

## **Avances farmacéuticos en el siglo XXI: medicamentos biotecnológicos**

ALEJANDRO DE ANCA ESCUDERO<sup>1</sup>

*Universidad de Salamanca*  
alexdeanca@usal.es

### RESUMEN

Los medicamentos biotecnológicos han marcado la principal línea investigadora para poder mejorar la terapéutica y avanzar en enfermedades con pocas esperanzas. Poseen un enorme futuro, aunque aún es pronto para poder vaticinar éxitos o fracasos. Tendremos que conformarnos con los estudios realizados en enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, diabetes) en las que estos fármacos están actuando de manera excelente.

*Palabras clave:* vacunas, anticuerpos monoclonales, terapia génica.

### SUMMARY

Biotechnological drugs have followed the main research way to be able to improve and advance therapeutics in disease with not so many hope. They have a huge future but it is still early to predict successes or failures. We will have to settle for in autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, diabetes) in which these drugs are playing in an excellent way.

*Keywords:* vaccines, monoclonal antibodies, gene therapy.

<sup>1</sup> Alejandro de Anca Escudero es un estudiante de 4º del Grado de Farmacia en la Universidad de Salamanca.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Farmacia es considerada una ciencia experimentada en la preparación, conservación, presentación y dispensación de medicamentos, además de todo lo referente a su exhaustivo estudio<sup>2</sup>. Para poder abarcar todo su campo de acción, esta disciplina se ha desarrollado a partir de varias ciencias como la Química Orgánica, Bioquímica, Biología Celular y Molecular, Fisiología, entre otras.

Dentro de las numerosas ramas que contiene la Farmacia, la biotecnología es una de ellas. Se trata de una innovadora y reciente ciencia que ha sido uno de los grandes avances científicos del s. XX. Así, entendemos por biotecnología “la integración de las ciencias naturales o ingeniería para conseguir aplicar organismos, células y partes de los mismos y análogos moleculares en productos y servicios” (FEB, 1989). Desde el punto de vista farmacéutico, los productos son evidentes, englobando desde las materias primas hasta los fármacos para poder mejorar la eficiencia y eficacia en la terapéutica humana.

## 2. MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Los medicamentos biotecnológicos son el resultado de diversos estudios, los cuales engloban una rama científica llamada Química Combinatoria<sup>3</sup>. Esta rama es la suma de conjunto de técnicas y procesos de origen científico, tecnológico y empírico que permiten la utilización de seres vivos como células, microorganismos, plantas y animales para la obtención de un producto o servicio determinado con propósitos utilitarios, desarrollando una síntesis rápida, eficiente y simultánea de compuestos, acortando así el tiempo necesario para la obtención de nuevos medicamentos e incrementando las posibilidades de encontrar fármacos con un atractivo farmacéutico mayor.

Dentro del campo farmacéutico se potencia la producción de medicamentos, reactivos e instrumentos para la salud (nuevos reactivos y técnicas de diagnóstico), que constituyen las biotecnologías a nivel mundial en este sector. Nuevas vacunas, antibióticos y muchos medicamentos son ejemplos claros de aplicación de procesos derivados de la combinación genética y nuevas técnicas de fermentación.

2 Agradecimiento a M<sup>a</sup> Luisa Martín Calvo, profesora de *Farmacología I y Farmacología II*, del departamento de Farmacognosia y Farmacología de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Salamanca, por aportar diversos materiales, entre ellos: *Biotecnología Farmacéutica* (manuscrito) y *Aspectos económicos de las Biotecnologías relacionadas con la salud humana*. Parte I: Biotecnología e innovación médica: Evaluación socio-económica de la tecnología, el potencial y los productos. (manuscrito).

3 J. Piulats, *Biotecnología de aplicación farmacéutica. Bioterapia...*

También lo son el desarrollo y producción de antisueros y vacunas por medio de anticuerpos convencionales o monoclonales y el cultivo de células animales para la extracción de antígenos.

La intensa competencia que caracteriza a la industria farmacéutica hace que llegar primero a patentar un determinado producto, asegurándose así la exclusividad de su comercialización por un periodo de tiempo establecido por cada país, sea una meta primordial de la estrategia empresarial que puede determinar el rumbo de dicha compañía.

La Química Combinatoria se puede considerar como el resultado de la combinación de los métodos clásicos de la biología con las técnicas de la ingeniería genética. Esta ciencia nace en 1953 al conocerse la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) y adquiere su importancia sanitaria al producir la insulina humana o la somatotropina (hormona del crecimiento). El terreno de la inmunología está adquiriendo gran trascendencia debido a los innumerables productos investigados: los anticuerpos monoclonales, diseñados específicamente contra determinados antígenos, como el trastuzumab, utilizado para el tratamiento contra el cáncer de mama, o el alemtuzumab, en el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC).

El comienzo de esta rama comenzó con los trabajos con el microorganismo *Escherichia Coli*, cuyo DNA fue modificado genéticamente, dando lugar a diversas proteínas recombinantes aptas para su uso terapéutico, siendo cabeza de partida la insulina (1982) o la Eritropoyetina (EPO) en 1988, cuando se aceptó su uso en tratamientos. Estas proteínas recombinantes tienen desventajas: las escasas fuentes naturales, lo que conlleva un coste elevado, dando lugar a dificultades para adaptarse a la demanda de la sociedad; además, la posibilidad de desarrollar inmunogenicidad o un aislamiento de productos complejos de bajo rendimiento; y, por último, la posibilidad de que los trabajos se contaminen con virus y otros patógenos. En la actualidad, la investigación está fuertemente relacionada con las técnicas recombinatorias.<sup>4</sup>

Las técnicas recombinatorias son consideradas como un conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos mediante la combinación sistemática de diversos precursores, lo cual permitió producir proteínas que no estaban disponibles en cantidades suficientes, presentando una estructura química demasiado compleja para obtenerlas por síntesis química y su bajo rendimiento para su extracción de otras fuentes, como la animal o vegetal.

