



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 56

**Panorama de
los biofármacos
en España**

PANORAMA DE LOS BIOFÁRMACOS EN ESPAÑA

La palabra *biofármaco* se aplica a cualquier agente terapéutico obtenido mediante métodos biotecnológicos. Generalmente se trata de sustancias químicamente complejas, habitualmente de estructura proteica o glucoproteica, lo que dificulta en extremo o impide su síntesis mediante procesos químicos convencionales. De ahí, la gran importancia de la *biotecnología* o *tecnología de ADN recombinante*, la cual puede ser definida como el *proceso mediante el cual se consigue la clonación del gen que codifica una determinada proteína en un vector y su transformación en una bacteria o en una célula de mamífero*.

Entre 1969 y 1975 la investigación científica aportó¹ tres descubrimientos imprescindibles para el nacimiento y la evolución de la biotecnología farmacéutica: el descubrimiento de las linfocinas y de las enzimas de restricción, y la obtención de los primeros anticuerpos monoclonales.

A finales de la década de los 60 del pasado siglo, los inmunólogos se encontraban divididos con respecto a la existencia o no de unos mediadores químicos que permitían la intercomunicación entre las diferentes células del sistema inmunitario. Para sus defensores, se trataba de entidades químicas concretas a las que podía atribuírsele una acción biológica determinada (activación de macrófagos, por ejemplo); por su parte, los detractores afirmaban que aquellas observaciones no eran más que artefactos producidos por errores en los procedimientos experimentales. Todo ello quedó definitivamente resuelto a favor de los primeros cuando la biología molecular, mediante la técnica del DNA recombinante, permitió sintetizar algunas glucoproteínas responsables de la comunicación celular, a las que inicialmente se denominó *linfocinas* y, posteriormente, *citocinas*².

En 1970 se aislaron unas *nucleasas* que, a diferencia de las conocidas hasta entonces, no cortaban el DNA al azar, sino que lo hacían de forma específica en secuencias determinadas. Se trataba de las *endonucleasas de restricción*, o simplemente *enzimas de restricción*, cuya función biológica consiste en discriminar un DNA extraño respecto al DNA propio, permitiendo que el DNA extraño sea cortado y, finalmente, degradado por la célula. La acción selectiva de las enzimas de restricción es la base para su aplicación en la tecnología del DNA recombinante. Las enzimas de restricción permiten aislar el gen que codifica una proteína y posteriormente implantarlo en un *vector* (por ejemplo, en un plásmido bacteriano), el cual, al ser transferido o *transfectado* al material genético de una bacteria o de una célula de mamífero, permite ser leído y servir de soporte para la síntesis de la proteína codificada por él.

¹ **Piulats J.** Introducción a la biotecnología farmacéutica. En: “*Biotecnología y biofármacos*”, módulo 1. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010; pp. 1-16.

² El término *linfocinas* (preferible en español al de *linfocinas*) se empleó al considerar que estas sustancias eran exclusivas de la actividad de los linfocitos; posteriormente, se comprobó que otros tipos celulares también son susceptibles de producir estos factores, evolucionando el término al de *citocinas*.

Por último, el inicio de la obtención de anticuerpos monoclonales puede datarse en 1975, en un artículo³ que describía la obtención de un anticuerpo específico, monoclonal, frente a una proteína diana, mediante la fusión de linfocitos B procedentes del bazo de ratones inmunizados con la proteína de interés, y una célula de mieloma, es decir, una célula neoplásica de la misma estirpe que los linfocitos B. Atendiendo a dicho origen híbrido, la nueva célula así obtenida se denominó *hibridoma* y recogía las dos propiedades fundamentales de sus precursoras: la capacidad para producir el anticuerpo (linfocito B) y la inmortalidad en cultivo (célula de mieloma). La multiplicación selectiva o *clonaje* de este hibridoma permitía conservar una fuente permanente de producción del anticuerpo.

La aparición de la técnica del *hibridoma* fue determinante para la producción de anticuerpos monoclonales con fines terapéuticos, ya que aunque las bacterias tienen una extraordinaria capacidad de multiplicación en cultivo, permitiendo la producción masiva de la proteína codificada por el gen *transfectado*, no siempre es viable su uso. En concreto, el principal problema reside en los procesos de *glucosilación*, ya que las bacterias carecen de la maquinaria enzimática precisa para la adición de las cadenas de azúcares a la estructura peptídica de las glicoproteínas; por el contrario, en las células de mamífero la glucosilación es un proceso natural. También las levaduras son capaces de glucosilar a algunas proteínas, sin embargo prácticamente no se utilizan debido a que en algunos casos las proteínas glucosiladas por levaduras han mostrado ser inmunógenas para el hombre, lo que sugiere que el tipo de glucosilación no es exactamente igual al de las células de los mamíferos.

