

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud

La terapéutica con interferón

Informe de un Grupo
Científico de la OMS

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
676



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1982

ISBN 92 4 320676 4

© Organización Mundial de la Salud, 1982

Las Publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SPAIN

82/5296 - Gráficas Reunidas - 2100

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Producción de interferones	6
2.1 Producción a partir de células humanas	8
2.1.1 Preparaciones que contienen HuIFN- α	8
2.1.2 Preparaciones que contienen HuIFN- β	9
2.1.3 Preparaciones que contienen HuIFN- γ	9
2.2 Producción mediante técnicas de ADN recombinante	9
2.2.1 HuIFN- α	10
2.2.2 HuIFN- β y HuIFN- γ	10
3. Inocuidad de los interferones	10
3.1 Células	11
3.2 Producción y purificación	12
3.3 Posibles consecuencias a largo plazo de la terapéutica con interferón ..	12
4. Preparaciones de referencia internacional: estandarización y medición de la actividad biológica	12
5. Inductores de interferón	14
6. Estudios clínicos	14
6.1 Efectos secundarios de los interferones	15
6.2 Antigenicidad	16
6.3 Actividad de los interferones contra las enfermedades por virus	17
6.3.1 Infecciones por virus de las vías respiratorias altas	17
6.3.2 Infecciones por virus del herpes	18
6.3.3 Afección hepática crónica asociada al virus de la hepatitis B ..	19
6.3.4 Papilomas y verrugas relacionados con virus	20
6.3.5 Otras enfermedades por virus	21
6.3.6 Perspectivas	21
6.4 Los interferones en el tratamiento de enfermedades malignas	22
6.4.1 Administración general	22
6.4.2 Administración local	24
6.4.3 Perspectivas	25
7. Resumen	26
8. Bibliografía	28
Expresión de gratitud	29
Anexo. La calibración en las valoraciones del interferón	30

GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE TERAPEUTICA CON INTERFERON

Ginebra, 1-4 de marzo de 1982

Miembros

- Profesor O. G. Andzapidze, Director del Instituto de Moscú para Investigaciones sobre Preparaciones de Virus, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
- Profesor A. Billiau, Instituto Rega, Universidad de Lovaina, Lovaina, Bélgica
- Dr. E. C. Borden, División de Oncología Clínica, Centro Clínico del Cáncer de la Universidad de Wisconsin, Madison, WI, Estados Unidos de América
- Profesor K. Cantell, Jefe del Departamento de Virología, Instituto Nacional de Salud Pública, Helsinki, Finlandia
- Dr. N. B. Finter, Jefe de la Sección de Interferón, Biotecnología Wellcome, Laboratorios Wellcome de Investigaciones, Beckenham, Inglaterra
- Dr. G. J. Galasso, Jefe de la Sección de Desarrollo y Aplicaciones, Programa de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud, Bethesda, MD, Estados Unidos de América
- Profesor S. E. Grossberg, Presidente del Departamento de Microbiología, Colegio Médico de Wisconsin, Milwaukee, WI, Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. J. Hilfenhaus, Jefe del Proyecto sobre Interferón, Behringwerke AG, Marburgo, República Federal de Alemania
- Dr. A. Lister, Director Adjunto, Fondo Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Departamento de Oncología Médica, Hospital de San Bartolomé, Londres, Inglaterra
- Profesor V. Ramalingaswami, Director General del Consejo Indio de Investigaciones Médicas, Nueva Delhi, India
- Dr. H. Schellekens, Centro TNO de Primates, Rijswijk, Países Bajos
- Dr. H. Strander, Departamento de Radiología, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia
- Sr. Shudo Yamazaki, Director del Laboratorio Central de Diagnóstico de Virus, Instituto Nacional de Salud, Tokio, Japón
- Profesor A. J. Zuckerman, Director del Departamento de Microbiología Médica, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Inglaterra (*Relator*)

Secretaría

- Dr. F. T. Perkins, Jefe del Servicio de Sustancias Biológicas, OMS, Ginebra (*Secretario*)
- Dr. B. Sankaran, Director de la División de Tecnología de Diagnóstico, de Tratamiento y de Rehabilitación, OMS, Ginebra.

LA TERAPEUTICA CON INTERFERON

Informe de un Grupo Científico de la OMS

Del 1 al 4 de marzo de 1982 se reunió en Ginebra un Grupo Científico de la OMS sobre Terapéutica con Interferón. El Dr. Lu Rushan, Subdirector General, abrió la reunión en nombre del Director General y señaló que la tecnología moderna ha permitido producir interferones en cantidades mucho mayores que antes. Esto significa que puede administrarse a más pacientes mayor cantidad de interferón de lo que había sido posible en anteriores ensayos clínicos, por lo que muchos países han pedido que se examine la situación actual, especialmente en lo que se refiere a los efectos clínicos de los interferones.

El Dr. Lu señaló también que la Organización Mundial de la Salud mantiene una cuidadosa vigilancia de los patrones internacionales mediante los cuales se mide la actividad biológica de las diferentes preparaciones, a fin de garantizar que siguen siendo útiles, particularmente en el caso de los interferones producidos por las técnicas del ADN recombinante.

1. INTRODUCCION

En 1957 se descubrieron sustancias producidas en cultivos de células en respuesta a infecciones virales y se demostró que tienen la propiedad de transmitir a otras células la resistencia a la infección viral: se dio a estas sustancias el nombre de interferones (IFN). Posteriormente se observó que los interferones se producen también en otras diversas circunstancias; por ejemplo, en respuesta a ciertos productos bacterianos y a sustancias químicas de bajo peso molecular. En particular, las células producen grandes cantidades de interferón cuando son estimuladas con ARN de doble cadena. La acción antiviral del interferón implica la estimulación y/o activación de ciertas proteínas celulares que bloquean la duplicación del virus, especialmente la síntesis de componentes virales y/o su combinación en nuevas partículas de virus.

Experimentos en animales han permitido comprobar que los interferones endógenos desempeñan un importante papel en la recuperación natural de infecciones por virus; el bloqueo del sistema interferónico puede aumentar la mortalidad y la morbilidad de las infecciones

virulentas y puede convertir infecciones virales avirulentas en letales. El interferón producido al comienzo de una infección viral puede retrasar la multiplicación y difusión general del virus, dando así tiempo a que se desarrolle la inmunidad humoral y celular.

Es posible seguir dos caminos para aprovechar las posibilidades antivirales del interferón: *a*) la administración de interferón producido fuera del organismo, y *b*) la administración de sustancias que estimulan la producción de interferón (los llamados «inductores de interferón»). Experimentos en animales han demostrado que el tratamiento inicial con interferón o inductores de interferón puede impedir el desarrollo de una enfermedad por virus y que cuanto más tarde se inicia el tratamiento, menor es el efecto. En general, el tratamiento iniciado cuando hay ya signos de la enfermedad no ha resultado eficaz.

Además de su acción antiviral, los interferones ejercen muchas otras clases de acción sobre las células, incluso la inhibición del crecimiento celular y efectos inmunomodulatorios. El efecto antitumoral del interferón y de los inductores de interferón puede depender de una combinación de esos diferentes tipos de acción. La aplicabilidad del interferón a la terapéutica en el ser humano no podía investigarse antes de disponer de métodos para la producción de interferón humano en grandes cantidades.

El propósito del presente informe es dar a conocer a las autoridades nacionales de salud los progresos que se han realizado en la producción de interferón humano y en la evaluación de los efectos clínicos de las preparaciones de interferón en el ser humano. Se ofrece esa información para ayudar a dichas autoridades a estimar la conveniencia de adquirir interferón para estudios clínicos en sus respectivos países y a determinar las condiciones en que puede autorizarse el empleo de interferones en el ser humano.