<sup>4</sup> A. Delgado - C. Minguillón - J. Joglar, *Introducción a la Química Terapéutica*, Madrid 2003.

Siguiendo con lo anterior, las terapias génicas consisten en la introducción de un gen en las células somáticas de un individuo con el fin de corregir alguna deficiencia biológica, en ocasiones derivada de la falta de funcionalidad de un gen propio. Este método se está usando como alternativa al uso de proteínas de administración exógena, ya que no es muy eficaz. La falta de eficacia se debe a que la funcionalidad de esta proteína recombinante depende de modificaciones estructurales que tienen lugar en el organismo posteriormente a su expresión. Actualmente, se está investigando mediante este método la fibrosis quística, diabetes mellitus tipo I, la enfermedad del Parkinson, Alzheimer, así como diversos tipos de cáncer.

La importancia de los medicamentos biotecnológicos reside en las grandes perspectivas que poseen. En cuanto a su estructura química se caracterizan por presentar especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro e incorporación de una o varias moléculas de carbohidratos que son necesarias para su actividad biológica (glicosilación). Los medicamentos biotecnológicos presentan diferentes aspectos que les diferencian de los demás fármacos. Son proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular, al contener un número alto de aminoácidos, pudiendo presentar en su cadena proteica hélices en distinto número, tamaño y configuración (plegamiento). Algunas proteínas activas requieren la asociación entre varias para formar un gran agregado activo, con estructura cuaternaria.

- Su estructura es tridimensional, compleja y con frecuencia inestable.
- Los costes de producción son más elevados.
- Los fracasos en el desarrollo clínico (Fases I-III) son menores (75% contra un 95%).
- Poseen un perfil de impurezas característico.
- Caracterización completa difícil por métodos físico-químicos o bioensayos.
- Las propiedades farmacocinéticas diferenciadas. Las proteínas recombinantes tienen esta limitación en la selección de las vías de administración y pautas de dosificación.
- Poca o nula absorción oral, por lo que en la actualidad se usan en vía subcutánea.
- Complejas relaciones Pk/Pd, siendo difíciles de caracterizar.
- Riesgo de inmunogenicidad.

La Biotecnología nos permite, en definitiva, aumentar la calidad, variedad y cantidad de los productos, disminuyendo costes temporales y económicos, utilizar productos que tradicionalmente se desperdician o subutilizan y reducir los costes de producción de numerosos procesos. Pero como acabamos de ver, hay numerosos detalles que hay que mejorar para que puedan ser compatibles con otros fárma-

cos obtenidos mediante síntesis química, con el fin de ofrecer un número mayor de posibilidades al paciente.

A pesar de ello, los investigadores biotecnológicos no se desaniman y sus principales objetivos son mejorar la biodisponibilidad por vía oral, facilitar la distribución en órganos y tejidos corporales y retrasar su aclaración, es decir, aumentar el tiempo de residencia de estos fármacos en el organismo y sus interacciones con los receptores humanos, aunque para ello debemos saber con exactitud el procedimiento de señalización y reconocimiento entre receptor y señal.

Dentro de los objetivos es reseñable la importancia de los *medicamentos biosimilares*. Estos son fármacos de origen biotecnológico producidos en niveles de calidad, eficacia y seguridad similares al medicamento que quieren suplantar. Para ello se ha de demostrar que poseen propiedades similares una vez que la patente haya expirado. Dentro de ello, están los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG)<sup>5</sup>, los cuales, al igual que los biosimilares, “han de demostrar que se trata del mismo principio activo, que se presenta en la misma dosis y forma de dosificación y que es bioequivalente con el medicamento de referencia”. Aunque EFG y biosimilar no son lo mismo, podemos hacernos una idea del objetivo que se pretende con su utilización. La gran diferencia es que el coste es mucho más elevado en el caso de los biosimilares, ya que precisan de mayor control investigador y mucho mayor tiempo de realización, además de que las empresas biotecnológicas no han experimentado por el momento el apoyo total de la comunidad científica y de los proveedores económicos.

En los últimos años han adquirido gran trascendencia diversas sociedades médicas internacionales que están valorando la repercusión en la clínica de estos medicamentos, hasta tal punto que hasta la fecha los hospitales cuentan con un gasto farmacéutico alrededor del 30%<sup>6</sup>. Las industrias farmacéuticas están innovando y trabajando cada vez más en este campo, ya que es un campo que todavía no se conoce y con solo estos pequeños datos sabemos que es una gran posibilidad terapéutica para enfermedades a las que la ciencia no logra encontrar una solución.

5 Definición de EFG por la Directiva 2004/27/CE y la Ley 29/2006 del Medicamento vigente en nuestro país, los cuales definen el Medicamento Genérico así: “Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad (...). Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia (...)”.

6 Datos proporcionados por el Departamento de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca.

## 2.1. UTILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

A principios del siglo XX las enfermedades infecciosas fueron la gran causa de mortalidad en Estados Unidos y en numerosos países europeos<sup>7</sup>. Hoy tres de cada cuatro muertes en los países desarrollados se deben a enfermedades no transmisibles, en especial, al sistema circulatorio, que suponen el 46,7%, seguida de las neoplasias con un 21,6%.

