

# *Niveles de interferón recombinante humano $\alpha$ 2b en pacientes en hemodiálisis*

E. González Parra, T. Bermejillo\*, J. Martín\*, B. Aguilera, A. Ortiz\*, M. V. Fernández de Gabriel\*, V. Carreño y C. Caramelo

Servicios de Nefrología, \*Digestivo y Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

## RESUMEN

*El tratamiento de la hepatitis viral crónica con interferón  $\alpha$  2b humano recombinante (HuIFN- $\alpha$ ) puede ser beneficioso en individuos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Hemos medido el nivel basal sérico del interferón  $\alpha$  endógeno (IFN- $\alpha$ ) y los niveles de HuIFN- $\alpha$  tras su administración a enfermos en diálisis. Los resultados mostraron que los pacientes con anticuerpos para el virus de la hepatitis C (HVC) positivos tuvieron niveles significativamente más altos que los pacientes HVC negativos. La cinética del HuIFN- $\alpha$  fue similar a la descrita en pacientes con función renal normal, y la hemodiálisis, tanto con coprofan como poliacrilonitrilo, no tuvo efectos en los niveles de HuIFN- $\alpha$ .*

Palabras clave: **Interferón  $\alpha$  2b. Hemodiálisis. Hepatitis C.**

## PHARMACOKINETICS OF HUMAN RECOMBINANT INTERFERON $\alpha$ 2b (HuIFN- $\alpha$ ) IN HEMODIALYSIS PATIENTS

### SUMMARY

*A beneficial effect could be obtained by treating chronic virus C hepatitis in hemodialysis patients with human recombinant 2  $\alpha$  interferon (HuIFN- $\alpha$ ). The levels of IFN- $\alpha$  were measured at baseline and after exogenous administration to hemodialysis patients. The results showed that the IFN- $\alpha$  levels were higher in HVC positive patients compared to HVC negative. A baseline the exogenous human IFN- $\alpha$  kinetics were similar to those described in patients with normal/ renal function and were not affected by the type of dialysis membrane.*

Key words: **Interferon  $\alpha$  2b. Hemodialysis. Hepatitis C.**

---

Recibido: 9-XII-92  
Aceptado: 3-X-93.

Correspondencia: C. Caramelo  
Unidad de Diálisis.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid.

## INTRODUCCION

En estudios recientes se ha descrito una alta prevalencia de anticuerpos para virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis <sup>1</sup>. Muchos de estos pacientes tienen hepatopatía crónica, que puede finalmente llevar a cirrosis y hepatocarcinoma <sup>1</sup>. Más aún, la enfermedad del hígado por HCV es una causa frecuente de morbimortalidad en los receptores de trasplante. El interferón  $\alpha$  2b recombinante (HuIFN- $\alpha$ ) es una molécula con estructura idéntica al IFN- $\alpha$  endógeno, que ha sido usada con resultado variable en el tratamiento de hepatitis virales crónicas en individuos con función renal normal <sup>2</sup>. El HuIFN- $\alpha$  puede ser también beneficioso en pacientes con insuficiencia renal crónica, estando en este momento en curso los primeros programas terapéuticos con esta droga. La principal vía de catabolismo del interferón es renal <sup>3</sup>, y todavía persisten algunas preguntas insuficientemente contestadas acerca de la farmacocinética del HuIFN- $\alpha$  en relación a la diálisis y los niveles basales de IFN- $\alpha$  en la población en diálisis.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) establecer los niveles basales de IFN- $\alpha$  en una población en diálisis, que incluye pacientes HCV positivos y HCV negativos; esta medida podría orientarnos acerca del estado de las defensas espontáneas de los pacientes contra el HCV y enfermedades virales en general; b) examinar la farmacocinética del HuIFN- $\alpha$  en pacientes en hemodiálisis, tanto en condiciones inter como intradiálisis con dos membranas de uso frecuente, una de alta y otra de baja permeabilidad.

## PACIENTES Y METODOS

Se estudió el suero de 43 pacientes en hemodiálisis, todos ellos con aclaramiento de creatinina inferior a 3 mL/min. Veinticuatro pacientes resultaron HVC positivos y tuvieron, en algún momento de su evolución, datos bioquímicos de hepatopatía; 19 pacientes eran HVC negativos y no presentaron evidencias de enfermedad hepática. No se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo, tiempo en diálisis y origen de la enfermedad renal (p NS).