2. PRODUCCION DE INTERFERONES

Se ha adoptado la abreviatura IFN para designar los interferones; hasta ahora se han reconocido tres tipos de interferón humano (HuIFN), que son HuIFN- α , HuIFN- β y HuIFN- γ . Hay cierto número de subtipos de HuIFN- α , probablemente unos 14 en total, siendo cada uno de ellos producto de un determinado gen. Hay diferencias de hasta 30 % en sus series de aminoácidos y se han observado también algunas diferencias biológicas *in vitro*. Todavía no está claro el significado de esas diferencias.

Parece haber un solo HuIFN- β , que comparte algunas series de aminoácidos con el HuIFN- α , pero en sus propiedades químicas y biológicas es fácilmente diferenciable de este último. Asimismo parece haber un solo HuIFN- γ , que difiere de los otros interferones por su estructura.

Las designaciones IFN- α , - β y - γ se utilizan para clasificar los interferones por su estructura. En cambio, los términos comúnmente utilizados de IFN de leucocitos, IFN de células linfoblastoides e IFN de fibroblastos se refieren a preparaciones obtenidas de las células correspondientes (véase el cuadro 1). La denominación de IFN «inmune» o «tipo II» era utilizada antes para denominar preparaciones crudas de IFN- γ que probablemente contenían también otras linfocinas. Tanto el IFN de leucocitos como el de células linfoblastoides contienen varios interferones humanos del tipo α y las preparaciones de IFN de leucocitos obtenidas y purificadas en diferentes laboratorios pueden diferir en el número o proporción de interferones de tipo α presentes. También las preparaciones de IFN de células linfoblastoides pueden variar según las células y los procedimientos de purificación utilizados.

Se forma un interferón humano cuando la información contenida en un gen de interferón es transcrita y convertida en una proteína de interferón. El gen puede ser un gen naturalmente existente en una célula humana y activado por un estímulo apropiado, o puede haber sido insertado en una célula bacteriana, de levadura o de otro tipo mediante técnicas de ADN recombinante.

Cuadro 1. Preparaciones de interferón producidas en células humanas

Preparación de HuIFN	Sistema de producción corriente	Componentes	Nomenclatura antigua
IFN de leucocitos	leucocitos de la capa leucocitaria y virus ^a	HuIFN- α , diferentes subtipos	Tipo Le (de leucocitos) I, pH2 estable, inducido en células extrañas
IFN de células linfoblastoides	células linfoblastoides B y virus ^a	HuIFN- α , diferentes subtipos	Tipo Li (linfoblastoide) I, pH2 estable, inducido en células extrañas
IFN de fibroblastos	fibroblastos y ARN de doble cadena	HuIFN- β	F (fibroblastos), Fi, tipo I, pH2 estable
IFN «inmune»	leucocitos de la capa leucocitaria o células linfoblastoides T } y mitógenos	HuIFN- γ	HF (inmune) tipo II, T, pH2 lábil, provocado por antígeno, provocado por nitrógeno

^a Virus Sendai o virus de la enfermedad de Newcastle.

2.1 Producción a partir de células humanas

2.1.1 Preparaciones que contienen HuIFN- α

a) *IFN leucocitario*. Hasta hace muy poco tiempo, los leucocitos humanos (capa leucocitaria de sangre centrifugada) obtenidos de donaciones de sangre eran la fuente de la mayor parte del interferón utilizado (1). Brevemente, la sangre se recoge en un anticoagulante y se centrifuga. Las células de la «capa amarillenta», que se forman en la superficie situada entre el plasma y los hematíes, se separan y suspenden de nuevo en solución salina equilibrada reciente que contenga suero humano. Son estimuladas para formar interferones mediante la adición de un virus inductor, generalmente el virus Sendai, cultivado en huevos de gallina. La producción de interferón es completa a las 18 horas, y el interferón crudo se separa de los leucocitos por centrifugación.

Este interferón crudo era generalmente purificado mediante precipitación con tiocianato ácido de potasio y extracción del precipitado con alcohol, con reprecipitación fraccionada a diferentes valores de pH. Las preparaciones resultantes de interferón purificado (IF-P) tienen una actividad específica de aproximadamente 3×10^6 unidades internacionales (UI) por mg de proteína (contienen alrededor de 1 % de proteína de interferón pura) y el rendimiento es de aproximadamente 5 millones de UI por cada capa leucocitaria obtenida de una sola donación de 0,45 l de sangre. Esta técnica de preparación de interferón leucocitario es sencilla y no exige equipo complicado. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que se requiere considerable atención a los detalles. Los leucocitos extraídos por razones terapéuticas de pacientes con leucemia han sido asimismo utilizados como fuente de interferones leucocitarios.

b) *IFN de células linfoblastoides*. Muchas células humanas transformadas pueden dar interferones cuando son debidamente estimuladas. Las células de una determinada estirpe celular linfoblastoide B, Namalwa, han sido utilizadas como fuente de grandes cantidades de HuIFN- α .

Las células son estimuladas con virus Sendai de la misma manera que las células de la capa leucocitaria; esto tiene la ventaja de que las células pueden ser cultivadas y el interferón puede ser producido en cultivos en suspensión. Se han utilizado, a escala industrial, recipientes de hasta 4000 l de capacidad, con las consiguientes economías en la

producción. En un sistema (2), interferones de células Namalwa son elaborados sistemáticamente hasta un 80-95 % de pureza. El producto contiene por lo menos 8 subtipos de HuIFN- α , que difieren en sus propiedades químicas, físicas, antigénicas y biológicas. Están en curso amplios ensayos clínicos con esta preparación de interferones de células linfoblastoides.

2.1.2 Preparaciones que contienen HuIFN- β

El interferón de fibroblastos, HuIFN- β , se obtiene de fibroblastos cultivados ya sea de estirpes celulares diploides derivadas del prepucio del recién nacido o de tejidos embrionarios y ciertas líneas celulares continuas (3, 4, 5). Hasta ahora, los mejores resultados se han obtenido tratando esas células con el ácido ribonucleico sintético, ácido polirribonucleico-polirribocitidílico, en presencia de los inhibidores metabólicos dactinomicina y cicloheximida, añadidos en una sucesión precisa en el tiempo. El HuIFN- β así obtenido puede purificarse de diversas maneras, y las preparaciones que se han utilizado en ensayos clínicos contenían 10^6 UI o más por mg de proteína.

Como los fibroblastos solo se multiplican cuando están unidos a una superficie, se han ideado procedimientos técnicos especiales para proporcionar la gran extensión superficial que se necesita para el cultivo en masa. Aun así, la producción a escala industrial sigue siendo relativamente difícil.

2.1.3 Preparaciones que contienen HuIFN- γ

Las células humanas de la capa amarillenta dan HuIFN- γ cuando son estimuladas con lectinas, enterotoxinas estafilocócicas u otros mitógenos. Se cree que los linfocitos T son la fuente del interferón. Las preparaciones crudas contienen frecuentemente diversas linfocinas, así como HuIFN- α y - β , pero la purificación es relativamente difícil porque la molécula es inestable. No ha habido todavía informes sobre el empleo de este tipo de interferón en pacientes.

2.2 Producción mediante técnicas de ADN recombinante

La producción en bacterias y levaduras es una manera de obtener una sola proteína de IFN a un costo que puede ser relativamente bajo.

2.2.1 *HuIFN- α*

Se ha realizado la clonación de genes *HuIFN- α* con células bacterianas de *Escherichia coli* (procariotas) y de levadura (eucariotas). Un grupo ha logrado obtener la expresión de 6 genes diferentes de interferón, y se han registrado rendimientos muy elevados de proteína interferónica (6).

Preparaciones de determinados subtipos, principalmente *HuIFN- α_2* (recombinante A) y *HuIFN- α_1* (recombinante D), han sido purificadas hasta un 80-95 % y se han empleado en ensayos clínicos. Los diferentes subtipos de *IFN- α* clonados pueden tener diferentes actividades biológicas.

