

Interferón pegilado A – 2

Dr. Leonel Ruiz Calderón¹

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.5> Ciudad de México

Resumen

Los interferones son proteínas o glicoproteínas que distintos tipos celulares producen como respuesta a estímulos diversos entre los que destacan las infecciones víricas¹ (Avendaño Solá, 2006). Se distinguen tres clases de interferones según sus características estructurales y biológicas: interferón α o tipo leucocitario, interferón β o tipo fibroblástico e interferón γ o tipo inmune, producido por linfocitos T y células NK1 (Avendaño Solá, 2006).

Los interferones α , de los que se han identificado diversos subtipos, son polipéptidos no glicosilados con pesos moleculares entre 16 y 23 kD mientras que los interferones β y γ son polipéptidos glucosados¹ (Avendaño Solá, 2006).

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB), a pesar de los avances en el tratamiento y prevención, representa un problema de salud pública mundial² (Simón Marco, 2006).

El conocimiento de la historia natural y de los factores pronósticos de la infección VHB es clave para el manejo y desarrollo de estrategias de tratamiento más eficaces² (Simón Marco, 2006).

Palabras clave:

Interferón, Farmacología, Embarazo, Teratogenia

¹ Autor de correspondencia. Hospital General de Zona 2A. Francisco del Paso y Troncoso. IMSS.
E-mail: leonelruizc82@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El interferón (IFN) se descubrió durante un estudio de la interferencia vírica en el cual la infección previa con un virus atenuado protegía el animal frente a la acción subsecuente de un virus más virulento. Se encontró que el virus que interfería producía una sustancia que confería protección contra la infección subsiguiente por otro virus. La asociación de esta sustancia con el fenómeno de interferencia dio lugar al nombre de «interferón»³ (Issacs A, 1957).

Desde el descubrimiento del interferón hasta su aplicación clínica en las enfermedades víricas y el cáncer transcurrió mucho tiempo. La investigación de esta sustancia estuvo llena de dificultades. En primer lugar, los investigadores comprobaron que cada especie animal produce su propio tipo de interferón, generalmente inactivo en células u organismos de otras especies. Así, para la protección de células humanas se precisa interferón producido por células de seres humanos o primates. En segundo lugar, se trataba de una sustancia escurridiza, producida en cantidades ínfimas y difícil de separar de otras proteínas presentes en cultivos celulares o líquidos orgánicos⁴ (ScheringPlough Corporation., 1989).

CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos de interferón pegilado, el interferón pegilado alfa-2a y el alfa-2b, creando una amplia discusión sobre si la eficacia de cada uno de ellos podría ser diferente. Ambos interferones pegilados son interferones alfa, pero están unidos a moléculas de polietilenglicol de distintos tamaños y configuración⁵ (Buti, 2008). El interferón pegilado alfa-2a está unido a una molécula de PEG ramificada de 40

kDa de peso molecular, mientras que el interferón pegilado alfa-2b, lo está a una molécula lineal de 12 kDa⁵ (Buti, 2008).

Esta diferente estructura justifica las diferencias farmacocinéticas que existen entre ellos. El interferón pegilado alfa-2a, debido al mayor tamaño de su molécula, tiene una semivida más larga y menor acción antiviral, mientras que el alfa-2b tiene una semivida más corta y mayor acción antiviral en humanos⁵ (Buti, 2008).

PEGILACIÓN

La pegilación es la conjugación de una proteína y/o péptido con una o más moléculas de poli (etilen glicol). El poli (etilen glicol) es un polímero no tóxico, no inmunogénico y está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, USA)⁶ (Rito-Palomares, 2010).

En los últimos años, la PEGilación ha sido utilizada para mejorar las propiedades fisicoquímicas de proteínas y drogas terapéuticas, por lo que esta tecnología ha impactado fuertemente a la industria bio-farmacéutica. La PEGilación permite prolongar el tiempo de residencia en el cuerpo, mejorar la estabilidad, aumentar la solubilidad, disminuir la proteólisis y excreción renal. Desde el surgimiento de esta tecnología, diferentes proteínas han sido PEGiladas para el tratamiento de enfermedades como: hepatitis C, leucemia, artritis reumatoide, etc.⁶ (Rito-Palomares, 2010)

El término PEGilación ha sido utilizado desde 1977 después de que Abuchowsky y colaboradores describieron por primera

vez un método para adherir covalentemente una o varias moléculas de PEG a una proteína (Abuchowsky y col., 1977)⁶ (Rito-Palomares, 2010).