No menos importante que el inconveniente anterior es el hecho de que en la producción bacteriana de proteínas, éstas no son segregadas al medio de cultivo, lo que dificulta la recuperación de la proteína⁴. Por el contrario, las células eucariotas, son capaces de secretar a través de determinados procesos las proteínas producidas.

Conviene no confundir el término biofármaco con el de bioterapia, aunque en muchas ocasiones ambos se manejen conjuntamente. La **bioterapia**, conocida también como inmunoterapia, terapia biológica o terapia modificadora de la respuesta biológica, es una forma de tratamiento que utiliza el propio sistema inmunológico del organismo, ya sea directa o indirectamente, como estrategia general. Por consiguiente, ni toda la bioterapia se realiza mediante biofármacos – recuérdese que *biofármaco* es cualquier agente terapéutico obtenido mediante métodos biotecnológicos – ni todos los biofármacos se utilizan en bioterapia, como iremos viendo a lo largo de este informe.

Las principales diferencias de los biofármacos con relación a los producidos mediante síntesis química consisten en el mayor tamaño molecular y en la complejidad de su estructura molecular. Por su naturaleza, presentan una biodisponibilidad oral escasa, no superando el 1% la mayor parte de las veces. Esto es debido principalmente por la gran

³ **Köhler G, Milstein C.** Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; **256 (5517)**: 495-7.

⁴ En las bacterias modificadas genéticamente para producir proteínas determinadas en grandes cantidades, éstas se acumulan en el interior de la bacteria, llegando a formar agregados densos o cuerpos de inclusión que obligan a un complejo proceso de solubilización para lograr, finalmente, disponer de la proteína funcionalmente útil.

actividad enzimática que existe en el tubo digestivo, donde se produce un elevado metabolismo de péptidos y proteínas, y por otro lado, por la función barrera frente a la absorción de estas moléculas en la pared intestinal. Asimismo, la distribución tisular es compleja, estando expuestas continuamente a la degradación por la acción de las enzimas proteolíticas presentes en la sangre; en general, la semivida de eliminación suele ser pequeña, motivo por el cual la estructura proteica de algunos biofármacos se une a polímeros (polietilenglicol- PEG, por ejemplo) para evitar una rápida excreción renal. Por otro lado, muchos biofármacos son capaces de provocar la generación de anticuerpos neutralizantes, lo que podría reducir o incluso anular sus efectos sobre sus dianas farmacológicas.

La importancia de los medicamentos biotecnológicos no es sólo de carácter sanitario. También en términos económicos estos medicamentos suponen una partida extraordinariamente importante, especialmente si se considera que la mayoría de estos productos forman parte de la prestación farmacéutica de los sistemas públicos de salud en la Unión Europea. En este sentido, en el año 2010 la facturación a nivel mundial de medicamentos biotecnológicos alcanzó los 60.000 millones de euros. En España, cerca del 45% del gasto hospitalario en medicamentos corresponde a biotecnológicos.

En la Unión Europea ya han aparecido las primeras copias de medicamentos biotecnológicos, conocidas como **biosimilares**⁵. Estos son producidos por un fabricante diferente del original, utilizando nuevas líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos. Por ese motivo, no debe confundirse a los *biosimilares* con *medicamentos biológicos genéricos*, ya que para su autorización necesitan datos originales de ensayos clínicos de eficacia y de seguridad, además de una certificación de bioequivalencia que demuestre su “similaridad”.

