 33% en las exacerbaciones con la dosis de 6 millones de UI y del 29% a los dos años con la misma dosis. Con la aplicación de 12 millones UI la reducción fue de un 37% y 32% al año y a los dos años de tratamiento respectivamente (19).

Otras medidas de eficacia que se midieron en este estudio fueron: la progresión hacia la discapacidad, definida como el aumento en un punto en la escala de EDSS, por lo menos durante tres meses; la proporción de pacientes libres de recaídas, el tiempo transcurrido antes de la primera y segunda exacerbación, la necesidad de terapia con esteroides y las admisiones hospitalarias, la actividad de la enfermedad bajo las imágenes de resonancia magnética y el BOD (19).

La comparación de los tres grupos de tratamiento dio los siguientes resultados:

\*Una reducción altamente significativa en el número de exacerbaciones después de uno y dos años de tratamiento

\*La probabilidad de permanecer libre de recaídas a los dos años, se incrementó en un 75% con el tratamiento de 6 millones de UI y en un 119% con 12 millones de UI

- \*El tiempo hasta la primera exacerbación aumentó +69% a 6 MUI y a +113% a 12 MUI
- \*El tiempo hasta la segunda exacerbación aumentó de +78% con dosis de 6 MUI y aumento a más de dos años a 12 MUI
- \*El número de exacerbaciones moderadas y severas disminuyó significativamente con ambas dosis
- \*Prácticamente se duplicó el tiempo de la progresión confirmada sobre EDSS
- \*Se redujo la incapacidad total en aproximadamente un 83%
- \*Se obtuvo una disminución en la carga total de la enfermedad después de dos años
- \*Se redujo la necesidad de hospitalización y tratamiento de esteroides para la EM

Los efectos adversos más comunes fueron los dolores de cabeza, síntomas de rinitis y reacciones en el sitio de inyección (19).

En este estudio el interferón beta 1a en un esquema de dosificación tres veces a la semana, administrado por la vía subcutánea, tanto a la dosis de 6 MUI como de 12 MUI, tiene un efecto significativo sobre la progresión de la discapacidad, las exacerbaciones y la carga y actividad de la enfermedad, siendo los resultados superiores para la dosificación de 12 MUI

### **Estudio EMCRG (The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group) Ann. Neurology, 1996**

En este estudio se incluyeron 301 pacientes con edades entre los 18-55 años, con EM definida de por lo menos un año, con valores de 1.0-3.5 en la escala EDSS, con al menos dos exacerbaciones registradas en los tres primeros años de enfermedad, pero sin exacerbaciones al momento de la inclusión en el estudio. Al igual que en el estudio PRISEM algunos criterios de exclusión fueron cualquier terapia con inmunosupresores o con interferón beta 1a; esteroides; otros parámetros de selección de la población fueron embarazo, lactancia, renuencia a practicar la contracepción, EM progresiva crónica o cualquier otra enfermedad, distinta a EM, que pueda comprometer el funcionamiento de un órgano (17).

El estudio se inició en Noviembre de 1990 y para principios de 1993, la tasa de disminución de pacientes fue de menos del 3%, tasa que se encontraba muy por debajo de la estimada al principio del estudio (10%), por lo que se determinó que el tamaño de la muestra se podía reducir y que el estudio podía ser terminado antes de la fecha prevista, aparentemente sin sacrificar los resultados estadísticos. Con base en estas observaciones, el estudio se concluyó un año antes de la fecha determinada al principio del estudio (17).

El interferón beta 1<sup>a</sup> (Avonex®) se administra por la vía intramuscular en una dosis de 6 MUI ó 30 mcg, semanalmente, por un período de 104 semanas (17).

La primera variable determinada fue el empeoramiento sostenido de la discapacidad, definida como el deterioro en por lo menos un punto en la escala de EDSS, por un período de por lo menos 6 meses (17).

Las exacerbaciones se definieron, igual que en los otros estudios, como la aparición de nuevos síntomas neurológicos o por el empeoramiento de síntomas neurológicos preexistentes que duraran

hasta 48 horas, en un paciente que había estado neurológicamente estable o mejorando en los últimos 30 días acompañados de un cambio objetivo en el examen neurológico (17).

