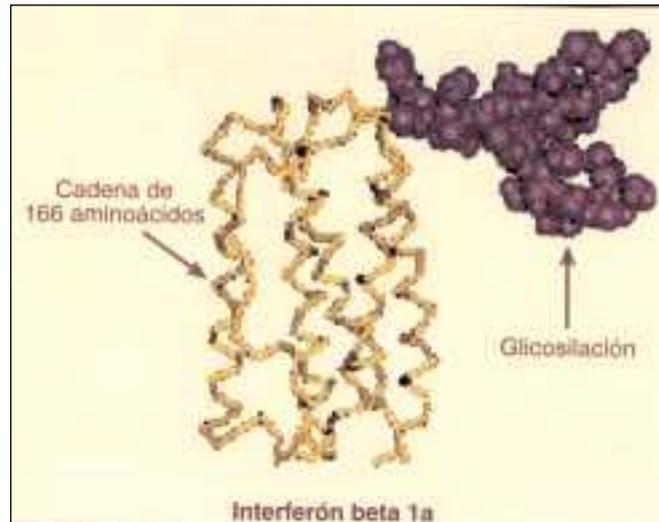


MEDICAMENTOS DE VANGUARDIA

Interferón beta 1a

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



La esclerosis múltiple es una enfermedad incurable cuyos síntomas principales son la parálisis de los miembros inferiores, trastornos cerebrales, diplopía, temblor en los movimientos y trastornos de la inteligencia. El interferón beta 1a es el único fármaco que ha demostrado una reducción del 55% en la progresión de la atrofia cerebral en las personas que padecen esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta principalmente a adultos jóvenes. Se desconoce su causa, pero los estudios epidemiológicos y de laboratorio sugieren que es una enfermedad autoinmune, con un posible origen infeccioso a causa de un virus que podría inducir una respuesta inmune mediada por células T en un individuo genéticamente susceptible. Los factores ambientales pueden tener también un papel etiológico importante. Los estudios de migraciones han mostrado que los factores que determinan la susceptibilidad para la enfermedad se adquieren antes de los 15 años de edad. Las personas que emigran antes de los 15 años se aproximan al riesgo prevalente en su nuevo ambiente cuando se trasladan de un área de alto riesgo a otra de bajo riesgo.

La EM se caracteriza por la presencia de lesiones del SNC, llamadas placas, que consisten en áreas claramente definidas de desmielinización en estrecha proximidad a reacciones celulares inflamatorias perivasculares. Las placas se encuentran en toda la sustancia blanca, pero son especialmente prevalentes en la región periventricular, nervios ópticos, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Los constituyentes principales de las lesiones activas son linfocitos T activados y macrófagos, un hallazgo que indica que está en marcha un proceso inmunológico activo.

La incidencia de la EM es mayor en las mujeres, que tienen de 1,9 a 3,1 más probabilidades que los hombres de desarrollar la enfermedad. El comienzo de la enfermedad no suele darse antes de la pubertad ni después de los 60 años. Tras la

pubertad, la incidencia aumenta rápidamente con un pico hacia los 30 años. La EM es más frecuente en Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda, especialmente en regiones frías.

Se consideran dos tipos principales de esclerosis múltiple:

- Esclerosis múltiple recidivante, que incluye la forma con recaídas y remisiones.

- Esclerosis múltiple progresiva, que incluye la enfermedad primariamente y secundariamente progresiva.

En el inicio de la enfermedad, más del 80% de los pacientes tienen EM recidivante. El resto tienen una enfermedad progresiva desde el comienzo, con pocas o ninguna recaída.

El curso clínico de la EM es muy variable. Durante los primeros 10

Vía de la síntesis protéica inducida por interferón beta



años de la enfermedad, los pacientes sufren intervalos impredecibles de deterioro neurológico rápido, seguido de remisiones. El paciente medio padece aproximadamente dos recaídas cada 3 años. Con el tiempo, la recuperación de las recaídas no es total y la incapacidad comienza a acumularse.

Entre un 10 y un 20% de pacientes con EM recidivante desarrollarán la enfermedad dentro de una década, y más del 50% al cabo de 10 años. En esta fase de la enfermedad las recaídas son poco frecuentes, pero el declinar de la función neurológica es gradual e inexorable.

Interferón beta 1a

Interferón beta 1a es un preparado producido mediante tecnología de ADN recombinante. Se trata de una glicoproteína de 166 aminoácidos que se produce en células de mamífero (células ováricas de hámster chino) en las cuales se ha introducido el gen del interferón beta humano.

La secuencia de aminoácidos del preparado es idéntica a la del interferón beta humano natural.

Los interferones son citocinas que median actividades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras en respuesta a una infección vírica y otros inductores biológicos. Se han diferenciado tres interferones principales: alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta forman el Tipo I de inter-

ferones, y el interferón gamma es un interferón de tipo II. Estos interferones tienen actividades biológicas compartidas pero claramente distintas.

Mecanismo de acción

Las proteínas específicas inducidas por interferón y los mecanismos por los cuales el interferón beta 1a ejerce sus efectos en la EM no han sido totalmente definidos, pero probablemente impliquen a sus acciones moduladoras.

El interferón beta 1a inhibe la activación de células T *in vitro* e *in vivo* en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EM.

Este producto ejerce sus efectos biológicos mediante la unión con receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión inicia una compleja cascada de eventos intracelulares que llevan a la expresión de numerosos productos y marcadores génicos inducidos por interferón.

Farmacocinética y farmacodinamia

La farmacocinética y farmacodinamia de interferón beta 1a se han investigado en individuos sanos pero no en pacientes con EM. Tras una dosis intramuscular, la actividad antivírica sérica alcanza un pico entre 5 y 15 horas después y

disminuye a una velocidad consecuente con una vida media de eliminación de 10 horas. La biodisponibilidad calculada es aproximadamente del 40%. Los niveles pico de los marcadores de respuesta biológica se observan típicamente a las 48 horas tras la dosis.

Tolerancia

El tratamiento con interferón beta 1a es bien tolerado. El 93% de los pacientes completaron el tratamiento programado en el estudio principal.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia son síntomas de síndrome pseudogripal como dolores musculares, astenia, escalofríos, fiebre, dolores de cabeza y náuseas. Estos síntomas disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

No se han observado alteraciones hematológicas, electrolíticas, ni de función hepática o renal clínicamente significativas.

El tratamiento no provoca toxicidad cardíaca directa conocida. Sin embargo, los síntomas pseudogripales pueden resultar estresantes en pacientes con problemas cardíacos.

Conclusión

El interferón beta 1a ha demostrado reducir significativamente el riesgo de acumular incapacidad física en la esclerosis múltiple recidivante.

El tratamiento consigue reducir el peligro de llegar a una incapacidad grave en al menos un sistema funcional.

Los pacientes tratados con interferón beta 1a tuvieron menos recaídas durante 2 años.

Los pacientes en la primera fase de la EM sufren una progresión anual de atrofia cerebral considerable, independientemente de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El interferón beta 1a es el único fármaco que ha demostrado una reducción del 55% en la progresión de la atrofia cerebral. Este efecto es más evidente el segundo año de tratamiento. □