Un medicamento genérico contiene la misma molécula de síntesis que el medicamento original, mientras que un biosimilar es una nueva clase de medicamento, que nace de una nueva línea celular diferente de la del biotecnológico de referencia. El propio proceso de producción que tiene un medicamento biotecnológico, condicionado por multitud de factores imposibles de reproducir con exactitud al unísono, hace que puedan darse determinadas diferencias en el producto final que ocasionen ciertas características específicas a nivel de la actividad del medicamento o incluso, y lo más importante, la aparición de determinados efectos adversos por la inmunogenicidad que pueden desarrollar. Por ejemplo, la glucosilación de epoetinas (eritropoyetinas) biosimilares es distinta para cada caso, y ello puede motivar, entre otras cosas, que el fármaco glucosilado muestre diferencias de hasta un 20% en la actividad con respecto al original. Esto es así porque la glucosilación determina la actividad biológica de las proteínas y, en cuanto dos epoetinas biosimilares tengan perfiles de glucosilación ligeramente distintos, los efectos del producto original poco tendrán que ver con los del producto biosimilar.

⁵ Cuéllar S, Blanes A. Medicamentos biotecnológicos. Bioequivalencia. Bioterapia. En: “*Biotecnología y biofármacos*”, módulo 2. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010; pp. 93-110.

El mercado biofarmacéutico en España

La mayor parte de los biofármacos actualmente disponibles en clínica se pueden incluir en alguno de los siguientes grupos:

- a) anticuerpos monoclonales;
- b) citocinas;
- c) factores de crecimiento;
- d) factores hematopoyéticos;
- e) proteínas y péptidos;
- f) vacunas biotecnológicas.

Al día 28 de febrero de 2011, estaban comercializados en España 85 principios activos farmacológicos de origen recombinante, totalizando 104 medicamentos y 313 formatos. Su PVP oscila entre extremos notablemente amplios, yendo desde 8,27 € (Engerix B®, vacuna frente al virus de la hepatitis B) hasta 14.387,07 € (Atryn®, antitrombina alfa), con un valor mediano de PVP de 316,07 €. A título meramente orientativo, la tercera parte de los formatos (104) tiene un PVP inferior a 200 € y tan solo 52 (17%) tiene un PVP superior a 1.000 € (Tabla 1).

Tabla 1. Biofármacos en España, por grupos terapéuticos

Grupo Terapéutico	Principios activos	Formatos comerciales	PVP € (mediana)	PVP € (menor)	PVP € (mayor)
A10A: Insulinas y análogos	9	29	45,63	14,94	78,52
A16AB: Enzimas	8	10	1.613,60	580,85	3.563,40
B01: Antitrombóticos	9	13	548,82	48,32	14.382,07
B02: Antihemorrágicos	4	25	738,86	210,46	3.026,98
B03: Antianémicos	6	90	273,69	44,66	1.145,75
G03G: Gonadotropinas	4	16	273,79	38,11	780,22
H01: Hormonas hipotalámicas e hipofisarias	3	36	322,85	49,44	4.100,42
H05: Homeostasis del calcio	2	2	400,79	396,19	405,38
J06: Inmunoglobulinas	1	2	766,02	590,27	941,72
J07: Vacunas	3	13	40,38	8,27	948,77
L01: Citostáticos	6	10	784,34	247,74	1.722,15
L03: Inmunoestimulantes	12	41	312,72	71,25	9.543,36
L04: Inmunosupresores	13	19	1.043,26	192,93	11.489,15
M05BC: Proteínas morfogénicas	2	2	3.407,37	2.809,99	4.004,74
R03: Antiasmáticos	1	3	436,99	239,77	436,99
S01: Oftalmológicos	1	1	1.048,68	1.048,68	1.048,68
V10: Radiofármacos	1	1	10.339,78	10.339,78	10.339,78
TOTAL	85	313	316,07	8,27	14.387,07

En cuanto a las condiciones de dispensación, la mayoría de los biofármacos en España han sido calificados como medicamentos hospitalarios (H). En muchos casos, tal condición viene determinada por la necesidad de realizar una estrecha monitorización en los pacientes durante o tras la administración; en otros casos tal justificación resulta cuestionable, habida cuenta de que algunos de estos medicamentos están específicamente acondicionados para la autoadministración por el paciente.

Sea como fuere, solo escapan a la calificación de medicamentos hospitalarios 93 formatos de 40 medicamentos, que corresponden a un total de 31 principios activos biotecnológicos. Se trata fundamentalmente de desirudina, gonadotropinas, pegvisomant, interferones alfa y gamma, certolizumab, etanercept, ustekinumab y omalizumab (diagnóstico hospitalario – DH – con visado de inspección), y de insulinas, hormona paratoridea y derivados, y vacunas (R, receta médica).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son inmunoglobulinas que constituyen las moléculas efectoras de la rama humoral del sistema inmunitario adaptativo. Representan la parte específica del *complejo receptor de células B* (BCR, *B cell receptor*) que reconoce al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, y son a la vez secretados por las células plasmáticas procedentes de la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B⁶.

Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, el uso de anticuerpos en diagnóstico y/o terapia se centraba únicamente en la utilización de antisueros o sueros inmunitarios convencionales obtenidos a partir de distintas especies animales, tras ser inmunizados con antígenos de distinta naturaleza: proteínas, células, agentes patógenos, toxinas, etc. Como consecuencia de esto, el antisuero así obtenido contenía una mezcla de anticuerpos procedentes de la activación de distintos clones de linfocitos B; de ahí que se denominasen *anticuerpos policlonales*, capaces de reconocer al antígeno, pero con distinta especificidad y afinidad cada uno de ellos.

El desarrollo de la biotecnología permitió la producción de anticuerpos monoclonales y, con ello, la disponibilidad de moléculas biológicas homogéneas, específicas de epitopos individuales y en grandes cantidades. Sin embargo, el uso clínico de los primeros anticuerpos monoclonales, mayoritariamente de origen **murino** (ratones) presentaba las importantes limitaciones de un ineficiente reclutamiento de funciones efectoras y problemas inmunológicos, además de las ya comentadas para todos los biofármacos. En este sentido, los anticuerpos de origen murino son capaces de desencadenar respuestas de anticuerpos humanos anti-Ig murinas (HAMA, *human anti-murine antibodies*), provocando en unos casos la pérdida de eficacia y en otros una reacción inmunitaria generalizada potencialmente grave.

⁶ Sanz L, Alvarez-Vallina L. Anticuerpos monoclonales. En: “*Biotecnología y biofármacos*”, módulo 1. Plan Nacional de Formación Continua. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010; pp. 143-72.

La investigación en respuesta a estos problemas ha conducido al desarrollo de dos nuevos tipos de anticuerpos monoclonales: los *anticuerpos recombinantes* y los *fragmentos de anticuerpos* (FAc). Para entender estos, es preciso conocer la estructura básica de un anticuerpo. Este tiene una estructura proteica formada, básicamente, por dos cadenas peptídicas grandes o *pesadas* (H, *heavy*) unidas entre sí por puentes disulfuro, y otras dos cadenas más pequeñas o *ligeras* (L, *light*), igualmente idénticas entre sí, que se unen individualmente a cada una de las cadenas H.

Aproximadamente, los primeros cien aminoácidos de la secuencia de cada cadena son distintos (de ahí el nombre de *variable* o V para esta región), mientras el resto de la cadena es idéntica en cada anticuerpo de una determinada clase (de ahí que reciba el nombre de *región constante* o C). De igual manera que la región V determina su “especificidad”, la región C determina la “clase” del anticuerpo, y en ella residen las llamadas “propiedades efectoras”. En un **anticuerpo quimérico**⁷ las regiones V provienen de una inmunoglobulina de origen murino, mientras que las regiones constantes tienen origen humano. Este proceso de *quimerización* busca reducir la inmunogenicidad y potenciar las funciones efectoras del anticuerpo murino, pero manteniendo su especificidad y su afinidad. Aunque estos objetivos se alcanzan en alguna medida, la inmunogenicidad no desaparece completamente y los anticuerpos quiméricos son susceptibles de inducir respuestas de anticuerpos anti-inmunoglobulinas quiméricas (HACA, *human anti-chimeric antibodies*), debido al reconocimiento de epítopos situados en los dominios V murinos; por ello, se desarrollaron los **anticuerpos humanizados** o *human-like*. Esta tecnología consiste en el trasplante de las regiones hipervariables del anticuerpo murino entre las regiones de entramado de un dominio V humano, generando un dominio V híbrido ratón-humano y transfiriendo una especificidad de reconocimiento determinada, a una molécula completamente humana en el resto de su secuencia.

Aunque los anticuerpos humanizados son claramente preferibles, no siempre es posible obtenerlos ya que el proceso de humanización es muy complejo y laborioso, mientras que la *quimerización* es un procedimiento relativamente rápido y simple. Por otro lado, no siempre se consigue eliminar por completo de la inmunogenicidad en los anticuerpos humanizados. Con todo, la mayoría de los anticuerpos monoclonales que se están comercializando actualmente son humanos o humanizados.