Para abordar el tema, los investigadores biomédicos cuentan hoy en día con potentes tecnologías moleculares y modernas tecnologías biotecnológicas, que permitirán entender mejor la base molecular patogénica y facilitar un nuevo enfoque a la Terapéutica, pudiendo identificar específicamente el fenómeno patogénico, individualizar los tratamientos con arreglo a las necesidades de cada paciente y desarrollar fármacos y terapias preventivas más eficaces, incluyendo las terapias génicas para muchas enfermedades a las que con los medios actuales no se les da la cobertura suficiente. Las principales líneas investigadoras apuestan por la tecnología del ADN recombinante, a la que ya nos hemos referido, y el trabajo con anticuerpos monoclonales.

## 2.2. EVOLUCIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

En 1982 se introdujo el primer medicamento biotecnológico en el mercado, la insulina humana recombinante, obtenida por modificaciones genéticas<sup>8</sup>. En esta época se trabajó de la misma manera con la hormona de crecimiento humana; interferones en el tratamiento de la hepatitis, cáncer y esclerosis múltiple; la proteína para estimular la producción de glóbulos blancos después de los tratamientos con quimioterapia; la hormona eritropoyética (EPO). La llegada de estos medicamentos ha supuesto un enorme avance, tanto a nivel económico como terapéutico, dentro del campo farmacéutico. En todo este tiempo de investigación se han incrementado la producción y consumo de éstos, a pesar de sus elevados costes económicos e inconvenientes terapéuticos, como la administración intravenosa; efectos secundarios no solucionados todavía.

A pesar de ello, aparecen los medicamentos “Biosimilares”. Se trata de una nueva generación de medicamentos biotecnológicos cuya eficacia, seguridad y calidad frente al producto de referencia ha sido demostrada y que han sido fabricados e introducidos en el mercado después de haber expirado la patente correspondiente, teniendo precios más asequibles, de manera que se amplía el acceso a

7 M. L. Martín, *Biotecnología Farmacéutica...*

8 Información obtenida de los estudios realizados por los Laboratorios Ratiopharm. Instituto de Salud Carlos III, *Aspectos económicos de las biotecnologías relacionadas con la salud humana.*

ellos. Los biosimilares se asemejan de manera notable a sus productos de partida, teniendo un cierto margen de variabilidad, pudiéndose expresar en el desarrollo de la estructura terciaria o en la glicosilación de las proteínas y pueden, por lo tanto, influir en la eficacia del producto. Para contar con la máxima eficacia terapéutica en un fármaco se realizan ensayos mucho más rigurosos que los ensayos de bioequivalencia en los genéricos, asegurando eficacia, seguridad y calidad.

Los logros de la biotecnología para la atención sanitaria humana son considerables y su potencial es enorme. Es una fuente principal de conocimiento nuevo y fundamental de los procesos de la enfermedad, aprovechando los nuevos enfoques para investigar, identificar y producir novedosos compuestos con potencial terapéutico. Además, cuenta con la ayuda de nuevas pruebas diagnósticas muy sensibles y específicas.

Gracias a la biotecnología es posible contar con métodos nuevos y eficientes para la producción a gran escala de sustancias conocidas, pero que previamente eran escasas y sumamente caras, o también de medicamentos biológicos nuevos o inasequibles y el desarrollo de nuevas vacunas seguras y eficaces. La aceptación en el mundo sanitario de innovaciones y logros biotecnológicos dependerá de los juicios de valor. Éstos pueden variar enormemente de un país a otro y plantear diferentes interrogantes cuando se desplazan desde las intervenciones terapéuticas a las medidas profilácticas y las pruebas de diagnóstico.

### 2.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

La inmunoterapia se rige por el trabajo entre células B, T y células presentadoras de antígenos (APC) y se caracteriza por un diálogo molecular que utiliza inmunoglobulinas y linfoquinas como mediadores de esta red de defensa que conocemos como sistema inmune. Por tanto, la utilización terapéutica de estas moléculas puede lograr una inmunomodulación dirigida a restablecer o estimular los mecanismos efectores de la inmunidad. El éxito de esta técnica se funda en un adecuado sistema de selección del hibridoma de interés, al utilizar una línea celular de mieloma defectuosa para una enzima llamada hipoxantina-guanosina fosforibosiltransferasa (HGPRT), responsable de la formación de novo de los nucleótidos purínicos. Así, las células deficientes de esta enzima morirán en medio de cultivo selectivos, mientras que la célula híbrida o hibridoma sobrevivirá gracias a la presencia de la enzima HGPRT que le ha aportado la célula B normal.

Los anticuerpos monoclonales en terapia pueden ser utilizados como transportadores de fármacos o como agentes terapéuticos por sí mismos. En el primer caso, los anticuerpos serán vehículos que permitirán la llegada selectiva del fármaco a un tejido o célula que expresa el antígeno reconocido por el anticuerpo. El contacto entre anticuerpo y antígeno expresado en la membrana celular permitirá la

internalización del complejo hacia el interior de la célula mediante un proceso de endocitosis. El conjugado del anticuerpo y fármaco alcanza los endosomas y, finalmente, los lisosomas, donde es digerido, con el resultado final de la degradación del anticuerpo y la liberación del fármaco en el citoplasma celular desde donde ejercerá su efecto farmacológico.