2.2.2 *HuIFN- β* y *HuIFN- γ*

Los interferones β y γ humanos pueden también obtenerse de células bacterianas, de levadura y animales mediante técnicas de ADN recombinante. Mientras que los *HuIFN- β* y γ naturales son glicoproteínas, los producidos por células bacterianas no contienen carbohidrato. Actualmente hay poca información publicada acerca de las características biológicas de esos interferones y no se sabe nada respecto a su comportamiento clínico.

3. INOCUIDAD DE LOS INTERFERONES

La inocuidad de las preparaciones de interferón de diferentes tipos tiene que ser considerada en relación con las células utilizadas para la producción de cada tipo concreto, con las técnicas de producción y purificación empleadas y con las posibles consecuencias a largo plazo de la administración de interferones.

Aunque las preparaciones de interferón pueden tener actividad antiviral en las células de algunas especies heterólogas, por ejemplo, células de ternera y de conejo, no todos sus efectos secundarios se han reproducido en animales como monos rhesus, monos cynomolgus o conejos. Además, los interferones son antigénicos en los animales, lo que significa que los resultados de los estudios de toxicidad crónica en roedores son de dudosa significación para el hombre. Esto pone de

relieve la necesidad de vigilar a los pacientes que reciben interferones para descubrir posibles consecuencias a largo plazo.

La aprobación de una determinada preparación de HuIFN para su empleo clínico es asunto que ha de decidir la autoridad correspondiente del país interesado, pero las siguientes consideraciones pueden servir de orientación.

3.1 Células

Cuando se utilizan células hemáticas humanas para obtener preparaciones de HuIFN- α o - γ los problemas que han de considerarse son los mismos que en el caso de los productos obtenidos de las mezclas de plasma humano. Se recomienda que se sigan las Normas para la toma, la preparación y la inspección de la calidad de la sangre y de los productos sanguíneos humanos publicadas por la OMS (7). Como se mezclan muchas donaciones distintas de sangre para obtener las células de producción, no resulta práctico utilizar comprobaciones más amplias de la inspección de la calidad, tales como las encaminadas a la detección del citomegalovirus contaminante.

Se utilizan también en la producción células humanas cultivadas. Las amplias pruebas de inocuidad que han sido elaboradas para vigilar los fibroblastos humanos utilizados en la fabricación de vacunas de virus vivos pueden aplicarse a los empleados para fabricar HuIFN- β . Si se utilizan células humanas transformadas, tales como linfoblastos B o células fibroblastoides, hay otras consideraciones que tener en cuenta. Estas han sido puestas de relieve por el empleo, como fuente de HuIFN- α , de células Namalwa, procedentes de un niño de ese nombre que tenía un linfoma de Burkitt. Las células son poliploides y capaces de producir tumores en ratones en los que se ha inhibido la inmunidad, y contienen la mitad del genoma del virus de Epstein-Barr, pero no puede formarse virus infeccioso. Ningún agente transmisible específico provocador de tumores ha sido identificado en las células ni en el HuIFN- α crudo obtenido de las mismas, pero ha de considerarse el papel teórico de tal agente. De ello se desprende que el HuIFN- α procedente de células Namalwa (o de otras células leucémicas transformadas) debe ser purificado por un método que esté demostrado que deja al HuIFN libre del virus y del ADN celular. Se obtendría así un producto que es probable que sea inocuo incluso si hubiera en las células algún agente tumorigeno todavía no identificado (8).

3.2 Producción y purificación

Ha de considerarse la posibilidad de que la sustancia utilizada para provocar la formación de interferones, o componentes del medio de cultivo celular, o sustancias químicas utilizadas en el procedimiento de purificación puedan encontrarse en la preparación final de interferón; por ejemplo, se ha utilizado suero de ternera en el cultivo de fibroblastos y células Namalwa. Aunque las cantidades existentes en el producto final tienen que ser reducidas hasta los niveles más bajos, no hay acuerdo general respecto a la cantidad que debe quedar.

3.3 Posibles consecuencias a largo plazo de la terapéutica con interferón

Aunque los interferones se forman de modo natural en el organismo durante las infecciones por virus y quizá en muchas otras circunstancias, es necesario considerar las posibles consecuencias adversas a largo plazo después de la administración de preparaciones de interferón elaboradas mediante diversas técnicas e inyectadas por varias vías. Por ejemplo, podrían formarse anticuerpos a los interferones.

En ratas y ratones recién nacidos, las inyecciones de preparaciones de interferón homólogo han producido graves efectos tóxicos en el hígado y los riñones, pero esos efectos no se han observado con interferón de leucocitos humanos en monos y conejos recién nacidos.

Como los interferones pueden tener importantes funciones reguladoras (por ejemplo, en la médula ósea), es imaginable que la administración continuada de preparaciones de interferón pueda tener consecuencias a largo plazo, por lo que los pacientes sometidos a esa terapéutica deben ser mantenidos bajo vigilancia.

4. PREPARACIONES DE REFERENCIA INTERNACIONAL: ESTANDARIZACIÓN Y MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las preparaciones de interferón suelen ser mezclas complejas de proteínas, e incluso las destinadas a la utilización clínica pueden contener proteínas contaminantes —por ejemplo, moléculas de interferón inactivadas durante la elaboración, la purificación y el almacenamiento— además de interferón biológicamente activo. Se utiliza la denominación de «actividad específica» para relacionar la actividad

biológica de una determinada preparación con la cantidad total de proteína existente. Se expresa en «unidades» por mg de proteína. La actividad se determina en una valoración biológica que mide el grado de resistencia adquirido por las células en cultivo contra la multiplicación viral como consecuencia del tratamiento con diluciones de la muestra de interferón. El título de la muestra es la dilución que alcanza un punto final arbitrariamente determinado que indica un grado significativo de inhibición del efecto o multiplicación del virus; la recíproca del título expresa la actividad en unidades por ml. Se utilizan actualmente distintas combinaciones de virus-célula con diferentes tipos de punto final. No existe ningún patrón de biovaloración generalmente aceptable y no se ha designado todavía oficialmente ninguna biovaloración de referencia con materiales definidos. Sin embargo, la expresión de títulos puede ser normalizada mediante el empleo de las correspondientes Preparaciones Internacionales de Referencia de interferones humanos (véase el anexo).

Las actuales Preparaciones de Referencia Internacional están destinadas a la calibración en las biovaloraciones de interferón. Un requisito indispensable en la calibración es que las curvas de dosis-respuesta en las valoraciones hechas con la Preparación de Referencia Internacional, la preparación de referencia interna del laboratorio y la muestra que se examina sean paralelas; si no es así, la actividad no puede expresarse en unidades internacionales. Como las curvas de dosis-respuesta del HuIFN- α , - β y - γ difieren, el patrón para un tipo no puede ser empleado para otro. La sensibilidad de un mismo tipo celular a los diferentes tipos de interferón humano puede variar independientemente.

Además de su actividad antiviral, los interferones tienen otros diversos efectos biológicos. No hay en la actualidad consenso sobre la necesidad o viabilidad de pruebas de normalización para esos efectos que no son antivirales, y las Preparaciones de Referencia Internacional no han sido calibradas para esta finalidad. Además, las Preparaciones de Referencia Internacional de interferón no han sido analizadas en términos de su contenido antigénico o de la proporción de subtipos existente. Siguen siendo, no obstante, preparaciones de referencia sumamente valiosas cuando se utilizan correctamente.

Se dispone de varios antisueros policlonales de referencia de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos; han sido preparados contra interferones de leucocitos, de células linfoblastoides y de fibroblastos humanos (9). Pronto se dispondrá de antisuero contra el HuIFN- γ .

Se han elaborado recientemente radioinmunovaloraciones o inmunovaloraciones enzimáticas basadas en el empleo de interferón purificado hasta homogeneidad o de anticuerpos monoclonales (los reactivos no son de obtención fácil en la actualidad), pero su aceptabilidad general ha de aguardar a que se establezcan cuidadosas correlaciones con determinaciones de la actividad biológica.