Las IRM se realizaron anualmente y el análisis de las mismas incluyó comparaciones sobre el número y el volumen de lesiones observadas por intensificación con gadolinio, la proporción de registros aumentados y el cambio promedio en el volumen T2 desde los valores basales (17).

La progresión hacia la discapacidad fue significativamente menor en los pacientes tratados con interferón que en los pacientes tratados con placebo. La proporción que presentó la progresión hacia la discapacidad, a las 104 semanas, fue de un 34% en los pacientes del grupo placebo y de un 21.9% para los pacientes que recibieron interferón beta 1 a.

Otros resultados a las 104 semanas fueron los siguientes:

\*Aumento de la discapacidad fue de 33.33% para el grupo placebo y de 21.2% para los pacientes tratados con interferón

\*Probabilidad de progresión sostenida: 22.0% y 12.5% para el grupo placebo a un año y dos años respectivamente. Para interferón 12.5% y 10.8% para el año y dos años respectivamente

\*Fracaso de tratamiento para placebo fue de 21.8% y 14.7% al año y dos años y para interferón es de 12.9% y 9.5% para el año y dos años respectivamente

\*Tiempo promedio para la primera exacerbación para placebo fue 36.1 semanas y de 47.3 semanas con interferón

\*Imágenes positivas de RM: placebo 42.3% y 29.9% al año y dos años de tratamiento

\*Actividad antiinterferón: placebo 4% y para el interferón fue de 14% a la semana 52, 21% a la semana 78 y 22% a la semana 104

\*Empeoramiento sostenido en puntaje EDSS para placebo fue de 11.4% y para el interferón fue de 2.5%

\*Uso de esteroides al año 2 para placebo fue de 14.6% y para interferón fue de 7.3%

Como se puede observar de los resultados, la terapia con interferón beta 1a retrasa la acumulación de la discapacidad física, prolonga el tiempo para la progresión sostenida de la enfermedad

## **CAPÍTULO IV**

# **INFLUENCIA DE LA BIODISPONIBILIDAD Y LA FARMACOCINÉTICA DE LOS DIFERENTES TIPO DE INTERFERONES BETA, SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**



## INFLUENCIA DE LA BIODISPONIBILIDAD Y LA FARMACOCINÉTICA DE LOS DIFERENTES TIPO DE INTERFERONES BETA, SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las dosis recomendadas para los diferentes tipos de interferon  $\beta$  son:

- \*8 millones de unidades internacionales (MIU) día de por medio para Betaferon® (IFN beta 1-b)
- \*6 MIU tres veces a la semana o 12 MIU tres veces a la semana para Rebif® (IFN beta 1-a)
- \*6 MIU una vez a la semana con Avonex® una vez a la semana (IFN beta 1-a)
- \*6 MIU una vez a la semana o 12 MIU una vez a la semana para el Rebif® (IFN beta 1-a)

Asimismo, difieren en las vías de administración ya que Betaferon® y Rebif® se administran vía subcutáneo mientras que Avonex® se administra intramuscularmente. Es importante recalcar también que la cantidad de proteína de Interferon  $\beta$  usada para las preparaciones difiere considerablemente: 8 MIU de Betaferon® contienen 250  $\mu$ g, 6 MIU de Rebif® contienen 22  $\mu$ g y 6 MIU de Avonex® contienen 30  $\mu$ g. Una aclaración trascendental para el presente análisis es que la relación existente entre la actividad biológica (Unidades Internacionales) y el peso absoluto de proteína es llamado *Actividad Específica*, la cual se expresa en Unidades Internacionales por peso. La actividad específica del Betaferon es de 32 MIU/mg, 273 MIU/mg para Rebif y 200 MIU/mg para Avonex®; sin embargo, en vista de que los fabricantes utilizan diferentes estándares de interferon para determinar la actividad específica de cada uno, las mismas no pueden ser comparadas directamente (12).