Entre las toxinas actualmente investigadas destaca la ricina, procedente de las semillas del *Ricinus communis*, y la exotoxina, de *Pseudomonas*. En ambos casos se suele utilizar la subunidad A de la toxina, debido a que la subunidad B tiene como característica general su capacidad de unión inespecífica de glucoproteínas y glucolípidos de las membranas de todas las células. Estos preparados se encuentran aún en investigación clínica, sobre todo, en el área antineoplásica, pero el concepto terapéutico se está extendiendo en otras áreas: inmunomoduladores, tratamiento de las células de la médula ósea durante su trasplante como sistema preventivo del rechazo. Finalmente, un ejemplo más de las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales son los conjugados de anticuerpo y radionúclidos para fines diagnósticos y terapéuticos. La radioinmunoterapia ya ha demostrado su potencial terapéutico en diversos tipos de cáncer como el hepático y los linfomas. Esta vía terapéutica exige una adecuada selección del radioisótopo que se conjuga con el anticuerpo. En 1999 se realizaron más de 25 ensayos clínicos en fases I, II o III usando inmunotoxinas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. De estos ensayos cabe destacar los buenos resultados obtenidos con la inmunotoxina denominada  $DAB_{389}IL2$ , formada por un anticuerpo que reconoce el receptor de la interleuquina 2 y la toxina diftérica truncada, constituida por la subunidad A y el dominio transmembrana.

#### 2.4. VACUNAS

Otro campo interesante dentro de la Biotecnología Farmacéutica son las vacunas. Junto a los anticuerpos monoclonales y las citoquinas existe una tercera vía inmunoterapéutica: la vacunación. En este caso no nos referimos a las clásicas vacunaciones preventivas ante las enfermedades infecciosas, sino a un nuevo concepto de inmunoterapia “activa” diseñada para lograr la activación del sistema inmune del paciente.

Si nos referimos a la enfermedad neoplásica, este nuevo enfoque activo sería contrapuesto al tratamiento con anticuerpos monoclonales, ya que representan el aporte “pasivo” al paciente de anticuerpos, mientras en el primer caso las vacunas tiene que inducir su producción a partir de las células B del paciente. La investigación y desarrollo de vacunas se ha centrado en la búsqueda de nuevos tratamientos para el cáncer. La célula tumoral no presenta unos anticuerpos de membrana propios y distintos a la célula normal, sino que suele sobre-expresar algunas moléculas que también están presentes en el tejido normal, pero a distinta concentración.



Estos compuestos son poco inmunogénicos y, por tanto, gran parte de su desarrollo como vacunas estriba en dotarlos de un vehículo que facilite el ser vistos por el sistema inmune para que éste pueda presentar tales antígenos a las células inmuno-competentes.

La última generación de vacunas biotecnológicas son las llamadas vacunas ADN. La observación de que un plásmido que contenía el gen que contenía la enzima  $\beta$ -galactosidasa podía generar la producción de enzima funcional cuando se inyectaba en el músculo de ratón y, por otra parte, la demostración de que el ADN que codifica una nucleoproteína del virus de la gripe inducía la producción de anticuerpos y respuestas específicas de las células T, así como inmunidad protectora frente a virus, abrieron el camino a un nuevo enfoque biotecnológico de la vacunación: las vacunas de ADN, que pueden encontrar su principal aplicación en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y del cáncer.

El mecanismo de acción de las vacunas del ADN parece ser doble. Por una parte, el gen transportado por el plásmido inducirá la producción de la proteína antigénica, que a su vez desencadenará la respuesta inmunológica del paciente frente a la misma. Por otra, la propia estructura del ADN del plásmido bacteriano, que a diferencia de los ADN de los mamíferos, contienen secuencias repetitivas y no motiladas de los nucleótidos citosina y guanina. Son las secuencias CpG i ISSs (*immunostimulatory sequences*) las que estimulan la respuesta inmune al inducir la producción de citoquinas, como IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-12, IL-18, a partir de los macrófagos, e IFN- $\gamma$  de las células NK. Todas estas linfoquinas son inductoras de IFN- $\gamma$ . Por ello, el resultado final de la vacunación ADN será una diferenciación de la célula Th hacia una subpoblación denominada Th1 (*T helper 1*), que se caracteriza por el perfil de linfoquinas que producen (IFN- $\gamma$ , IL-2, linfotóxina T) y que juegan un papel primordial en la defensa inmunológica contra los microorganismos intracelulares. Esto las diferencia de las células Th2 (*T helper 2*) que producen IL-4 e IL-5 y juegan un papel importante en la defensa en procesos alérgicos y parasitarios.

## 2.5. ARTRITIS REUMATOIDE

Se trata de la enfermedad articular más común y se caracteriza por la pérdida de cartílago con hipertrofia ósea y quistes óseos, debido a la presencia de proteasas lisosómicas y metaloproteínas neutras y Il-1<sup>9</sup>. Los pacientes poseen un dolor funcional y alivio en reposo aunque no hay rigidez articular.

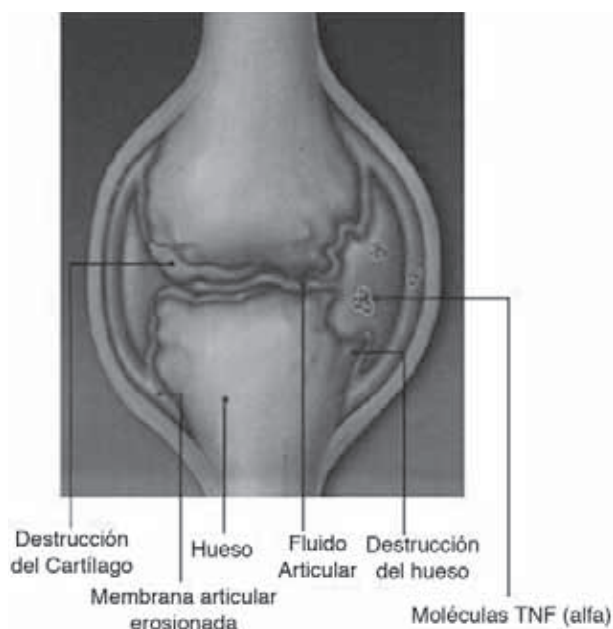
9 J. Florez, Farmacología Humana, Madrid 2008. Arend WP, Dayer JM, Inhibition of the production of Interleukin 1 and tumor necrosis factor alfa in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38, 1995, 151-60. Maini RN, Taylor PC. *Anti-Cytokine therapy for rheumatoid arthritis*. *Annu Rev*

Esta enfermedad crónica afecta al 1% de la población adulta, de 2 a 3 veces más a mujeres que a hombres entre los 25 y 50 años. Su etiología se desconoce, pero está relacionada con factores genéticos y autoinmunes.