5. INDUCTORES DE INTERFERON

Un camino diferente para la aplicación terapéutica del mecanismo del interferón es la provocación en pacientes de interferones endógenos. Hay que señalar, sin embargo, que los inductores activos en los animales no han logrado en general producir grandes cantidades de interferón en el hombre. Además, el periodo refractario o de menor respuesta a la acción de los agentes inductores de interferón, periodo que sigue a la producción inicial, así como los efectos tóxicos de los compuestos inductores han obstaculizado el progreso. No obstante, se están investigando métodos para aumentar la eficacia de los inductores existentes.

El complejo de ácido poliinosínico-policitidílico, poli(L-lisina) y carboximetilcelulosa provoca cantidades importantes de interferón circulante en el hombre y otros primates, estando en curso actualmente algunos estudios clínicos con ese material. Se han descubierto nuevos inductores de bajo y de alto peso molecular, que están sometidos a evaluación toxicológica y preclínica. Se conoce mejor el mecanismo del estado de menor respuesta a la acción repetida de los agentes inductores, y en los ratones resultan eficaces las prostaglandinas para vencer el periodo refractario.

Un inductor aceptable podría ser eficazmente utilizado para la profilaxis de enfermedades virales o neoplásicas; tal inductor, especialmente si pudiera administrarse por vía oral, resultaría muy práctico. Los inductores podrían resultar útiles en la quimioterapia de combinación con interferones exógenos, sustancias antivirales o medicamentos citotóxicos.

6. ESTUDIOS CLINICOS

Los interferones fueron introducidos en los ensayos clínicos hace más de un decenio, extendiéndose posteriormente al tratamiento de

afecciones malignas las investigaciones iniciales relativas al tratamiento de enfermedades por virus (10, 11, 12). Los perfeccionamientos de las técnicas de preparación y purificación antes mencionados tuvieron por consecuencia un aumento espectacular de las cantidades disponibles de los diferentes tipos de interferón. Resulta por ello actualmente posible llevar a cabo estudios serios de Fase I y Fase II para determinar la toxicidad y los efectos clínicos de dosis crecientes de interferón. Las observaciones de efectos secundarios han atendido sobre todo a los fenómenos tóxicos aparecidos en relación inmediata con la administración de la sustancia. No debe olvidarse, sin embargo, que todas las preparaciones actuales de interferón contienen por lo menos vestigios de proteínas extrañas y que el interferón mismo puede ser antigénico.

6.1 Efectos secundarios de los interferones

Los efectos secundarios de los interferones están determinados por la vía de administración, el plan terapéutico y la dosis. La experiencia adquirida en el empleo de interferones naturales purificados, así como de los producidos mediante técnicas de ADN recombinante, ha hecho ver que muchos de los efectos tóxicos no obedecen a impurezas en las preparaciones de interferón sino al interferón mismo. La mayor parte de la experiencia clínica está en relación con preparaciones de interferones de leucocitos administradas por vía intramuscular una vez al día.

- La fiebre con o sin escalofríos ha sido una observación casi universal, pero suele ceder aunque continúe el tratamiento. Por lo general pueden administrarse indefinidamente dosis de $3-5 \times 10^6$ UI sin síntomas o efectos secundarios fisiológicos importantes. Con dosis superiores a 10×10^6 UI puede haber anorexia y fatiga general, a menudo tan pronunciada que resulta incompatible con el estado ambulatorio normal.
- Puede aparecer importante pérdida de peso.
- Suele aparecer granulocitopenia dentro de las 4 primeras semanas de terapéutica, pero rara vez ha requerido la interrupción del tratamiento; el síntoma suele desaparecer rápidamente cuando cesa la administración de interferón.
- Pueden observarse alteraciones leves o moderadas en las pruebas bioquímicas de la función hepática con la administración continuada. Esas alteraciones son reversibles y no se han relacionado con ninguna alteración histopatológica reconocida.
- En algunos pacientes se han visto otros síntomas, entre ellos dolores

de cabeza, lesiones herpéticas superficiales, caída del pelo, sequedad de boca y neuropatía sensitiva periférica.

—Con dosis superiores a 150×10^6 UI administradas diariamente por infusión continua se han presentado alteraciones tóxicas del sistema nervioso central inaceptables pero reversibles (grave somnolencia y ataques) y marcado desequilibrio iónico.

Por sus posibles riesgos, sólo se han llevado a cabo hasta ahora estudios limitados de las inyecciones intravenosas de interferones.

No todos, pero sí algunos de los efectos secundarios observados con IFN de leucocitos se han presentado también en pacientes tratados con HuIFN- β . Hay que señalar, sin embargo, que no se han administrado dosis altas. Como los niveles alcanzados en el suero con las inyecciones intramusculares de interferón de fibroblastos son relativamente bajos, se administra a menudo en infusión intravenosa. Las limitaciones de suministro han impedido aumentar las dosis muy por encima de 10×10^6 UI.

Se presentan efectos secundarios tanto subjetivos como objetivos con interferones puros. Interferones de leucocitos, purificados por cromatografía de afinidad de anticuerpo monoclonal hasta $2,5 \times 10^8$ UI/mg de proteína, produjeron los mismos efectos secundarios agudos en voluntarios normales que los interferones de leucocitos impuros a 2×10^6 UI/mg de proteína. No se observaron esos efectos secundarios con inyecciones de placebo (13). Subespecies de interferón de leucocitos humanos (α_2) preparadas mediante técnicas de ADN recombinante y ulteriormente purificadas hasta $2-4 \times 10^8$ UI/mg de proteína se han utilizado en enfermos de cáncer (14). También en este caso se observaron efectos secundarios análogos a los registrados con preparaciones impuras de interferón de leucocitos de la capa leucocitaria.

6.2 Antigenicidad

Los interferones son débilmente antigénicos en especies homólogas. En 20 pacientes que recibieron interferón de leucocitos durante 6 a 18 meses no se detectaron indicios de anticuerpos contra el interferón (15). Se encontraron anticuerpos contra interferones de leucocitos por lo menos en 2 pacientes que nunca habían sido tratados con interferones.

Además, 3 de 16 pacientes que recibían interferón- α_2 producido mediante técnicas de ADN recombinante en un ensayo de Fase I desarrollaron anticuerpo IgG neutralizante (14). Queda por determi-

nar si los anticuerpos fueron el resultado de las altas dosis de α_2 administradas o de una modificación fisicoquímica existente en el interferón sintetizado en *E. coli*. El tratamiento con interferón- β ha originado asimismo formación de anticuerpo IgG por lo menos en un paciente (16).

6.3 Actividad de los interferones contra las enfermedades por virus

Se han publicado ya muchos trabajos sobre el empleo clínico del interferón exógeno en la profilaxis y el tratamiento de cierto número de infecciones virales (17). Las siguientes observaciones han sido tomadas de algunos de esos trabajos (18, 19, 20, 21, 22). La mayor parte de los estudios fueron realizados con HuIFN- α obtenido de leucocitos humanos.

6.3.1 Infecciones por virus de las vías respiratorias altas

En 1973 se observó que era posible mejorar los síntomas de las infecciones por rinovirus en voluntarios administrando 14×10^6 UI de interferón por vía intranasal en dosis fraccionadas antes y después de la infección. Los estudios indicaron que podían esperarse resultados análogos con el virus de la gripe. En un país se consideraron suficientes para la profilaxis de la gripe dosis bajas de interferón de preparación local, utilizando menos de 2000 «unidades» por aplicación. Esto, sin embargo, no ha sido generalmente aceptado.