Además de los anticuerpos propiamente dichos, se utilizan en clínica algunos derivados para finalidades concretas, considerando la diana farmacológica hacia la que están destinados. Este es el caso de los *fragmentos de anticuerpo* (Fab, *fragment antigen-binding*), producidos a partir de moléculas completas de anticuerpo a las que se somete a determinados procesos químicos que eliminan selectivamente determinadas fracciones proteicas, dando lugar a moléculas más ligeras, menos inmunogénicas, más solubles, etc. Asimismo, también se recurre a las *proteínas de fusión*, resultado de combinar partes de anticuerpos con fracciones peptídicas de determinados receptores biológicos o de sus correspondientes ligandos.

⁷ Este término alude a **Quimera**, el monstruo mitológico que tenía tres cabezas: una de león, una de cabra y una de dragón, que salía de su cola.

En España hay comercializados actualmente (febrero 2011) 23 anticuerpos monoclonales, mayoritariamente indicados en cuadros de artritis reumatoide y en diversas neoplasias.

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales comercializados en España⁸.

Fármaco	Tipo	Medicamento®	Año ⁹	Indicaciones autorizadas
Abatacept	Proteína de fusión	Orencia	2007	Artritis reumatoide
Abciximab	Fragmento	Reopro	1995	Angina inestable Cardiopatía isquémica
Adalimumab	Humano	Humira	2003	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn Espondilitis anquilosante Psoriasis
Alemtuzumab	Humano	Mabcampath	2001	Leucemia linfóide crónica
Basiliximab	Quimérico	Simulect	1999	Prevención del rechazo en trasplante de órganos
Bevacizumab	Fragmento	Avastin	2005	Cáncer de colon/recto Cáncer de mama Cáncer de pulmón Cáncer de riñón
Canakinumab	Humano	Ilaris	2009	Síndromes periódicos asociados a criopirina
Certolizumab pegol	Fragmento	Cimzia	2009	Artritis reumatoide
Cetuximab	Quimérico	Erbitux	2007	Cáncer de colon Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
Eculizumab	Humano	Soliris	2007	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Etanercept	Proteína de fusión	Enbrel	2002	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Psoriasis
Golimumab	Humano	Simponi	2009	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante
Ibritumomab	Murino	Zevalin	2004	Linfoma no hodgkiniano
Infliximab	Quimérico	Remicade	1999	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Espondilitis anquilosante

⁸ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS. Base de datos del conocimiento sanitario (actualizado a 28 de febrero de 2011).

⁹ Año de introducción en el mercado farmacéutico español.

Natalizumab	Humano	Tysabri	2006	Psoriasis
Omalizumab	Humano	Xolair	2005	Esclerosis múltiple
Palivizumab	Humano	Synagis	2000	Asma
Panitumumab	Humano	Vectibix	2007	Virus sincitial respiratorio
Ranibizumab	Humano	Lucentis	2007	Cáncer de colon/recto
				Degeneración macular asociada a la edad
				Edema macular
Rituximab	Quimérico	Mabthera	1998	Artritis reumatoide
				Leucemia linfocítica crónica
				Linfoma no hodgkiniano
Tocilizumab	Humano	RoActemra	2009	Artritis reumatoide
Trastuzumab	Humano	Herceptin	2000	Cáncer de estómago
				Cáncer de mama
Ustekinumab	Humano	Stelara	2009	Psoriasis

Citocinas

Conceptualmente, una *citocina* es cualquier producto elaborado por células que es capaz de condicionar la respuesta de la propia célula o de otras diferentes¹⁰. En general, se trata de péptidos de entre 100 y 200 aminoácidos, con pesos moleculares que raramente exceden los 30 kDa (30.000), y muchos de ellos están ligados a cadenas glucídicas con el fin de incrementar su estabilidad y solubilidad en el medio extracelular. Su expresión esta estrictamente regulada y, en general, solo se producen o liberan al espacio extracelular cuando existe un proceso de activación celular y en casos excepcionales pueden acumularse en el interior de la célula, y no es infrecuente que puedan quedar ancladas a la membrana o en la matriz extracelular.