### BIODISPONIBILIDAD

**2000: Deisenhammer F, Mayringer I, Harvey J, et al.**

Un estudio publicado por la revista NEUROLOGY en el mes de junio del presente año, probó la biodisponibilidad relativa de las tres primeros esquemas mencionados anteriormente de INT  $\beta$ . Este estudio es importante para el presente análisis principalmente porque aplica un diseño que permite evaluar la biodisponibilidad de los tres tipos de interferón sin cambiar esquemas de dosificación ni vías de administración recomendadas por las compañías fabricantes, asimismo utilizó una muestra amplia (237 pacientes). Esta investigación evaluó la terapia del Betaferon® por 20 meses, de Rebif® por 24 meses y de Avonex® por 4 meses, incluyendo todas las muestras. Las diferencias observadas entre los grupos fueron significativas por lo cual nos referiremos al respecto.

Los resultados de las preparaciones a nivel in vitro señalaron un potencial levemente superior del Betaferon® para inducir la respuesta de la proteína antiviral (MxA) antes de alcanzar la saturación de la respuesta de MxA, respecto a los productos de INT $\beta$  1-a. Esta diferencia puede ser explicada por el hecho de que los fabricantes utilizan diferentes curvas estándar para la determinación de la actividad específica de los tres interferones. Cuando la actividad de MxA fue evaluada para cada preparación, relacionándola con el peso proteínico, para lo cual se notó que Rebif® fue el producto que presentó niveles superiores, no obstante, fueron comparables con los de Avonex® el cual posee un 93% de la actividad del Rebif®, mientras que el Betaferon® indujo solo 71-80% de la actividad MxA del Rebif®. Esto indica que la actividad específica del Betaferon® es inferior a las preparaciones de INT $\beta$  1-a (12).

Este estudio evaluó también los niveles de otro marcador como es el sVCAM (Soluble Vascular Cell Adhesión Molecule –1). Los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos:

- \*Betaseron® y de Rebif®,
- \*Betaferon® y el grupo control
- \*Rebif® y el grupo control (12).

Por otro lado las diferencias no fueron significativas en los grupos que comparaban:

- \*Betaferon® y el Avonex®
- \*Rebif® y el Avonex®
- \*Avonex® y el grupo control (12).

En cuanto a esto es importante mencionar que existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de sVCAM en el grupo de Betaferon® respecto al grupo Rebif®. Estas diferencias pueden ser el reflejo de que el sVCAM esta relacionado indirectamente con el interferon  $\beta$  mientras que MxA se relaciona directamente con éste y su potencial es dosis dependiente. Esto permite asumir que los niveles MxA son más importantes de considerar en la comparación de las biodisponibilidades de los diferentes interferones beta. A pesar de que los factores que se consideraron podían alterar la validez de los datos se trataron de eliminar, debe mencionarse que la duración de las terapias fue diferente (menor para Avonex®), no obstante, con el tiempo se observó que los niveles de MxA tienden a disminuir, lo cual sugiere que el efecto de la duración del tratamiento no afecta los resultados de esta investigación.

Estudios anteriores a este, como son los realizados por Alam J, McAllister A, Scaramucef J et al en 1997 y el de Munafo A, Trinchard-Lugan I, Nguyen TXQ et al en 1998, ambos dedicados a la investigación de la biodisponibilidad y de las propiedades farmacocinéticas del INT  $\beta$ 1-a después de la administración subcutánea e intramuscular, no pudieron demostrar diferencias significativas, cuantificadas por la inducción de proteínas como 2',5'-oligoadenylato sintetasa, neopterin y  $\beta$ <sub>2</sub> microglobulina que genera este interferón. El estudio de Alam et al. mostró una actividad levemente superior de INT  $\beta$ 1-a en suero después de la administración intramuscular respecto a la subcutánea. Sin embargo, este estudio recibió críticas fuertes por el método de análisis utilizado, ya que se basó en un bioensayo cuya linealidad fue defectuosa, especialmente cerca del límite de cuantificación (13,14).

### **1998: Munafo A, Trinchard-Lugan I, Nuyen TXQ et al.**

Este estudio fue publicado en la EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY para enero de 1998. La investigación realizada va dirigida a comprobar el efecto de la vía de administración en la biodisponibilidad de los distintos INT $\beta$  1-a, para lo cual se utilizaron los siguientes esquemas:

- \*Rebif®, dosis de 60 mcg para la administración IM
- \*Avonex®, dosis de 60mcg para la administración IM
- \*Rebif®, dosis de 60mcg para administrar vía subcutánea (14).