Más recientemente, 3×10^6 UI de HuIFN- α aplicadas mediante aerosol por vía intranasal cada 4 horas, empezando 16 horas antes de la inoculación de rinovirus del tipo 13 y continuando hasta 16 horas después de la inoculación, no produjeron ninguna variación significativa de la incidencia de enfermedad entre los voluntarios, en comparación con los testigos. Sin embargo, se ha observado que IFN- α muy purificado, a una dosis de 9×10^7 UI administrada por vía intranasal, protegía apreciablemente contra la inoculación de un rinovirus. Una de las principales razones de que se requieran esas grandes cantidades de IFN es la rápida eliminación de los interferones aplicados localmente por la acción del moco y de las pestañas vibrátiles. Está por demostrar el valor del interferón como agente terapéutico en las infecciones por virus del aparato respiratorio.

6.3.2 Infecciones por virus del herpes

Aunque los virus del herpes no son tan sensibles como otros virus a la acción del interferón *in vitro*, hay considerables indicios clínicos de que el tratamiento con interferón es beneficioso en las infecciones por virus del herpes. Se calcula que han participado en estudios del herpes zóster unos 150 pacientes. Los resultados de dos ensayos con testigos indican una tendencia a menos complicaciones. En un estudio, el tratamiento se inició poco después de la aparición de las lesiones y continuó durante 7-8 días o hasta que no aparecían ya nuevas lesiones, con diferentes dosis a partir de 3×10^5 UI/día, siendo la más alta de $3,5 \times 10^7$ UI/día. Con la dosis más alta hubo inhibición de la formación de nuevas vesículas en el dermatoma primario, se previno la diseminación y se redujeron las complicaciones (incluso la neuralgia posherpética).

En un estudio en niños con neoplasia y varicela, se observó que aunque la duración del periodo de formación de nuevas vesículas no se modificó, hubo menos complicaciones viscerales en los pacientes a los que se administró interferón que en los que recibieron un placebo.

Según un informe, el HuIFN- α (5×10^6 UI/día), administrado 1 día antes y durante 5 días después de la intervención quirúrgica en los ganglios trigeminales para el tratamiento de la neuralgia del trigémino redujo la frecuencia y duración de la eliminación del virus del herpes simple por la orofaringe. El herpes labial se presentó también menos frecuentemente en los pacientes tratados (41 %) que en el grupo al que se administró un placebo (83 %).

Los efectos del interferón contra el citomegalovirus fueron estudiados en pacientes en los que se había practicado un trasplante de riñón, administrándose 3×10^6 UI de HuIFN- α antes de la operación y luego dos veces a la semana por inyección intramuscular durante 6 semanas. La incidencia de viremia con citomegalovirus resultó significativamente menor en este grupo seropositivo tratado con interferón que en los grupos testigos. Sin embargo, no hubo efecto aparente sobre la incidencia de enfermedad clínica. En 30 pacientes con anticuerpos contra el virus del herpes simple antes de la operación no se observó diferencia entre el grupo tratado con interferón y el grupo testigo por lo que se refiere a la activación del virus, el aumento del título de anticuerpos o la aparición de lesiones herpéticas mucocutáneas. Se obtuvieron también resultados negativos en un estudio análogo con HuIFN- β .

La infección crónica por citomegalovirus ha sido asimismo tratada

con interferón. El título de virus descendió temporalmente en algunos pacientes y el virus desapareció de la orina en algunos casos.

Está también en estudio el efecto del interferón sobre el herpes genital inicial agudo y la ulterior aparición de recidivas.

Tanto el interferón de leucocitos como el de fibroblastos han sido evaluados en el tratamiento de la queratitis dendrítica herpética. Los resultados con solo interferón han sido desalentadores incluso cuando la actividad de la preparación era alta. Sin embargo, se obtuvieron resultados excelentes en estudios comparativos con doble clave cifrada y administración de placebo, cuando el interferón (30×10^6 UI/ml) se combinó con trifluorotimidina o con desbridamiento. La combinación de trifluorotimidina e interferón muy activo constituye el mejor tratamiento actualmente conocido de esta infección, que tiene considerable importancia médica. Hay también un informe sobre mejoría de la queratitis por adenovirus después del tratamiento con interferón.

6.3.3 *Afección hepática crónica asociada al virus de la hepatitis B*

La hepatitis activa crónica asociada a infección por virus de la hepatitis B es una grave afección que puede progresar hasta cirrosis del hígado y carcinoma hepatocelular primario. Es una afección de gran prevalencia en el Asia Oriental y Sudoriental, en la zona del Pacífico Occidental y en África, donde la tasa de portadores puede ser de hasta 5-20 %, o más, de la población. Los pacientes con hepatitis B crónica, así como los portadores asintomáticos de virus de la hepatitis B, pueden ser una fuente de infección para los contactos. Ha habido cierto número de estudios no controlados, con empleo de dosis altas de HuIFN- α y HuIFN- β , en los que se ha observado que el tratamiento durante periodos prolongados tiene por consecuencia mejoría bioquímica, histopatológica y clínica. En una proporción de pacientes (y en varios chimpancés portadores de virus de la hepatitis B) el primer (y a veces el único) efecto del interferón ha sido una rápida disminución de la actividad de la polimerasa del ADN viral, asociada a veces a una marcada disminución de la cantidad de virus de la hepatitis B circulante y del antígeno e, así como un descenso del título de antígenos superficiales de la hepatitis B. Frecuentemente, al interrumpir el tratamiento, estos marcadores de la hepatitis B volvían a sus niveles iniciales con o sin un fenómeno de «rebote». También se ha observado la remisión completa.

El efecto beneficioso del interferón podría producirse a través de un

efecto sobre el sistema inmunitario además de por actividad antiviral directa. En apoyo de la primera hipótesis habla el marcado descenso de los niveles de ADN-polimerasa en algunos pacientes después de la supresión de la terapéutica prolongada de inhibición de la inmunidad con prednisona (con y sin azatioprina). Sin embargo, se han observado también remisiones espontáneas, desaparición de los marcadores de antígeno de la hepatitis B y la aparición de anti-HBe y a veces, anti-HBs.

En vista de las contradicciones en los estudios con el empleo de interferón solo, se ensayaron combinaciones de interferón con otros agentes antivirales. Recientemente, un grupo de investigadores observó que los mejores resultados se obtenían cuando el tratamiento se alternaba cada 28 días, utilizando aproximadamente 0,5 g/día de monofosfato de adenin-arabinósido (MFA-ara) e interferón en dosis de 5×10^6 UI/día. Está en marcha un estudio controlado con placebo en el que se compara este plan de tratamiento durante 6 meses con MFA-ara alternando con un placebo. Se llevan a cabo estudios análogos en varios países utilizando ya sea interferón solo, MFA-ara solo, o una combinación.

El objetivo de los estudios realizados hasta ahora ha sido principalmente reducir la infectividad y mejorar los síntomas y signos clínicos. Si se busca la erradicación completa del genoma viral, un indicador fiable de la eficacia terapéutica en estudios futuros podría ser la valoración por hibridización de los niveles séricos de ADN viral de la hepatitis B y de ADN viral en tejido de biopsia hepática.

No debe olvidarse el tratamiento combinado. Parece que tanto la queratitis herpética como la infección crónica por el virus de la hepatitis B responden mejor al interferón combinado con otro agente antiviral. Quizá resulte éste el método de elección para el empleo clínico del interferón.

6.3.4 *Papilomas y verrugas relacionados con virus*

La infección por virus en la que parece ser más eficaz el interferón son las verrugas: en muchos estudios, la administración local de interferón las hizo desaparecer por completo. La aplicación local y general de HuIFN- α y HuIFN- β humanos durante varias semanas ha resultado eficaz en el tratamiento de la verruga vulgar, del molusco contagioso y del condiloma acuminado (verrugas vulvares) tanto de pacientes normales como en los sometidos a inhibición de la inmunidad. Se ha observado

que la inoculación directa de HuIFN- β en las verrugas del pene tiene un pequeño pero significativo efecto inhibitor sobre su crecimiento.