Se obtuvieron muestras histológicas de nueve de los enfermos anti-HCV positivos, correspondiendo a cirrosis hepática (n = 4), hepatitis crónica activa (n = 2), hepatitis crónica persistente (n = 1), fibrosis pericentral (n = 1), infiltrados inflamatorios no específicos (n = 1) <sup>4</sup>.

En tres pacientes HCV positivos con hepatitis crónica se hicieron estudios farmacocinéticos. Ninguno de estos pacientes tuvo evidencia de enfermedad aguda del hígado durante los 12 meses precedentes a

las determinaciones de HuIFN- $\alpha$ . Los niveles séricos de IFN- $\alpha$  se midieron por un RIA altamente sensible (Medgenix Diagnostic, Bruselas, Bélgica). Este RIA usa un método de saturación secuencial con un anticuerpo policlonal. Se obtuvo una inhibición del 10 % de la unión con 8,2 U/ml, y la variación intra e interensayo fue < 6 % y < 12 %. Este RIA no diferencia entre el IFN- $\alpha$  endógeno y el HuIFN- $\alpha$  exógeno (100 % de especificidad tanto para el IFN- $\alpha$  como para el HuIFN- $\alpha$ ). La positividad del HVC fue determinada por un ELISA de segunda generación (Abbott, Abbott Park, ILL, USA) y confirmada por RIBA 2 (Ortho, Raritan, NJ, USA).

El estudio cinético se dividió en tres partes: primero, para caracterizar las fluctuaciones del IFN- $\alpha$  endógeno inducidas por la hemodiálisis, se midieron niveles de IFN- $\alpha$  basales (prediálisis) y después de la hemodiálisis con membranas tanto de cuprofan como de poliacrilonitrilo (PAN). Segundo, administramos HuIFN- $\alpha$ , 1,5 MU, s. c., en un día interdiálisis (8 a.m.), extrayéndose muestras de sangre a 0 y 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 12 h y 24 h después de la inyección y al comienzo, mitad y final de la diálisis del día siguiente. Tercero, administramos la misma dosis de HuIFN- $\alpha$  4 h antes de la hemodiálisis; en este caso se sacaron muestras de sangre a 0 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h y al final de la diálisis con membrana de cuprofan o PAN. El volumen de ultrafiltración fue idéntico en las diálisis con cuprofan o PAN. La dosis de HuIFN- $\alpha$  utilizada fue baja, para evitar defectos colaterales significativos al tiempo de las determinaciones cinéticas. Todos los resultados se expresaron como medias  $\pm$  SEM. Se usaron pruebas de t de Student emparejada o no emparejada para calcular la significación; se consideraron significativos valores de probabilidad < 0,05.

## RESULTADOS

Los niveles basales de IFN- $\alpha$  en los pacientes en hemodiálisis se distribuyeron en un rango entre 5 y 12 UI/ml. Los valores de IFN- $\alpha$  fueron significativamente mayores en los 24 pacientes HVC positivos que en los 19 HVC negativos ( $8,6 \pm 0,4$  vs  $7,10 \pm 0,3$ , p < 0,005). No se halló correlación entre los niveles de transaminasas como indicador de actividad de hepatopatía y valores de IFN- $\alpha$  (p NS). La cinética de IFN- $\alpha$  en plasma (fig. 1) en el día interdiálisis fue similar a la hallada en pacientes con función renal normal analizada por métodos similares (Carreño y cols., datos no publicados, ref. 3). El pico de niveles séricos se detectó a los 180 min después de la administración de HuIFN- $\alpha$ . A partir de ese momento, los niveles descendieron progresivamente, y 24 h des-