Se trabajó con una muestra de 30 voluntarios sanos quienes recibieron una dosis única de los tres tratamientos. Las concentraciones de INT $\beta$  fueron medidas por el método ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) y se utilizaron tres marcadores para comparar la farmacodinamia: 2',5'-oligoadenylato sintetasa, neopterin y  $\beta$ <sub>2</sub> microglobulina. Los parámetros farmacocinéticos determinados para establecer la biodisponibilidad fueron C<sub>max</sub> y ABC, los cuales se analizaron por el método

ANOVA como datos logotransformados, considerando por esto un ámbito entre 80-125% para ser considerados bioequivalentes.

En cuanto a la farmacocinética, se determinó que no existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros  $C_{max}$ , AUC entre los tres grupos de tratamiento o en el  $T_{max}$  entre Rebif® y Avonex® por administración intramuscular. Sin embargo, el  $T_{max}$  fue significativamente prolongado después de la administración intramuscular de Avonex® respecto al Rebif® subcutáneo (14).

**Los marcadores séricos determinados para establecer diferencias en la farmacodinamia, no mostraron diferencias significativas para ninguno de ellos. Ambas vías de administración generaron niveles similares de marcadores farmacodinámicos, lo cuales reflejan la actividad inmunológica y antiviral del INT  $\beta$  (14).**

Es importante mencionar también que en cuanto a la tolerabilidad de las vías de administración, esta fue similar para los grupos estudiados, a pesar de que las reacciones locales fueron más notorias con la vía subcutánea, no obstante esto puede atribuirse a que estas reacciones suelen ser más evidentes entre menos profunda sea la aplicación del medicamento.

## **CAPITULO V**

### **ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA**

# **RELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN DE INTERFERÓN BETA 1-A SOBRE LA SECRECIÓN DE PBNC Y MARCADORES BIOLÓGICOS**

## **RELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN DE INTERFERÓN BETA 1-A SOBRE LA SECRECIÓN DE PBNC (peripheral blood mononuclear cells o células mononucleares periféricas de la sangre) Y MARCADORES BIOLÓGICOS**

**2000: Reder A, Antel J.**

Este estudio recalca que el Betaferon® causa linfopenia, por lo que se obtiene una redistribución de los linfocitos que pueden alterar los valores medidos de MxA. El Betaferon® es menos soluble en agua debido a la ausencia en su estructura de los grupos de azúcares que sí contienen Rebif® y Avonex®. La glicosilación por sí misma no afecta la unión entre el INF y el receptor, pero sí puede afectar su farmacocinética. In vitro e in vivo (8MUI S.C. de día de por medio), el INF beta 1 b (Betaferon®) induce en mayor grado a la proteína MxA, en comparación con el INF beta 1 a. En contraste, Rebif® administrado igualmente por la vía subcutánea, pero en una dosificación de 6 MUI, ya sea una vez a la semana o tres veces a la semana, provoca una inducción mucho menor de la proteína MxA (16).

**1999: Rothuizen L, Buclin T, Spertini F et al.**

Este estudio, publicado en la JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, refiere a que las variables que han sido consideradas como marcadores clásicos de la actividad biológica del interferón  $\beta$ , no contemplan el último mecanismo por el cual este interferón influye en la evolución clínica de la esclerosis múltiple, ya que los cambios inflamatorios observados en la EM son el resultado de la inadecuada activación de la respuesta celular inmune de tipo Th<sub>1</sub>. Por tanto, al respecto juegan un papel preponderante las citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, INT- $\alpha$ , INT- $\beta$  e INT- $\gamma$  (15).

Esta investigación se realizó en voluntarios sanos y se comprobó que ante la administración de INT  $\beta$ -1a la producción (estimulada por las PBMCs o actividad de 2-5 oligoadenilato sintetasa) de muchas de las citoquinas conocidas por su rol proinflamatorio disminuyeron de manera significativa. Asimismo, se notó que la influencia del INT  $\beta$ -1a sobre la secreción de citoquina PBMC aparece como una acción rápida y de corta duración (24-48h). Estos resultados se obtuvieron analizando tres diferentes dosis y esquemas de dosificación para el producto llamado Rebif ( 22  $\mu$ g una vez a la semana, 66  $\mu$ g una vez a la semana y 22  $\mu$ g tres veces a la semana (15).