Se caracteriza por la inflamación crónica simétrica de las articulaciones, con dolor y destrucción de las mismas, con rigidez matutina, sinovitis con acumulación de células T CD4<sup>+</sup> y células plasmáticas, invasión de células inflamatorias y fibroblastos con su consiguiente destrucción de hueso y cartílago. En todos los procesos anteriores se encuentran presentes proteasas, prostaglandinas, leucotrienos y reactivos oxidantes.

El aspecto que más destaca de los diversos estudios de esta patología son los valores elevados de la velocidad de sedimentación, factor reumatoide y la proteína C reactiva.

Los aspectos esenciales para el tratamiento óptimo de la enfermedad se basan en un diagnóstico diferencial precoz, tratamiento inicial con AINE (AntiInflamatorio No Esteroideo), el uso



*Deformaciones en Artritis Reumatoide*

de fármacos modificadores del curso de la enfermedad, el uso posible de glucocorticoides, a dosis bajas por vía oral o en inyección intraarticular, la evaluación sistémica y periódica de la adecuación del tratamiento y, finalmente, las intervenciones de educación y rehabilitación del paciente. Hasta hace pocos años el tratamiento realizado para detener o retardar la progresión de la enfermedad se basaba en el uso de medicamentos que habían demostrado eficacia en la observación clínica, muchas veces de forma casual.

Med 51, 2000, 207-29. Choy EW, Panayi GS. *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2001, 344; 907-916. Arend WP. *Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin 1 receptor antagonist*. Semin Arthritis Rheum 30, 2001. Supp 2:1-6. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, et al. *Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial*. Lancet 354, 1999, 1932-9.

En los últimos años el conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad ha permitido conocer algunos aspectos que debemos entender para racionalizar el tratamiento.

En situaciones normales existe un equilibrio entre Interleuquinas inflamatorias ( TNF alfa, IL 1, IL 6, 15, 16, 17, 18 e IFN gamma) y antiinflamatorias ( IL 4, 10,11 y 13 y antagonistas de IL-1 o TNF ).



*Destrucción del sistema óseo en las articulaciones*

En la artritis reumatoide, sin embargo, este equilibrio se rompe a favor de las citoquinas inflamatorias.

La membrana sinovial inflamada contiene macrófagos y fibroblastos, y los primeros producen cantidades elevadas de TNF y este ejerce una serie de acciones a nivel local y sistémico, tales como regular la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, aumentando el reclutamiento de células inflamatorias a sitios de inflamación. Estimulan a macrófagos, fibroblastos, condrocitos y osteoclastos dando lugar a la liberación de otros mediadores de inflamación y enzimas destructoras. El TNF y la IL 1 estimulan la proliferación de la membrana sinovial que lleva a la formación de pannus. Ambas estimulan a los Hepatocitos para liberar IL 6 y ésta, a su vez, para aumentar la producción de proteína C reactiva (PCR), cuya persistencia a títulos elevados se asocia a mal pronóstico.

Este conocimiento permitió elaborar medicamentos (agentes biológicos) que influyan en las citoquinas que hemos visto participan en iniciar y sostener la respuesta inflamatoria en AR con el propósito que su utilización retarde o detenga la progresión de la enfermedad. Disponemos de 2 tipos de medicamentos:

- a) *Los que inhiben o bloquean la acción del Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF).*

El TNF es producido por los macrófagos en respuesta a lipopolisacaridasa y otros tipos de estímulos celulares. Una vez liberado se une a receptores específicos que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células del organismo. Existen dos tipos de receptores para el TNF, el tipo I y el tipo II. Lo ideal es bloquear

el receptor tipo I del TNF (TNF-RI), cuya estimulación puede llevar a inflamación, destrucción tisular y citotoxicidad. El TNF-RII no debería afectarse porque su activación lleva a respuesta de células T, apoptosis de células T e inmunosupresión, importantes mecanismos en la defensa del huésped. Los receptores de TNF pueden liberarse a la circulación y transformarse en receptores solubles y unirse al TNF actuando como antiinflamatorios.

Con este conocimiento se dispone en la actualidad de Infliximab y etanercept aprobados por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide, y Adalimumab en estudios de Fase III. Todos ellos son fármacos anti-TNF. El infliximab es un anticuerpo monoclonal que contiene una parte murina. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF alfa circulante y al que se produce en las membranas y de esta forma impide el efecto de éste sobre las células.

La presencia de un segmento murino en infliximab hace que se desarrollen anticuerpos anti-infliximab durante el tratamiento. Sin embargo, la asociación con metotrexato disminuye estos anticuerpos que, por otra parte, no tienen trascendencia clínica.

*b) Los que inhiben o bloquean la acción de la IL 1.*

El único anti-interleuquina 1 aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide es el Anakinra. Su indicación actual es en pacientes que no responden a agentes anti-TNF.