Se han obtenido resultados impresionantes en el tratamiento de unos 30 pacientes con papiloma laríngeo juvenil grave, un trastorno asociado a un virus. La frecuente necesidad de extirpación quirúrgica de los papilomas puede evitarse mediante la administración de interferón. Parecen necesarias dosis diarias de aproximadamente 2×10^6 UI o un mínimo de 3×10^6 UI tres veces a la semana, durante periodos prolongados. Mientras reciben interferón, la mayor parte de los pacientes están libres de papilomas, pero si la terapéutica de mantenimiento se detiene, pueden reaparecer los tumores. El curso y las manifestaciones clínicas de este trastorno son variables y puede haber remisión y curación espontáneas. Es preciso, por lo tanto, un estudio debidamente controlado antes de poder determinar que el interferón es el mejor método de tratamiento.

6.3.5 *Otras enfermedades por virus*

Los estudios mencionados son los que ofrecen más información acerca del efecto del interferón en las virosis. Sin embargo, otros estudios han mostrado que el interferón puede tener quizá también un papel que desempeñar en el tratamiento de la rabia, de la encefalitis B japonesa y de la queratoconjuntivitis epidémica, de infecciones graves como las causadas por el virus de Ebola y otros virus de la fiebre hemorrágica, y de enfermedades crónicas como la encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob y la esclerosis múltiple, en las que quizá intervienen virus. La asociación recientemente observada de sarcoma de Kaposi y/o neumonía neumoquística con inmunodeficiencia grave en hombres jóvenes homosexuales puede ofrecer también posibilidades al tratamiento con interferón, habiéndose iniciado los correspondientes estudios utilizando interferones producidos mediante técnicas de ADN recombinante. Las mononucleosis causadas por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus pueden ser también susceptibles de tratamiento con interferón, así como las infecciones por arbovirus; por ejemplo, se han llevado a cabo algunos estudios en pacientes con dengue, infecciones por arenavirus y por ciertos virus exóticos.

6.3.6 *Perspectivas*

Aunque se dispone ya de muchos datos acerca del papel del interferón en las virosis, se requiere mucha más información sobre el tema.

Para que el interferón u otros medicamentos antivirales puedan ser utilizados eficazmente, es preciso elaborar y aplicar nuevas y rápidas técnicas para el diagnóstico de las infecciones por virus. Por desgracia, muchos de los estudios realizados hasta ahora se han hecho sin clave o sin un grupo testigo tratado con placebo. Se sabe ya que el interferón ejerce cierto efecto beneficioso en algunas infecciones por virus, pero en la mayor parte de los casos no se ha determinado la dosis ni el plan de tratamiento óptimos. Hay todavía incertidumbre respecto a los resultados del tratamiento local o tópico en comparación con el tratamiento general cuando son aplicables estas dos opciones. Es preciso determinar las ventajas de las diversas preparaciones de interferón.

Nunca se insistirá demasiado en que son necesarios estudios controlados con placebo antes de poder hacer ninguna afirmación respecto a la eficacia del interferón en el tratamiento de infecciones por virus. Los estudios preliminares sin clave ni control son a menudo engañosos.

6.4 Los interferones en el tratamiento de enfermedades malignas

La mayor parte de la información acerca de la eficacia clínica de los interferones en el tratamiento de enfermedades malignas se ha obtenido en estudios en los que se utilizó HuIFN- α preparado en Helsinki a partir de leucocitos humanos (11, 12, 21, 23, 24, 25). Son más limitados los datos sobre la eficacia a este respecto del HuIFN- α preparado a partir de células linfoblastoides, del interferón producido por técnicas de ADN recombinante y del HuINF- β . El IFN se ha administrado tanto por vía parenteral como localmente a pacientes con neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos. Los resultados que se examinan a continuación proceden principalmente de estudios de Fase II y en parte de estudios de Fase I (21, 23, 24).

6.4.1 Administración general

El plan general más utilizado de los ensayados hasta ahora consiste en inyecciones intramusculares administradas durante por lo menos un mes, si no se ha producido un aumento del tumor antes de transcurrido el mes. (Si el tumor ha progresado o aumentado, se interrumpe la administración de interferón y el paciente queda excluido del estudio.) En los estudios de Fase II se han empleado generalmente dosis comprendidas entre 1×10^6 y 10×10^6 UI diariamente.

a) *Neoplasias malignas hematológicas*. Se ha comunicado una marcada disminución de los parámetros objetivamente mensurables de mielomatosis. Tanto las concentraciones de proteínas séricas monoclonales como la excreción de proteína de Bence Jónes en la orina han sido marcadamente reducidas por el tratamiento con interferón. Se ha registrado además una disminución del tamaño de los plasmocitomas mensurables, un aumento de la fracción de volumen de los eritrocitos (hematócrito) y una mejoría del estado general del paciente. Se ha producido una tasa de respuesta objetiva global de 20 en unos 100 pacientes tratados con preparaciones de interferón de leucocitos. Se han observado respuestas tanto parciales como completas. Los datos parecen indicar que hay una mayor tasa de respuesta en el caso de mielomas IgA y en pacientes con inmunoglobulinas de cadena ligera existentes solo en la orina, que en el caso de mielomas IgG. La duración de las respuestas objetivas ha oscilado entre varias semanas y más de tres años. Algunas de las respuestas más persistentes se han mantenido durante periodos prolongados después de interrumpir el tratamiento.

Los ensayos de Fase II con preparación de interferón de leucocitos parecen indicar que los linfomas foliculares (nodulares) pueden responder al tratamiento. Los datos publicados indican que, de 13 pacientes tratados, 7 tuvieron remisiones parciales o completas. Por lo menos en 2 casos, las regresiones han continuado presentándose después de interrumpir la administración de interferón.

Pueden requerirse dosis más altas de interferón para el tratamiento de la leucemia aguda. Los resultados de los ensayos de Fase I, que tienen como objetivo primario la determinación de la inocuidad y de los efectos secundarios, indican que pueden requerirse dosis de 50×10^6 UI/día durante una semana. Se han producido descensos significativos de los linfoblastos periféricos aproximadamente en una tercera parte de 20 pacientes tratados. En uno o dos pacientes se ha observado también mejoría en la médula ósea.

b) *Tumores sólidos*. Los efectos de las preparaciones de interferón de leucocitos en el carcinoma de mama metastático se han evaluado en 40 pacientes. En 12 casos se obtuvo una respuesta parcial (definida como una reducción de por lo menos 50 % en el diámetro de las lesiones mensurables). La duración de la respuesta osciló entre 2 y 70 semanas. Las mejores respuestas en pacientes con carcinoma de mama se han obtenido en casos de afección predominantemente de los tejidos blandos, pero se han registrado regresiones en pacientes con infiltración de hueso y médula ósea. Masas aisladas de tejido blando han regresado por completo en algunos casos.

Los resultados del tratamiento general de pacientes con melanoma y carcinoma broncogénico (no de células pequeñas) han sido hasta ahora poco impresionantes. Entre 59 pacientes con melanoma tratados en ensayos de Fase I y II, se observaron indicios de respuesta parcial objetiva solo en 3. En 15 pacientes de carcinoma broncogénico tratados con dosis análogas no hubo respuesta.

El tratamiento primario del osteosarcoma ha sido objeto de un ensayo de terapéutica coadyuvante (tratamiento con una preparación de interferón de leucocitos en pacientes clínicamente exentos de enfermedad después de la extirpación del tumor). En este ensayo, la administración de interferón se inició antes de la intervención quirúrgica y prosiguió durante 30 días. Posteriormente se continuó la administración de interferón 3 veces por semana en pacientes ambulatorios durante otros 17 meses. El ensayo no ha terminado todavía, pero 60 % (18 de 30) del grupo tratado con interferón estaban todavía sin afección metastática 3 años después del primer diagnóstico. En un grupo testigo simultáneo de pacientes de osteosarcoma que no recibieron terapéutica coadyuvante, la tasa de supervivencia sin enfermedad durante 3 años fue de 35 % (15 de 42). Los efectos del interferón en este ensayo son comparables a los registrados con la terapéutica coadyuvante con doxorubicina y grandes dosis de metotrexato en el osteosarcoma. Como pueden haberse producido algunas modificaciones en la historia natural del osteosarcoma, se requerirá un estudio longitudinal aleatorio para confirmar el efecto terapéutico beneficioso de los interferones y comparar su eficacia con la de la quimioterapia citotóxica.