Otros estudios no han determinado una acumulación de MxA en los pacientes que reciben Betaferon o Rebif respecto a los pacientes que reciben Avonex, a pesar de que la dosificación es más frecuente para las dos primeras presentaciones (20,21). Respecto al Avonex no se notaron evidencias de efecto de acumulación durante el tratamiento mencionado (15).

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- ◆ Hasta hace unos años, el tratamiento estándar aceptado para la esclerosis múltiple recurrente (EMR) consistía en el uso de medicamentos para el alivio de los síntomas de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de las exacerbaciones agudas (1). Actualmente, no existe ninguna duda acerca de la eficacia del interferón beta para lograr disminuir la progresión de esta enfermedad, sin embargo existe mucha controversia en cuanto a cual es el esquema de dosificación más beneficioso para el paciente. Si bien es cierto que los esquemas de tratamiento de cualquier medicamento entre más simples son de mayor preferencia por el paciente y se tienen mayores probabilidades de adherencia al tratamiento, no siempre representan un mayor beneficio para los pacientes, en cuanto a la modificación del curso de la enfermedad. En el caso de la terapia con interferón, se observa que una administración una vez a la semana representa una opción más atractiva para los pacientes, tomando en cuenta la vía de administración que se requiere, sin embargo se ha comprobado en varios estudios que este régimen no logra alterar la evolución de la EM tanto como lo hace la dosificación tres veces a la semana (1,2,3). En el estudio OWIEM, se logró determinar que tanto la dosificación total, pero más aún la frecuencia de dosificación, afectan la magnitud y la duración de la respuesta biológica al medicamento, e inclusive usando la misma dosis total se observa una respuesta mayor cuando se administra el medicamento tres veces a la semana en vez de una sola (2).
- ◆ La comparación directa entre los diferentes estudios es problemática debido a las variaciones en cuanto al diseño y control de los grupos, las diferencias entre los tipos, dosis, y ruta de administración de los distintos interferones disponibles en el mercado (16).
- ◆ Una manera de esclarecer la relación entre la eficacia biológica y terapéutica es monitorear la inducción de uno o más de los genes que responden al INF. En el estudio de Deisenhammar et al, se comparó la capacidad de las tres distintas formulaciones, clínicamente aprobadas, de INF en cuanto a su capacidad de inducción de la MxA, una proteína antimyxovirus (anti-influenza), tanto in vivo como in vitro. En la EM los niveles de MxA se encuentran elevados durante la terapia con INF, pero disminuyen cuando se presentan las recaídas, a pesar de continuar con la terapia, tal vez por la producción de citoquinas inhibitoras de MxA. En comparación con otros genes como la  $\beta_2$  microglobulina, la 2,5-oligoadenilato sintetasa y la neopterina, la inducción de MxA es fácilmente medible por medio de la prueba ELISA, e inclusive su inducción es tanto específica como sensitiva para los INF tipo 1 (16).
- ◆ En los estudios en los que se mide la actividad inmunomoduladora se debe tener muy presente que las características de cada tipo de interferón pueden alterar los resultados. El Betaferon® causa linfopenia, por lo que se obtiene una redistribución de los linfocitos que pueden alterar los valores medidos de MxA. El Betaferon® es menos soluble en agua debido a la ausencia en su estructura de los grupos de azúcares que sí contienen Rebif® y Avonex®. La glicosilación por sí misma no afecta la unión entre el INF y el receptor, pero sí puede afectar su farmacocinética. In vitro e in vivo (8MUI S.C. de día de por medio), el INF beta 1 b (Betaferon®) induce en mayor grado a la proteína MxA, en comparación con el INF beta 1 a. En contraste, Rebif® administrado igualmente por la vía subcutánea, pero en una dosificación

de 6 MUI, ya sea una vez a la semana o tres veces a la semana, provoca una inducción mucho menor de la proteína MxA (16).