También podemos decir algo sobre la experiencia clínica y las principales pautas para el tratamiento<sup>10</sup>. Dentro de la gama terapéutica que existe, podemos diferenciar entre dos líneas, siendo la primera la más representativa en cuanto a su uso:

- ✓ Fármacos de primera línea: Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalacina, Hidroxicloroquina.
- ✓ Fármacos de segunda línea: Ciclosporina, Minociclina, Azatioprina, Ciclofosfamida y Penicilamina (en desuso).

Además, existen fármacos procedentes de terapias biológicas, siendo medicamentos biotecnológicos aún en estudio: Etarnecept, Infliximab, Adalimumab, Anakinra y Rituximab.

Por último, citar a los glucocorticoides. Me centraré en el medicamento biotecnológico más reseñable en el tratamiento de la artritis reumatoide: el Infliximab. Es el que posee un mayor conocimiento por parte del campo científico debido a los numerosos estudios que existen, por lo que los detallaré de forma más amplia.

10 Obtenido de los apuntes de Farmacología I, correspondiente al curso de 4º del Grado de Farmacia en la Universidad de Salamanca, en concordancia con la bibliografía que aparece a continuación. J.Florez, *Farmacología Humana*, Madrid<sup>5</sup> 2008.

### 3. ALGUNOS FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS A DESTACAR

Para que un medicamento pueda salir al mercado ha de cumplir con unos requisitos, que vienen fijados por los organismos sanitarios competentes en cada país en el que se estudie sacar a la venta un fármaco<sup>11</sup>. En el caso de España, se encarga la Agencia Española del medicamento y de productos sanitarios (AGE-MED), siempre en continua relación con la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y Food and Drugs Administration (FDA) de procedencia europea y americana, respectivamente.

En el caso que tratamos, un medicamento biotecnológico, posee un grado de dificultad mayor a la hora de poder contar con el visto bueno. Por ello en el momento actual se poseen muy pocos tipos de fármacos, siendo mucho menor el número de medicamentos biosimilares.

#### Biosimilares autorizados por la EMA (BIT 8-2008)

Fármaco biosimilar	Laboratorio	Autorización de la EMA	Autorización de la AEMPS	Disponibilidad a España
Omnitrope® (hormona de crecimiento) INN: somatropina	Sandoz GmbH	Abril 2006	Julio 2006	Comercializado
Valtropin® (hormona de crecimiento) INN: somatropina	BioPartners	Abril 2006	-	-
Binocrit® (eritropoyetina) INN: epoyetina alfa	Sandoz GmbH	Agosto 2007	Febrero 2008	Pendiente de comercialización
Epoetina alfa Hexal® (eritropoyetina) INN: epoyetina alfa	Hexal Biotech GmbH	Agosto 2007	-	-
Abseamed® (eritropoyetina) INN: epoyetina alfa	Medice Arzneimittel	Agosto 2007	-	-
Silapo® (eritropoyetina) INN: epoyetina zeta	Stada Arzneimittel	Diciembre 2007	-	-
Retacrit® (eritropoyetina) INN: epoyetina zeta	Hospira Enterprises BV	Diciembre 2007	Febrero 2008	Comercializado
Ratiograstim® INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	Septiembre 2008	Pendiente de comercialización
Biograstim® INN: filgrastim	CT Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	-	-
Tevagrastim® INN: filgrastim	Teva Pharma BV	Septiembre 2008	-	-
Filgrastim ratiopharm® INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	-	-

INN: *international non-proprietary name*; EMA: Agencia Europea del Medicamento; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

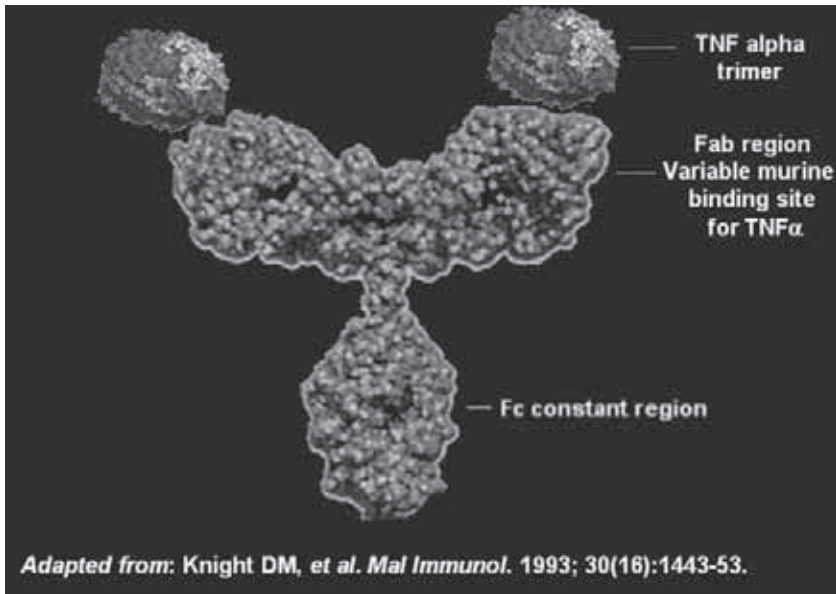
*Tabla que muestra los medicamentos biotecnológicos biosimilares que se encuentran en Europa.*

Fuente de información: EMA y AEMPS

<sup>11</sup> S.C. Sweetman, *Martindale, Guía completa de consulta farmacoterapéutica*, Barcelona 2003. M.J. Canales, *Vademecum Internacional*, Madrid 2009.

A continuación detallaré unas breves líneas acerca de dos fármacos interesantes dentro de sus respectivos campos terapéuticos, siendo un ejemplo representativo de la eficacia que pueden poseer los medicamentos de este tipo.