6.4.2 *Administración local*

La administración local repetida de interferones combinada a veces con administración general durante periodos limitados ha originado una significativa regresión de tumores recidivantes que a veces han resultado refractarios a los tratamientos ordinarios. Las preparaciones de interferón de leucocitos se han administrado por vía intravesical a pacientes con carcinomas de vejiga de grado bajo. En 8 de 14 pacientes hubo desaparición completa de los tumores y en otros 3 pacientes hubo regresión parcial. En 10 pacientes con glioma recidivante, las preparaciones de interferón- α fueron administradas por sonda de Rickham colocada directamente en el tumor. Una exploración por escáner mostró indicios de regresión del tumor en 6 de esos pacientes. Otros 2 pacientes con meduloblastoma, sometidos a tratamiento análogo, presentaron respuestas excelentes. En pacientes con mela-

noma maligno se han inyectado localmente preparaciones de interferón de fibroblastos en nódulos tumorales subcutáneos, observándose en varios casos marcada regresión del tumor local. No hubo regresión en ninguna de las lesiones en que se inyectaron sustancias testigo. Las inyecciones intratumorales parecen indicar la posible sensibilidad de otros carcinomas cutáneos a las preparaciones de interferón de leucocitos. Su administración local, combinada en algunos casos con aplicación de una pomada de interferón, en 30 pacientes con carcinomas de células escamosas y basales tuvo por consecuencia regresiones completas en 10 pacientes y respuestas parciales en 15. La mayor parte de los pacientes que respondieron no han presentado indicios de recidiva.

6.4.3 *Perspectivas*

El empleo de interferón en el tratamiento de afecciones malignas en el hombre sigue siendo experimental y no está demostrado su efecto clínico beneficioso. Están todavía por definir la dosis y el plan de tratamiento óptimos, que quizá no sean los mismos para diferentes tipos de tumor. Como los interferones son proteínas antiproliferativas y sustancias modificadoras de la respuesta inmunitaria, se requerirán nuevos ensayos para determinar la dosis máxima tolerada y la dosis biológicamente eficaz. La correlación de la farmacodinamia básica del interferón con las respuestas biológicas deseadas puede proporcionar información valiosa para modificar las dosis y los planes de tratamiento.

Los tratamientos generales actualmente utilizados, solo en ocasiones han resultado curativos en pacientes con afección maligna diseminada. Por consiguiente, los resultados antes resumidos justifican la continuación de las investigaciones sobre los interferones para definir su posible valor terapéutico. Se requerirán muchos otros ensayos controlados para confirmar o excluir el papel definitivo de los interferones como proteínas antitumorales. Esos estudios solo están justificados en hospitales y consultorios de investigación.

7. RESUMEN

Veinticinco años después de la primera descripción del «interferón», queda todavía mucho por saber respecto a la función que las

proteínas denominadas interferones desempeñan en el organismo y acerca de su valor en medicina humana.

Preparaciones adecuadas de interferón han producido efectos antivirales y antitumorales en estudios en animales, y es posible que pueda obtenerse valiosa información en nuevos estudios. No está claro cuáles son los mecanismos que intervienen exactamente en esos efectos, mecanismos que son probablemente múltiples. Por ejemplo, los efectos antitumorales pueden ser reflejo de una acción anticelular directa del interferón sobre las células tumorales y de efectos indirectos a través de los mecanismos de defensa del huésped.

Aunque los sistemas de modelos animales, especialmente aquellos en los que hay tumores de crecimiento rápido, rara vez son directamente aplicables a la enfermedad humana, los resultados obtenidos con interferón en estudios de animales han sugerido que podrían obtenerse también efectos beneficiosos con su empleo en las virosis humanas y en el cáncer. Al principio, solo se disponía para estudios clínicos de cantidades muy pequeñas de interferón humano de leucocitos. Más recientemente se ha podido disponer de cantidades mayores de diversos orígenes, pero la situación se ha hecho más complicada. Se sabe ahora que hay por lo menos 3 tipos principales de IFN humano, clasificados como IFN- α , - β y - γ , que pueden obtenerse tratando determinadas células humanas con sustancias inductoras apropiadas. Hay, además, muchos subtipos (quizá lleguen a 14) de HuIFN- α , obteniéndose una mezcla de por lo menos 8 de éstos cuando se trata con el virus Sendai, por ejemplo, la estirpe celular linfoblastoide B humana Namalwa. La aplicación de técnicas de ADN recombinante a la investigación del interferón ha llevado a la inserción de genes de HuIFN- α , - β , y - γ en células bacterianas, de levadura y de animales. Se ha encontrado que las proteínas obtenidas por la expresión de esos genes difieren en su estructura química y en sus propiedades biológicas. Es, pues, necesario considerar estudios clínicos comparativos y cuidadosamente controlados con esos distintos interferones y con las mezclas obtenidas de células humanas. Aunque los primeros pueden ser más fáciles de producir en grandes cantidades, es posible que las mezclas tengan quizá ventajas clínicas por la interacción entre los diferentes tipos de interferón. Los interferones procedentes de células humanas o elaborados mediante técnicas de ADN recombinante pueden ahora obtenerse en grandes cantidades en preparaciones casi puras.

Un problema que dificultó muchos de los trabajos iniciales ha sido en gran medida superado: la existencia de Preparaciones de Referencia Internacional de la OMS permite ahora poner en correlación los resul-

tados de diferentes laboratorios que trabajan con HuIFN- α y - β , y expresar la actividad de las preparaciones de esos interferones en unidades internacionales. Dentro de poco se dispondrá de una preparación de referencia de HuIFN- α de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados de América.

La situación actual en lo que se refiere a la evaluación clínica del HuIFN puede resumirse del siguiente modo:

Se han llevado a cabo estudios de Fase I con preparaciones de HuIFN- α que han proporcionado cierta información sobre la dosis máxima tolerada por diversas vías de administración y sobre los efectos secundarios que son de esperar; esos efectos secundarios se observarán probablemente con las dosis utilizadas en los ensayos clínicos.

Se han comunicado efectos beneficiosos del HuIFN en la queratitis herpética, el herpes zóster y el papiloma laríngeo. El empleo de interferón combinado con medicamentos antivirales como MFA-ara ha dado resultados preliminares prometedores en determinados pacientes con infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B.

En las afecciones malignas se ha logrado raramente la regresión completa de los tumores mediante el tratamiento con interferón y no se ha observado respuesta en la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, se han comunicado mejorías objetivas después de la administración general de interferón en pacientes con mieloma múltiple, linfoma folicular diseminado y cáncer de mama recidivante. Se han observado también respuestas ocasionales en pacientes con otros tipos de tumor. No obstante, todavía está por determinar el efecto beneficioso *clínico* global del HuIFN en el tratamiento de pacientes con afección maligna. Es conveniente que en futuros ensayos se practiquen todas las investigaciones de laboratorio relativas al empleo de un modificador de la respuesta biológica y que se procure correlacionar los resultados de esas investigaciones con el curso de la enfermedad y con cualquier respuesta al tratamiento.

Los interferones no son una panacea para curar las infecciones por virus o el cáncer en el hombre y no está indicado su empleo actualmente más que en ensayos clínicos debidamente controlados.