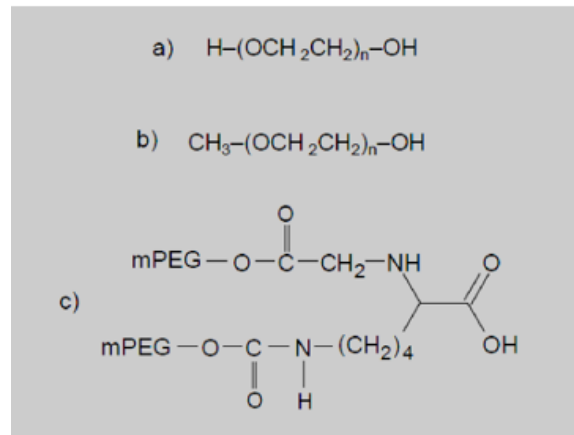


Ilustración 1 Formas estructurales del poli (etilen) glicol a) PEG, b) metoxi-poli(etilen glicol) lineal

ESTRUCTURA DEL INTERFERON PEGILADO 2 A

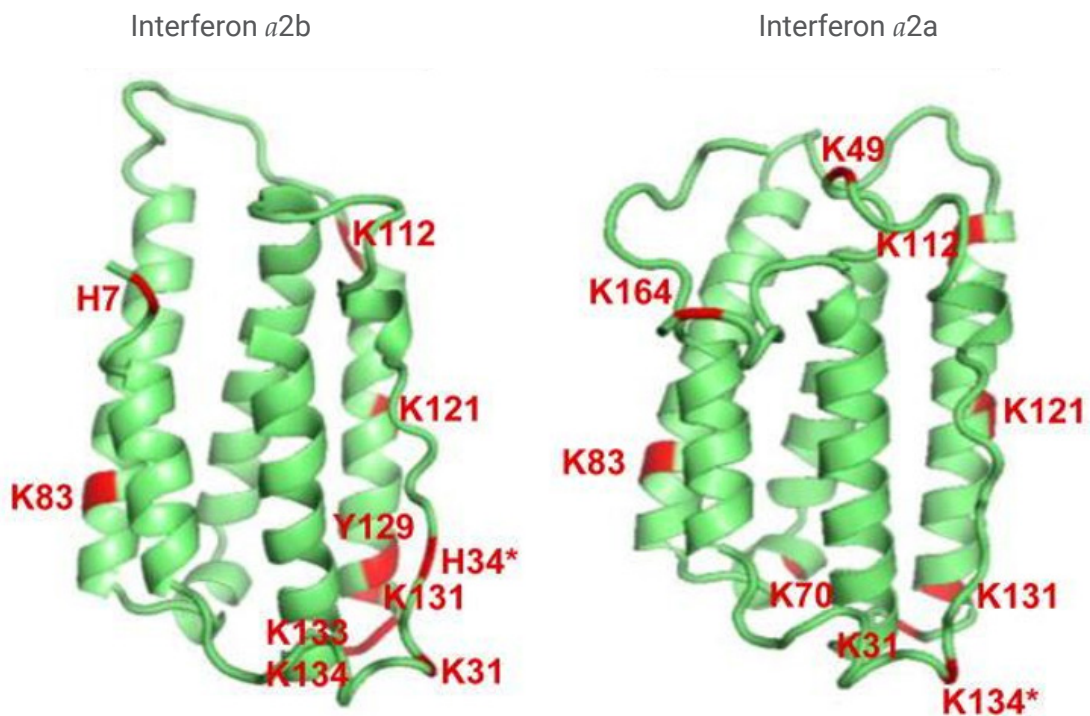


Ilustración 2 Estructuras de cinta de interferón $\alpha 2$ mono-PEGilado examinado. La localización de los aminoácidos PEGilados están indicados en rojo^[14, 15]. Los principales isómeros posicionales de PEG-Intron® y PEGASYS® son H34 y K134 respectivamente (*).

Consideraciones fisiológicas y farmacológicas tienden actualmente a destacar la diferencia entre el interferón α y los demás, en el sentido de que están codificados en distinto cromosoma, actúan

en dos tipos distintos de receptores celulares y provocan una respuesta celular diferente. Esto reduce la clasificación a dos tipos únicos, llamados I y II. La tabla siguiente ilustra las diferencias⁷ (Desconocido, 2018).