### 3.1. INFLIXIMAB (REMICADE ®)



*Representación del anticuerpo monoclonal y su forma de interaccionar*

La indicación actual del Infliximab es en aquellos pacientes que no han respondido a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluido el metotrexato. Hay que considerar, sin embargo, que uno de los objetivos del tratamiento es evitar la deformación y alterar la historia de la enfermedad. Para esto debemos actuar antes de que la enfermedad provoque daño irreversible y utilizar el o los fármacos más efectivos con el fin de lograr la remisión o la máxima mejoría. Por lo tanto, el infliximab, como fármaco más efectivo en la actualidad, puede ser utilizado en las artritis reumatoides de reciente inicio, especialmente en las formas severas (10 o más articulaciones comprometidas, FR positivo o PCR fuertemente elevada)<sup>12</sup>.

12 Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, et al. *Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial.* Lancet 1999, 354.

La administración de Infliximab debe hacerse siempre por vía endovenosa y su infusión toma alrededor de dos horas de semivida prolongada distribuyéndose en el compartimento vascular. La administración puede ser problemática de cara al paciente. Es conveniente observar al paciente en la hora siguiente a la administración. Es preferible usarlo asociado a metotrexato a fin de reducir los anticuerpos antiinfliximab, reducir las reacciones infusionales y mejorar la eficacia terapéutica. Leflunomida y azatioprina pueden reemplazar al metotrexato. En muchos pacientes, sin embargo, se puede utilizar infliximab solo sin mayores inconvenientes.

Antes de iniciar el tratamiento debe descartarse una infección activa seria, especialmente, tuberculosis, por lo que todo paciente debe practicarse una radiografía de tórax y PPD, que deben ser normales.

Durante la infusión del medicamento se pueden presentar reacciones alérgicas, cefalea, malestar, escalofríos, urticaria, disnea, dolor torácico o hipotensión. El más grave de todos fue informado por parte de la EMEA (Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento) acerca de la incidencia de mortalidad por insuficiencia cardíaca. Es de destacar la recomendación por parte del fabricante de no administrar simultáneamente vacunas con virus vivos junto con infliximab, ya que se desconoce el efecto del fármaco sobre la eficacia de la vacuna o el riesgo de transmisión de la infección.

Lo ideal es utilizarlo el mayor tiempo posible (2-3 años o más) siempre que sea necesario y continúe observándose eficacia. El efecto aparece tempranamente (3 semanas) y persiste por lo menos a 2 años de seguimiento. Se utiliza de la siguiente forma: semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas. Uno de los inconvenientes es el costo del tratamiento.

Es conocido que el mayor daño en artritis reumatoide se produce en los primeros dos años de enfermedad, por lo que utilizar en este tiempo un medicamento que evite probablemente el inicio, perpetuación de la inflamación y daño óseo y cartilaginoso debe ser importante. El estudio Cobra demostró que los pacientes que utilizaron corticoides al inicio del estudio (meses) y luego lo suspendieron y fueron manejados como cualquier AR tuvieron menos daño radiológico que quienes no lo utilizaron. El Infliximab debería tener igual o mejor comportamiento en tratamientos cortos (inducción) en lo que se refiera a alterar la historia natural de la artritis reumatoide.

Con estas consideraciones se puede afirmar que el Infliximab puede ser útil como inductor de remisión y que esta remisión podría ser sostenida posteriormente con otros medicamentos menos costosos (Metotrexato o Leflunomida). Con este propósito se pueden utilizar 4 dosis (semana 0, 2, 6 y 10). En casos de exacerbación siempre podríamos recurrir a una nueva inducción. Esto reduce considerablemente el costo del tratamiento permitiendo que un mayor número de pacientes

acceda al tratamiento más efectivo que tenemos en este momento. Esto, con seguridad, beneficiará a quienes lo utilicen.

La artritis reumatoide es una enfermedad frecuente, que se asocia con alteración de calidad y cantidad de vida. El principal daño que es irreversible se produce en los primeros años de enfermedad. El tratamiento de Fondo ha demostrado mejorar calidad de vida y retardar o detener el daño radiológico. Este último efecto es más importante con los agentes anti-TNF como el Infiximab.

Se cree que los anti-TNF deberían ser utilizados con mayor frecuencia de la actual, porque en los actuales momentos son los más efectivos y actúan en el sitio mismo del problema. Su utilidad a largo plazo está demostrada, pero utilizando los conocimientos actuales y el sentido común creemos que la utilización por cortos periodos podría beneficiar a pacientes con enfermedad severa.

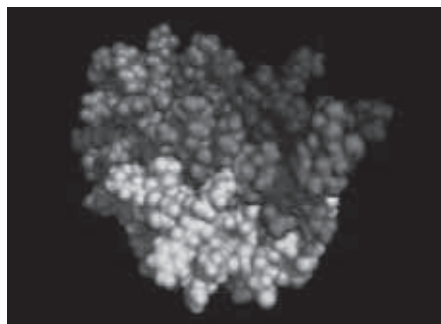
El infliximab fue estudiado en 428 pacientes con AR que no respondieron a metotrexato (Estudio ATTRACT). Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico procedente del ratón e instalado en humanos, lo cual puede originar problemas de inmunogenicidad. Su acción va dirigida contra los TNF- $\alpha$ -humano con afinidad por macrófagos y linfocitos T. No bloquea los TNF- $\beta$  a diferencia del Etanercept. Los pacientes tenían por lo menos 6 meses de enfermedad, 6 articulaciones dolorosas e inflamadas y por lo menos 2 de los siguientes: vsq más de 28 mm a la hora, pcr más 2 mg. /dl, o rigidez matinal de por lo menos 45 minutos.