8. BIBLIOGRAFIA

1. CANTELL, K. Y COLS. Production of interferon in human leucocytes from normal donors with the use of Sendai virus. *Methods in enzymology*, **78**: 29-38 (1981).
2. FINTER, N. B. *Lymphoblastoid interferons*. Texas Reports on Biology (en prensa).
3. VAN DAMME, J. Y BILLIAU, A. Large scale production of human fibroblast interferon. *Methods in enzymology*, **78**: 101-119 (1981).
4. LEONG, S. S. Y HOROSZEWICZ, J. S. Production and preparation of human fibroblast interferon for clinical trials. *Methods in enzymology*, **78**: 87-101 (1981).
5. HEINE, K. J. W. Y BILLIAU, A. Purification of human fibroblast interferon by adsorption to controlled-pore glass and zinc-chelate chromatography. *Methods in enzymology*, **78**: 448-456 (1981).
6. GOEDEL, V. G. Y COLS. The structure of eight cloned human leucocyte interferon c DNAs. *Nature (London)*, **290**: 20-26 (1981).
7. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 626, 1978 (29° informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos), págs. 32-111. (También en: *Toma, fraccionamiento, inspección de la calidad y usos de la sangre y de los productos sanguíneos*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982, págs. 59 a 139).
8. FINTER, N. B. Y FANTES, K. H. The purity and safety of interferons prepared for clinical use: the case for lymphoblastoid interferon. *Interferon*, **2**: 65-80 (1980).
9. GROSSBERG, S. E. Y GALASSO, G. J. Problems in standardization. An Interferon Standards Committee report. En: SCHELLEKENS, H. Y COLS., ed. *The biology of the interferon system*. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1981, págs. 19-22.
10. MERIGAN, T. C. Present appraisal of and future hopes for clinical utilization of human interferon. *Interferon*, **3**: 135-154 (1981).
11. PRIESTMAN, T. J. Interferon: an anti-cancer agent. *Cancer treatment reviews*, **9**: 223-237 (1979).
12. BORDEN, E. C. Y HAWKINS, J. J., Interferons for human neoplastic and viral diseases. *Comprehensive therapy*, **6**: 6-15 (1980).
13. SCOTT, G. J. Y COLS. The clinical toxicity of interferon. *British medical journal*, **282**: 1345-1348 (1981).
14. GUTTERMAN, J. U. Y COLS. Recombinant human leucocyte interferon (IFN α): a clinical study of pharmacogenetics, single dose tolerance and biologic effects in cancer patients. *Annals of internal medicine* (en prensa).
15. INGIMARSSON, S. Y COLS. Immune reactions and long-term therapy with human leucocyte interferon. *Acta medica scandinavica*, **209**: 17-19 (1981).
16. VALLBRACHT, A. Y COLS. Interferon-neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon. *Nature (London)*, **289**: 496-497 (1981).
17. Interferon and other antiviral agents with special reference to influenza: a memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, **56**: 229-240 (1978).
18. DUNNICK, J. K. Y GALASSO, G. J. Clinical trials with exogenous interferon: summary of a meeting. *Journal of infectious diseases*, **139**: 109-123 (1979).
19. SCOTT, G. M. Y TYRRELL, D. A. J. Interferon: therapeutic fact or fiction for the '80s? *British medical journal*, **1**: 1558-1562 (1980).
20. BILLIAU, A. Y DE SOMER, P. Clinical use of interferons in viral infections. En: STRINGFELLOW, ed. *Interferon and interferon inducers: clinical application*. Nueva York, Marcel Dekker Inc., 1980, págs. 113-144.
21. SCHELLEKENS, H. ET AL., ed. *The biology of the interferon system*. Amsterdam, Elsevier/North Holland, Biomedical Press, 1981.

22. SOLOVIEV, V. D. Y BEKTIMIROV, T. A. *Interferons in theory and practice of medicine*. Moscú, Medicina, 1981.
23. KONO, R. *Proceedings of the Conference on Clinical Potential of Interferon in Viral Diseases and Malignant Tumours*. Tokyo University Press (en prensa).
24. MUNK, K. Y KIRCHNER, H. Interferons: properties, mode of action, production, clinical application. Basilea, Karger (en prensa).
25. BILLIAU, A. The clinical value of interferons as antitumour agents. *European journal of cancer and clinical oncology*, **17**: 949-967 (1981).
26. Interferon standards: A memorandum. *Journal of biological standardization*, **7**: 383-395 (1979).

EXPRESION DE GRATITUD

El Grupo Científico reconoce con agradecimiento las aportaciones especiales de los siguientes miembros del personal de la OMS: Dr. T. A. Bektimirov, Virosis; Dr. J. D. van Ramshorst, Sustancias Biológicas; Dr. R. Stjernswärd, Cáncer; y Dr. M. S. Tsechkovski, Cáncer.

LA CALIBRACION EN LAS VALORACIONES DEL INTERFERON

Las siguientes preparaciones patrón, cuando se utilizan correctamente, permiten la comunicación de los resultados de las biovaloraciones de interferón en unidades internacionales: 1) preparación 69/19 (Patrón de Investigación B del Consejo Británico de Investigaciones Médicas), que es la Preparación de Referencia Internacional de Interferón, de Leucocitos Humanos, con una actividad asignada de 5000 (ó $3,7 \log_{10}$) unidades internacionales de HuIFN- α por ampolla;¹ 2) la preparación GO23-902-507 de los Institutos Nacionales de Salud (INS) de los Estados Unidos, que es la Preparación de Referencia Internacional de Interferón, de Fibroblastos Humanos, con una actividad asignada de 10 000 (ó $4,0 \log_{10}$) unidades internacionales de HuIFN- β por ampolla; y 3) la preparación GO23-901-527 de los INS, que es la Preparación de Referencia de Trabajo Internacional de Interferón, de Leucocitos Humanos, con una actividad asignada de 20 000 (ó $4,3 \log_{10}$) unidades internacionales de HuIFN- α por ampolla.² Se ha elaborado una Preparación de Referencia de HuIFN- γ de los INS y se han emprendido los ensayos apropiados para asignar un valor a su actividad. Hasta que se autorice la distribución de esta preparación, las preparaciones HuIFN- γ deben ser evaluadas en unidades de laboratorio, con una descripción completa de la valoración utilizada. Todavía no se dispone de preparaciones de referencia de interferones obtenidos con técnicas de ADN recombinante.

Para la calibración en las biovaloraciones de interferón, deben hacerse más de 4 titulaciones independientes de la Preparación de Referencia Internacional en días distintos en cada laboratorio con la técnica de biovaloración de interferón empleada en ese laboratorio. Se ha recomendado que los resultados se resuman como el título medio geométrico observado, y la desviación típica se exprese como el logaritmo. Para la publicación u otros informes oficiales, esta información, incluido el número de determinaciones practicadas, así como otros detalles técnicos de la biovaloración (es decir, virus, células, punto

¹ Puede obtenerse del National Institute for Biological Standards and Control, Holly Hill, Hampstead, Londres NW3 6RB, Inglaterra.

² Puede obtenerse de Research Resources Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20205, Estados Unidos de América.

final), debe comunicarse juntamente con el nombre, el número de catálogo y unidades asignadas del patrón. Además, una preparación de referencia de laboratorio de tipo homólogo apropiada que dé curvas de dosis-respuesta paralelas a las de la Preparación Internacional debe calibrarse simultáneamente en titulaciones repetidas (más de 4) frente a la Preparación de Referencia Internacional apropiada. Posteriormente, esta preparación de referencia de laboratorio debe ser titulada cada vez que se determine la actividad de interferón en otras muestras de ensayo desconocidas.

Todos los resultados deben expresarse en unidades internacionales, si existe la Preparación de Referencia Internacional del tipo homólogo. Para ello, puede hacerse un ajuste apropiado por el método proporcional relacionando el título medio geométrico observado de la muestra examinada con el título medio geométrico de la preparación de referencia de laboratorio apropiada que haya sido previamente calibrada, como se indica más arriba, frente a la Preparación de Referencia Internacional. Si no existe preparación de referencia internacional ni nacional, las unidades pueden expresarse como la cantidad mínima de interferón que produce un grado arbitrariamente definido de actividad en el sistema de prueba determinado, esencialmente una unidad de laboratorio (26).

.....

.....