- ◆ El sitio de inyección también puede afectar los niveles plasmáticos de INF y de MxA, ya que las proteasas musculares pueden inactivar el medicamento, el pH, la cantidad de albúmina humana presente, entre otros factores pueden afectar los niveles séricos de INF (16).
- ◆ Los datos obtenidos en los estudios PRISEM, OWIEM y EMCRG sugieren que la respuesta clínica aumenta al elevar la frecuencia de la exposición al interferón y este efecto parece ser independiente de las diferencias en la actividad biológica o la ruta de administración de cada presentación.
- ◆ La efectividad de estos agentes en la prevención de recaídas en pacientes con Esclerosis Múltiple está bien establecida por todos los estudios clínicos.
- ◆ Ambas formas de interferón ( $\beta$  1-a y  $\beta$  1-b) poseen efectos clínicos positivos en pacientes con EM en fase de remisión-recaída (8,17, 18, 19).
- ◆ En cuanto al efecto de la vía de administración (subcutáneo, intramuscular) en la biodisponibilidad del INT  $\beta$ , el estudio de Deisenhammer et al demostró que a nivel in vitro no se encontraron diferencias entre la biodisponibilidad de Avonex y Rebif; pero a nivel in vivo, sí se observaron diferencias a favor de la administración subcutánea. Esto podría explicarse considerando que la absorción del INT  $\beta$ 1-a se ve mejorada por la administración subcutánea.
- ◆ El estudio de Munafo A, Trinchard-Lugan I, Nguyen TXQ et al. determinó como bioequivalentes entre sí la administración intramuscular o subcutánea de Rebif e intramuscular de Abones, utilizando para todos los tratamientos el equivalente a 60  $\mu$ g del principio activo. La única diferencia significativa observada se presentó en el  $T_{max}$  el cual se prolongó para la administración intramuscular, lo cual podría atribuirse a que por vía intramuscular el INT  $\beta$ -1a se absorbe más lentamente. Los marcadores séricos determinados para establecer diferencias en la farmacodinamia, no mostraron diferencias significativas para ninguno de ellos; sin embargo, a pesar de que estos marcadores reflejan la actividad inmunológica y antiviral del INT  $\beta$ , consideramos que esta conclusión no debe interpretarse como que la eficacia terapéutica de las formulaciones (indistintamente de cual de las dos vías de administración mencionadas se utilice) va a ser similar, ya que como se mencionó anteriormente no se puede relacionar directamente la actividad específica (que fue lo que hizo este estudio) de los interferones  $\beta$ , en vista de que las casas fabricantes utilizan diferentes estándares para medir la actividad biológica de sus productos.
- ◆ La principal observación que se puede realizar tanto para el estudio de Munafo et al. como para el de Alam et al. es que ambos fueron realizados incluyendo una muestra pequeña y de voluntarios sanos, por tanto, es necesario interpretar sus resultados y considerar que el comportamiento en pacientes con EM puede variar.



Tomando en cuenta los expuesto anteriormente y conociendo cuales son las presentaciones farmacéuticas del interferón beta registradas en Costa Rica ante el Departamento de Registro y Controles del Ministerio de Salud:

\*4122-AKJ-10272 ---**REBIF 22 MCG (6MIU) / 0.5ML.** SOLUCION INYECTABLE CAJA X 1-3 Y 12 JERGINAS PRE-LLENADAS. --- SERONO PHARMA S.P.A. ITALIA. --- 02/11/2004.

\*4122-AHD-6822---**REBIF 3.000.000 UI** POLVO LIOFILIZADA PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. CAJA X 1 FCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO + 1 AMPOLLA CON DILUENTE X 2ML. --- INDUSTRIAS FARMC. SERONO SPA. ITALIA. --- 02//2004.

\*4122-AKJ-10277---**REBIF 44 MCG (12 MIU) / 0.5ML.** SOLUCION INYECTABLE CAJA X 1-3 Y 12 JERGINAS PRE-LLENADAS. --- SERONO PHARMA S.P.A. ITALIA. --- 02/11/2004.

\*005-AP-9180 – **AVONEX POLVO LIOFILIZADO** PARA INYECCION VIAL CON LIOFILIZADO + DILUYENTE EN JERINGA O FRASCO AMPOLLA X 10ML M.M. IGUAL. --- ABBOT LABORATORIES ILLINOIS U.S.A. --- 13/07/2004

\*4113-GH- 5597---**BETA FERON POLVO LIOFILIZADO** CAJA X 15 FRASCOS VIAL CON POLVO LIOFILIZADO + 15 VIALES CON DILUENTE 2ML + 15 JERGINAS PRELLENADAS CON DILUENTE 1.2ML ---B.BRAUN MEDICAL S.A. – ESPAÑA--- 12/05/2003.