A las 30 semanas de tratamiento los resultados con infliximab+metotrexato fueron superiores al metotrexato solo (58% vs 20%) p; 0.001. Estos resultados fueron mantenidos en los reportes a 2 años de seguimiento. Uno de los aspectos más interesantes del estudio fue el hecho de que la progresión (daño) radiológica fue detenida en el grupo infliximab, lo que hasta cierto punto es lógico por las acciones que tiene el TNF-  $\alpha$  y un descenso en los valores de la proteína C reactiva.

Existen otros estudios con Infiximab en artropatía Psoriásica, Espondilitis Anquilosante, Síndrome de Sjogren, etc., que no abordaremos en este trabajo. En todos estos estudios los resultados son excelentes.

### 3.2. EPOETINA ZETA (RETACRIT ®)

También conocida como Eritropoyetina (EPO). Se trata de una hormona proteica glucosilada y un factor de crecimiento hemopoyético producido principalmente en los riñones. Únicamente se encuentra en solución inyectable.



*Estructura tridimensional  
de la Eritropoyetina*



<sup>13</sup>La eritropoyetina para uso clínico se obtiene mediante ingeniería genética y el término epoetinas se aplica a menudo a este material. La epoetina  $\alpha$ , epoetina  $\beta$  y la epoetina  $\gamma$  son eritropoyetinas humanas recombinadas derivadas de un gen de eritropoyetina humana clonado. Todas ellas tienen la misma secuencia de 165 aminoácidos, aunque difieren en el modelo de glucosilación. Estos preparados contienen albúmina o aminoácidos para estabilizarla. Un estudio de estabilidad de la epoetina  $\alpha$  en varios líquidos intravenosos<sup>14</sup> descubrió que se necesitaba un mínimo de proteína del 0,05% para prevenir la pérdida de fármaco de las soluciones que contenían 0,1 l U7mL de epoetina  $\alpha$ . En otro estudio,<sup>15</sup> la albúmina fue suficiente para prevenir la pérdida de fármaco de una solución que contenía 100 U/mL de epoetina  $\alpha$ .

La epoetina  $\alpha$  y la epoetina  $\beta$  presentan algunas diferencias en su farmacocinética, posiblemente debido a sus diferencias en la glucosilación y en la forma de sus preparados comerciales. La epoetina  $\alpha$  se absorbe lenta e incompletamente después de la inyección subcutánea y se ha descrito la biodisponibilidad de entre un 10 y un 50 % por vía intravenosa. Las concentraciones máximas tras la administración intravenosa de epoetina  $\alpha$  se alcanzan antes de 15 minutos, y tras la administración subcutánea, entre 4-24h.

La semivida de eliminación de la epoetina  $\alpha$  después de la administración intravenosa se ha registrado entre 4-16h en pacientes con insuficiencia renal crónica; la semivida es generalmente menor en pacientes con una función renal normal. Se ha descrito una semivida de eliminación estimada en unas 24 h para la administración subcutánea de la epoetina  $\alpha$ . La epoetina  $\beta$  se absorbe de manera similar, lenta e incompletamente después de la inyección subcutánea y su biodisponibilidad absoluta se ha descrito entre el 23 y el 42 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 12 y 28 h tras la administración subcutánea. Se ha registrado una semivida de eliminación de 4 a 12 h tras la administración intravenosa y una semivida terminal de 13 a 28 h tras la administración subcutánea.

Se emplean en el tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes en diálisis o prediálisis; pueden reducir o eliminar la necesidad de transfusiones de sangre de estos pacientes. También se utilizan en el tratamiento de anemia inducida o quimioterapia en pacientes con neoplasias malignas no mielocíticas. También se están realizando estudios en el tratamiento de otros tipos de anemias normocíticas-normocromicas, incluidas las asociadas con trastornos infla-

13 S. C. Sweetman, *Martindale, Guía completa de consulta farmacoterapéutica*, Barcelona 2003.

14 Ohls RK, Christensen RD. *Stability of human recombinant epoetin alfa in commonly used neonatal intravenous solutions*. Ann Pharmacother 1996, 466-8.

15 Widness JA, Schimdt RL. *Comment: epoetin alfa loss with NaCl 0.9%*, Ann Pharmacother 1996, 1501-2.

matorios como la artritis reumatoide. En todos los pacientes se debería de controlar el estado del hierro y se deberían suministrar suplementos si fuera necesario.

Esta molécula es comúnmente conocida por haber sido utilizada por deportistas para rendir mucho más, constituyendo un acto de dopaje penado en todas las competiciones deportivas. La explicación es que esta molécula endógena estimula la producción de hematíes, aspecto clave para ser indicado en anemias; así se podrá mejorar la resistencia aeróbica de manera notable, aumentando, como es lógico, el intercambio de oxígeno y el aporte a los tejidos osteo-musculares teniendo una eficacia y rapidez mayor.

#### 4. CONCLUSIÓN

Los medicamentos biotecnológicos cuentan con grandes esperanzas dentro del mundo científico, aunque de momento, su uso sea muy concreto (antineoplásicos e inmunosupresores en su gran mayoría). Aun así, la industria farmacéutica cuenta con numerosos estudios que mejoran, cada vez más, la utilidad y eficacia de éstos con la finalidad de poder incluirlos en la rama terapéutica como fármacos con un grado superior de aceptabilidad frente a los fármacos actuales.

Desde mi punto de vista, considero que es un campo que incluye gran cantidad de expectativas, las cuales hay que estudiar, así como planear estrategias para poder solventar todos los efectos que denotan una característica negativa. Confío que con el tiempo se pueda mejorar en ese aspecto.