	Interferones tipo I	Interferones tipo II
Subtipos comercializados	Interferón alfa2 a Interferón alfa-2a pegilado Interferón alfa-2b Interferón beta-1a Interferón beta-1apegilado Interferón beta1b	Interferón gamma 1b
Estructura molecular	Cadena única de aminoácidos	Dímero. Dos cadenas de AA (Aminoácidos) iguales entre sí y diferentes de las de tipo I.
Producción en el organismo	INF α : En casi cualquier célula infectada por virus, pero especialmente en las del sistema inmunitario: macrófagos y linfocito B. INF β : En fibroblastos, células epiteliales y macrófagos.	En células del sistema inmune: linfocitos T y células NK.
Estimulo de la producción	INF- α : células extrañas: bacterias, células tumorales o células tumorales o células infectadas por virus INF- β : material genético de origen viral u otra procedencia extraña.	Mitógenos y sustancias que producen estímulo antigénico de los linfocitos T. Interleucinas.
Efecto principal	Inducen la producción de proteínas inhibitoras de la replicación de virus y células	Se comportan básicamente como citokinas: activan la inmunidad mediada por células.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE INTERFERONES⁷

Tanto el peginterferón alfa-2a (o interferón alfa-2a pegilado) como el peginterferón alfa-2b (o interferón alfa-2b Pegilado) son conjugados covalentes, respectivamente, de interferón alfa-2a y alfa-2b recombinantes con PEG monometoxi polietilenglicol (PEG). El peso molecular de la porción PEG de la molécula es variable, superior a 12.000 Dalton, mientras el de la parte proteica ronda los 20.000 daltons⁷.

El proceso químico de pegilación de los interferones alfa-2a y alfa-2b conduce a una disminución de su aclaramiento renal, con el subsiguiente aumento de la semivida de

eliminación. De hecho, el objetivo de esta modificación estructural es el de conseguir un menor número de administraciones⁷.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los interferones reaccionan con receptores en la membrana celular pero el efecto ocurre en el núcleo. Inducen, mediante un mecanismo intermedio relativamente sencillo, la expresión de determinados genes (con la correspondiente síntesis de proteínas) y la represión de otros.

Se han identificado más de 30 proteínas inducidas por interferones. Esto significa que, aunque el mecanismo de acción sea conocido y sencillo, el resultado es complejo y no se conoce del todo. Pero los efectos se pueden agrupar en cinco grandes apartados:

- **Producción de proteínas inhibidoras del proceso de replicación.** Que afecta principalmente a la proliferación viral, pero también a la replicación de células cancerosas y posiblemente a las células sanas. La acción antiviral se realiza sobre todo a nivel de RNA. Las proteínas inducidas por los interferones unas veces destruyen la cadena de nucleótidos, otras veces bloquean la transcripción del mensaje genético. Como consecuencia, los RNA-virus son en general más sensibles a la acción de los interferones que los DNA-virus.
- **Inhibición de la expresión genética.** Es el mecanismo contrario al anterior y subyace en varias de las acciones antiproliferativas de los interferones. Alargan la duración del ciclo de división celular por varios mecanismos inhibidores de la acción de oncogenes y factores de crecimiento celular.
- **Depleción de metabolitos esenciales.** Por inhibición de síntesis de los enzimas productores, o bien por inducir la producción de los enzimas que los degradan. Puede tener un papel antineoplásico y en la acción frente a parásitos intracelulares.
- **Modulación del sistema inmunitario mediado por células.** Los interferones tipo II son más potentes en este aspecto. Es importante la inducción de síntesis de proteínas que intervienen en las reacciones antígeno-anticuerpo mediadas por linfocito T, pero podemos incluir aquí una gran variedad de acciones que son típicas de citoquinas: activación de los macrófagos, estímulo de la fagocitosis, de la quimiotaxis de neutrófilos, etc.

- **Acción citotóxica.** La tienen todos los interferones y el mecanismo es mal conocido. Probablemente involucra la síntesis de sustancias capaces de producir la lisis de la célula.