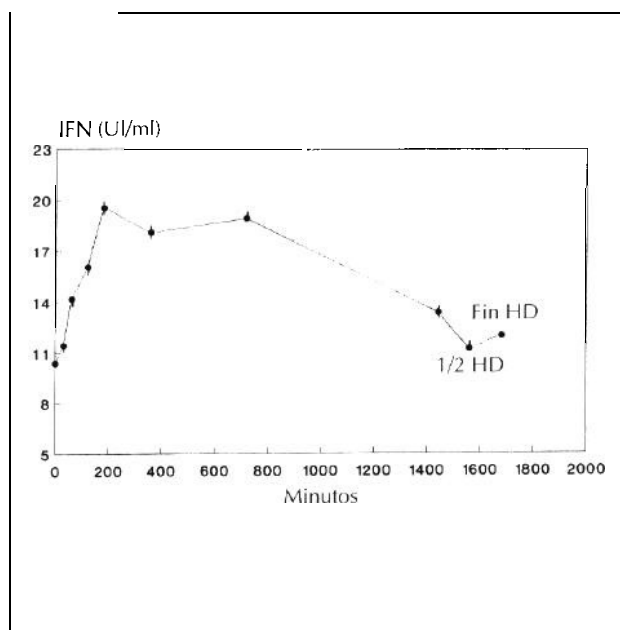


Fig. 1. -Cinética delHuIFN-α en períodos interdialítico e intradialítico.

pués habían retornado a valores sólo ligeramente por encima de la línea basal.

Durante la diálisis con membrana de PAN o cuprofán (figs. 2A y 2B), los niveles de IFN-α no cambiaron significativamente. Las oscilaciones observadas en los niveles de IFN-α son atribuibles a las irregularidades de la absorción debidas a la ruta sub-

cutánea de administración. El IFN-α fue indetectable en todas las muestras de dializado analizadas, como es predecible para un péptido con peso molecular mayor de 16.000 Da. Tanto con membranas de PAN como de cuprofán no se observaron cambios en los niveles de IFN-α cuando los pacientes fueron estudiados sin recibir HuIFN-α exógeno.

**DISCUSION**

Las observaciones principales en el presente estudio pueden resumirse en: a) de acuerdo a un RIA de suficiente sensibilidad, los niveles de IFN-α fueron significativamente mayores en el subgrupo de pacientes HVC positivos comparados con los individuos HVC negativos; b) la cinética de IFN-α no es significativamente diferente en pacientes en hemodiálisis comparados con pacientes con función renal normal estudiados en la literatura 3,5;c) la hemodiálisis tanto con PAN como con cuprofán parece no tener efectos significativos en los niveles de IFN-α.

Los resultados que muestran niveles elevados de IFN-α en los pacientes HVC positivos sugieren que puede existir una estimulación crónica de la producción de IFN-α, como un mecanismo de defensa natural contra la infección por HVC. En comunicaciones previas 6 no se había detectado un incremento de IFN-α en la hepatitis no-A no-B crónica, pero esto puede atribuirse al uso de métodos menos sensibles. Por lo tanto, puede pensarse que existe una respuesta de IFN-α en pacientes en diálisis con HVC positivo y