En vista del análisis que se ha realizado, el Centro de Información de Medicamentos (CIMED) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, llega a la conclusión de que el esquema de dosificación que genera resultados más positivos en los pacientes tanto en la progresión de la enfermedad como el número de recaídas a las que se puede enfrentar se genera con interferón beta 1-a en dosis de 22mcg o 44 mcg tres veces a la semana. Para esto es importante considerar todos los estudios clínicos mostrados anteriormente. El interferón beta 1-a en dosis de 22mcg o 44 mcg, administrados vía subcutánea, tres veces a la semana, proporciona una respuesta clínica dosis dependiente, lo cual debe contemplarse al decidir la utilización de una u otra dosis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beers M, Berkow R. 1999. El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. Décima Edición: Edición Centenaria. Editorial Harcourt. Barcelona, España. Pág: 1480-1482.
2. Berkow R, Beers M, Fletcher A. 1999. Manual Merck de Información Médica para el Hogar. Editorial Océano. España. Pág: 342-345.
3. O'Connor P. Reason for hope: the advent of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. CMAJ. 2000: 162 (1). Pág: 83-84.
4. Paty D, Hartung H, Ebers G et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. Eur J Neu. 1999. 6 (suppl 1): S1-S35
5. Rudick R, Chen J et al. Drug therapy: management of multiple sclerosis. NEJM. 1997. 337(22):1604-1611.
6. Leary S y Thompson A. Current management of multiple sclerosis. IJCP. 2000. 54(3): 161-169. Idis N° 446786.
7. Página de internet de la FDA <http://www.fda.gov>
8. Jacobs L, Beck R, Simon J et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. NEJM. 2000. 343(13):898-904.
9. Walther, E y Hobfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. Neurology. 1999. 53: 1622-1627.
10. Masson Salvat. Manual de Medicina. 1993. Editorial Harcourt. Madrid, España.
11. Lacy Ch et al. Drug Information Handbook 2000-2001 8 edición. Lexi-Comp .USA.
12. Deisenhammer F, Mayringer J, Harvey J et al. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. NEUROLOGY. 2000: 54. Pag: 2055-2060. IDIS N 447793.
13. Alam J, McAllister A, Scaramucef J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Interferon beta 1-a in healthy volunteers after intravenous, subcutaneous or intramuscular administration. CLIN DRUG INVEST. 1997:14. Pag 35-43.
14. Munafo A, Trincharad-Lugan I, Nguyen TXQ et al. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Interferon beta 1-a after intramuscular and subcutaneous administration. EUR J NEUROL. 1998: 2. Pag : 187-193.

15. Rothuizen L, Buclin T, Spertini F et al. Influence of interferon  $\beta$ -1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect marker. J NEUROINM. 1999. Pag: 131-141.
16. Reder, A., Antel, J. Injection rationale into interferon- $\beta$  therapy. Neurology. 2000; 54:2034-2035. Idis 447720
17. Jacobs, L., Cookfair, D., Rudik, R., Herndon, R., et al. Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 1996; 39:285-294.
18. Ebers, G., Lee, D., Sanders, R.J., et al. Evidence of interferon  $\beta$ -1a dose response in relapsing-remitting EM. Am Academy Neurol. 1999; 53:679-686. Idis N° 434827.
19. Ebers, G., Paty, D., Oger, J., et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. The Lancet. 1998; 352:1498-1504.
20. WilliaEM GJ, Witt PL. Comparative study of the pharmacodynamic and pharmacologic effects of Betaseron and . J INTERFERONCYTOKINE. 1998:18. Pag: 967-975.
21. Chang J, Gloff CA, Yoshizawa CN et al. Pharmacokinetics of recombinant human interferon beta in healthy volunteers and its effect on serum neoplasia. PHARMACEUTICAL RES. 1993: 10. Pag: 567-572. En: Deisenhammer F, Mayringer J, Harvey J et al. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. NEUROLOGY. 2000: 54. Pag: 2055-2060. IDIS N 447793.
22. Chofflon, M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting múltiple sclerosis: a review of the major clinical trials. Eur J Neu. 2000; 7:369-380.