FARMACOCINÉTICA⁸

(Agencia Europea de Medicamentos, 2022)

Absorción

Tras la administración de una inyección subcutánea única de 180 microgramos de peginterferón alfa-2a a individuos sanos, las concentraciones séricas son medibles entre las 3 a 6 horas. Dentro de las 24 horas, se alcanzó alrededor del 80 % de la concentración sérica máxima. La absorción de peginterferón alfa-2a es sostenida con concentraciones séricas máximas que se alcanzan entre las 72 a 96 horas tras la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de peginterferón alfa-2a es del 84 % y es similar a la observada con interferón alfa-2a.

Distribución

El peginterferón alfa-2a se encuentra predominantemente en el flujo sanguíneo y en el fluido extracelular según se ha determinado por el volumen de distribución en el estado de equilibrio (Vd) de 6 a 14 litros en el ser humano tras la administración intravenosa. De acuerdo con los estudios realizados de balance de masas, de distribución tisular y de autorradioluminografía corporal total llevados a cabo en ratas, el peginterferón alfa-2a se distribuye en el hígado, riñón y médula ósea además de encontrarse en concentración alta en la sangre.

Eliminación

En humanos, el aclaramiento sistémico de peginterferón alfa-2a es alrededor de 100

veces menor que el del interferón alfa-2a nativo. Tras administración intravenosa, la semivida terminal de peginterferón alfa-2a en sujetos sanos es aproximadamente de 60 a 80 horas mientras que los valores para el interferón convencional son de 3-4 horas. La semivida terminal tras administración subcutánea en pacientes es más larga con un valor medio de 160 horas (de 84 a 353 horas). La semivida terminal puede reflejar no sólo la fase de eliminación del compuesto, sino que puede reflejar también la absorción sostenida de peginterferón alfa-2a.

REACCIONES ADVERSAS⁹ (CARRETERO COLOMER, 2006)

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con PEG-I es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con PEG-I 180 µg fueron en su mayoría de gravedad leve-moderada y se trataron sin necesidad de modificación de dosis o discontinuación del tratamiento.

Muy frecuentes: anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, cefalea, mareos, dificultad para concentrarse, disnea, tos, diarrea, náuseas, dolor abdominal,

alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de la piel, mialgia, artralgia, pirexia, astenia, fatiga, irritabilidad, reacción en el lugar de la inyección. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en pacientes con HBC tratados con interferón alfa-2a en monoterapia (Agencia Europea de Medicamentos, 2022).

Frecuentes: Bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas. Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía. Hipotiroidismo, hipertiroidismo. Agresividad, alteraciones del estado de ánimo, trastornos emocionales, nerviosismo, disminución de la libido. Síncope, migraña, alteración de la memoria, debilidad, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia. Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia. Vértigo, otalgia. Taquicardia, edema periférico, palpitaciones. Disnea de esfuerzo, epistaxis nasofaringítis, congestión sinusal, congestión nasal rinitis, dolor de garganta. Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glosítis, estomatítis, flatulencia, sequedad de boca. Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed.

RECCIONES ADVERSAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Mononucleosis infecciosa, faringitis estreptocócica, influenza, gastroenteritis viral, candidiasis, gastroenteritis, absceso dental, orzuelo, infección del tracto, urinario, nasofaringitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hiper glucemia, diabetes mellitus tipo 1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad, alucinación, comportamiento anormal, agresión, reacción de ira, déficit de atención/trastorno de hiperactividad.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, alteración de la atención, migraña
Trastornos oculares		Ceguera transitoria, exudados retinianos, alteración visual, irritación ocular, dolor ocular, prurito en el ojo
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal	Dolor en la zona superior del abdomen, estomatitis aftosa, alteración oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, alopecia	Hinchazón de cara, erupción medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Disuria, incontinencia, trastorno del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal, reacción en la zona de inyección, irritabilidad, fatiga	Pirexia, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo, dolor
Exploraciones complementarias		Evaluación psiquiátrica anormal
Procedimientos médicos y quirúrgicos		Extracción dental, colecistectomía
Circunstancias sociales		Problema de enseñanza

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

(CARRETERO COLOMER, 2006)

El interferón- α -2a recombinante fabricado mediante ingeniería genética a partir de *Escherichia coli* se conjuga con bis-[monometoxipolietilenglicol] de peso molecular, Pm, 40000. PEG-I está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis. El PEG-I también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, incluidos aquellos con cirrosis compensada y/o coinfectados con VIH clínicamente estable.