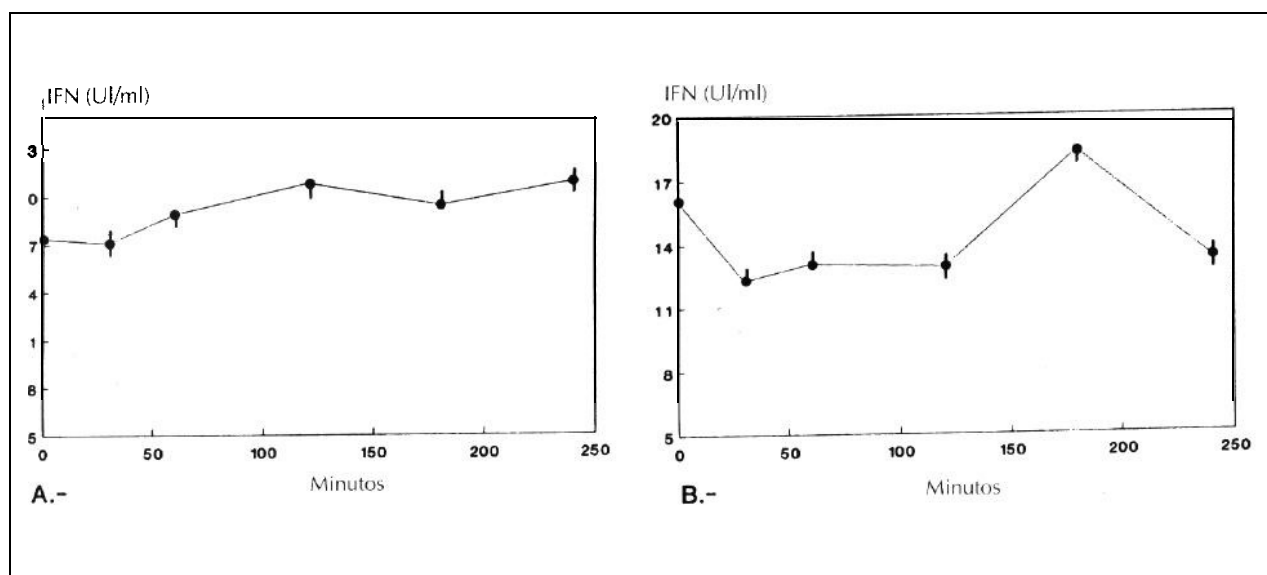


Fig. 2A.-Cinética deHuIFN-α en diálisis. A) Membrana de poliacrilonitrilo. B) Membrana de cuprofan.

que, por lo tanto, cualquier efecto terapéutico esperable del HuIFN- $\alpha$  exógeno se debe al hecho de conseguirse niveles plasmáticos de IFN- $\alpha$  marcadamente por encima de los basales. Hirsch y colaboradores han estudiado la cinética del IFN- $\alpha$  en pacientes en diálisis usando un bioensayo <sup>7</sup>. La sensibilidad y especificidad de su método fue diferente que la del usado por nosotros. Este último factor puede explicar por qué los niveles basales de IFN- $\alpha$  no fueron detectables en el estudio de Hirsch. Por otra parte, en su trabajo no se dan datos acerca del tipo de dializadores usados.

La ausencia de efecto de las membranas de diálisis sobre los niveles de IFN- $\alpha$  no es sorprendente, puesto que el tamaño de la molécula no hace predecible que pueda dializarse fácilmente. Más aún, los presentes resultados descartarían la existencia de un grado de adsorción significativa a las membranas.

Nuestros hallazgos sugieren que no son necesarios cambios en las dosis de HuIFN- $\alpha$  en los pacientes en diálisis, aunque se utilicen membranas de alta permeabilidad. Los pacientes HCV positivos mantienen niveles circulantes endógenos de IFN- $\alpha$  elevados, pero éstos pueden no ser suficientes para mantener un control de la progresión de la enfermedad viral.

## Bibliografía

- 1 Zeldis ZB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG y Holland PV: The prevalence of hepatitis C virus antibody among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 112:958-960, 1990.
- 2 Sáez-Rayuela F, Porra JC, Moreno A, Castillo I, Martínez C, Galiana F y Carreño V: High doses of recombinant  $\alpha$ -interferon or  $\alpha$ -interferon for chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 13:327-331, 1991.
- 3 Wills RJ: Pharmacokinetics of Interferons. *Clin Pharmacokinetics* 19(5):390-399, 1990.
- 4 Garron MP, Marriot E, Aguilera B, Quiroga JA, Porres JC, González Parra E, Velo M, Galera A, Alberola ML, Ortiz A, Oliva H, Carreño V y Caramelo C: Hepatitis with anti C virus antibody (HVC) in hemodialysis patients: correlations between pathology and diagnosis test. *J Am Soc Nephrol* 2(3):325(abst.1), 1991.
- 5 Gutterman JU, Fine S, Quesada J, Horning SI, Levine IF, Alexandrian R, Bernhardt L, Kramer M, Spiegel H, Colburn W, Trown P, Merigan T y Dziewanowski Z: Recombinant leukocyte A interferon: Pharmacokinetics, single-dose tolerance, and biologic effects in cancer patients. *Ann Intern Med* 96:549-556, 1982.
- 6 Davis GL, Jicha JL y Hoofnagle JH: Alpha and gamma interferon in patients with chronic type B, non-A non-B, and delta hepatitis: serum level and in vitro production by lymphocytes. *Gastroenterology* 86:1315 (abstr.), 1984.
- 7 Hirsch MS, Tolkoff-Rubin NE, Kelly AP y Rubin RH: Pharmacokinetics of human and recombinant leukocyte interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Infect Dis* 148:335, 1983.