En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe utilizarse PEG-I es en combinación con ribavirina. Esta combinación está indicada tanto en pacientes no tratados anteriormente como en los que han respondido con anterioridad al interferón alfa y que han recaído después de suspender la terapia.

La monoterapia está indicada fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicaciones frente a la ribavirina.

ANTICANCEROSOS

LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA: Se usa interferón α en dosis de 5 millones de U/m² al día. La eficacia depende mucho del estadio de la enfermedad. Es escasa en la fase crónica tardía (más de un año entre diagnóstico y tratamiento) o en la fase acelerada, pero es bastante alta si el tratamiento comienza en la fase temprana de la enfermedad. La remisión hematológica completa se consigue en un

75-80% de los casos tempranos, y en un 40-50% hay un efecto citogenético parcial o completo (reducción o desaparición del cromosoma Filadelfia). El efecto citogenético se correlaciona con las expectativas de supervivencia, la cual se alarga considerablemente en los casos de respuesta citogenética completa.

TRICOLEUCEMIA: La eficacia del interferón α es muy alta, en el 80-90% de los casos se produce la normalización hematológica. Sin embargo suelen permanecer células vellosas en la médula ósea: hay sólo un 5%-10% de respuestas completas. La recurrencia es la norma y muchas veces es necesario repetir periódicamente los tratamientos para mantener la remisión. Las dosis actuales oscilan entre 2 y 4 millones de U/m² tres a siete veces por semana, durante un año.

MECANISMOS DE TERATOGENESIS

(Agencia Europea de Medicamentos, 2022)

Uso con ribavirina

Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. El tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas. Se deberá tener una precaución extrema para evitar el embarazo en pacientes o en las parejas de pacientes masculinos que estén tomando peginterferón alfa-2a en combinación con ribavirina. Las pacientes femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Los pacientes

PREVENCIÓN

(Agencia Europea de Medicamentos, 2022)

masculinos o sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo.

Los estudios no clínicos de toxicidad con peginterferón alfa-2a han sido limitados debido a la especificidad de especie de los interferones. Se han efectuado estudios de toxicidad aguda y crónica en monos cynomolgus y los resultados hallados en los animales que recibieron peginterferón se asemejaron, en su naturaleza, a aquellos observados entre los tratados con interferón alfa-2a.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con peginterferón alfa-2a sobre la función reproductora. Como ocurre con otros interferones alfa, se ha descrito una prolongación del ciclo menstrual tras la administración de peginterferón alfa-2a a monas. El tratamiento con interferón alfa-2a provocó un incremento estadísticamente significativo de la actividad abortiva de los monos rhesus. Aunque no se han observado efectos teratógenos en la descendencia nacida a término, no se pueden descartar efectos adversos en el ser humano.

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de peginterferón alfa-2a en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tratados con interferón alfa-2a han mostrado toxicidad para la reproducción y se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Peginterferón alfa-2a sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si peginterferón alfa-2a o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a posibles reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de peginterferón alfa-2a en la fertilidad en las mujeres. En monas se ha observado una prolongación del ciclo menstrual con peginterferón alfa 2a.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Agencia Europea de Medicamentos. (2022). Ficha técnica . Agencia Europea de Medicamentos.
2. Avendaño Solá, C. (2006). Interferones: tipos y acciones. Gastroenterología y Hepatología, 29(Supl 2), 125-8. Recuperado el 10 de 05 de 2022
3. Buti, M. (2008). ¿Es el tipo de interferón pegilado importante en la respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C? Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 125-6.
4. CARRETERO COLOMER, M. (2006). PEG-interferón Tratamiento de la hepatitis C Crónica. Actualidad Científica. Medicamentos de vanguardia, 116-118.
5. INTERFERONES. (2018). Recuperado el 10 de 05 de 2022, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2018/12/4/129863.pdf
6. Issacs A, L. J. (1957). The interferon. Proc Roy Soc, 147: 258-273. [
7. Rito-Palomares, K. P.-D. (2010). PROTEINAS PEGILADAS: PRODUCCION, PURIFICACION Y APLICACIONES. Revista Mexicana de Ingeniería Química, 17-27.
8. ScheringPlough Corporation. . (1989). INTERFERONES: CONOCIMIENTOS BÁSICOS . USA: ScheringPlough Corporation.
9. Simón Marco, M. (2006). Historia Natural. Gastroenterología y Hepatología, 7-10.