Las citocinas son ejemplos característicos de sustancias producidas *ad hoc* por las células; es decir, para actuar puntualmente en respuesta a situaciones específicas y sin que se requiera la síntesis de grandes cantidades. Por ello, se trata de moléculas con una elevada actividad biológica – ejercen efectos incluso con concentraciones del orden de picogramos o, lo que es lo mismo, una billonesima de gramo, 10^{-12} g – pero con una duración de efectos muy breve, debido a que son muy inestables, siendo rápidamente degradadas por diversos tipos de enzimas, fundamentalmente *proteasas*.

Además, las citocinas presentan otras dos características esenciales, que son complementarias. La primera es el **pleiotropismo**, es decir, la capacidad por la que una misma citocina puede producir diferentes efectos biológicos al actuar sobre distintas células. Su característica complementaria es la **redundancia**, mediante la que diversas citocinas pueden ser capaces de producir efectos similares o, más frecuentemente, contribuir entre varias al desarrollo de una misma función celular. Como consecuencia de estas características, algunas citocinas pueden ser reemplazadas fisiológicamente por otras, total o parcialmente.

¹⁰ Cuéllar S. Citocinas y proteínas de interés terapéutico. En: “*Biotecnología y biofármacos*”, módulo 1. Plan Nacional de Formación Continua. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010; pp. 173-210.

Con estas condiciones, las citocinas se han convertido en un referente farmacológico de primer orden, con las modificaciones necesarias para facilitar su manejo clínico, en especial en lo que se refiere a una mayor duración y predictibilidad de su acción.

Las citocinas ejercen sus funciones reguladoras uniéndose a receptores específicos - que, no obstante, pueden estar presentes en diversos tipos de células - presentes en la superficie de la célula diana, provocando generalmente un proceso de fosforilación de determinadas proteínas celulares, entre las que pueden estar las del propio receptor. Este proceso conduce a la activación de una serie de **factores de transcripción**, determinantes para la transcripción de genes concretos en productos que son, en último término, los que van a ejercer el efecto biológico correspondiente. Complementariamente a los mecanismos de señalización específicos de cada familia de receptores, las citocinas pueden activar mecanismos comunes a las distintas familias e incluso a otros sistemas de receptores.

Además de existir como proteínas de membrana, muchos receptores de citocinas son sintetizados como proteínas solubles. Los receptores solubles pueden ejercer varios efectos biológicos, siendo el más común el de servir como antagonistas de su propio receptor equivalente en la membrana, compitiendo por la unión con la citocina para impedir la señalización al interior de la célula.

Las citocinas que afectan al crecimiento y a la diferenciación de células hematopoyéticas son glucoproteínas que estimulan la proliferación y diferenciación de una o más líneas celulares hematológicas maduras a partir de células madre hematopoyéticas, en el estroma de la médula ósea o por linfocitos maduros activados.

Los llamados **factores estimuladores de la formación de colonias** (CSF, *Colony-Stimulating Factors*) son un conjunto de citocinas con capacidad para estimular la formación de colonias celulares específicas en los cultivos de médula ósea. Entre ellas hay varias que han sido incorporadas al mercado farmacéutico español, bajo formas recombinantes. Aunque el término es genérico para cualquier célula hematopoyética, en la práctica se utiliza más habitualmente para designar a un conjunto de factores con capacidad para estimular la formación de determinadas poblaciones de leucocitos. El primer agente de este grupo utilizado con fines farmacológicos fue el filgrastim, una forma recombinante del *factor estimulante de colonias de granulocitos* (G-CSF) humano, que regula la proliferación, la diferenciación, la producción y la liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea.

Por su parte, la **eritropoyetina** o epoetina (esta última es la denominación común internacional de la eritropoyetina de origen recombinante) es el factor estimulante de la diferenciación y maduración de precursores de eritrocitos. Se produce fundamentalmente en las células intersticiales peritubulares del riñón, y su síntesis está regulada esencialmente por el nivel de oxigenación celular. Debido a este mecanismo regulador, los niveles plasmáticos de eritropoyetina natural (que usualmente se mantiene en valores constantes) están aumentados cuando hay déficit de eritrocitos. Por esta razón la administración de eritropoyetina exógena no es efectiva para corregir los tipos más comunes de anemia (ferropénica, megaloblástica, etc.).

Es importante no olvidar que los receptores biológicos de la eritropoyetina pueden expresarse también sobre la superficie de diversas células tumorales y ello, junto con el riesgo de trombosis, ha cuestionado su utilización en pacientes con cáncer. De hecho, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota¹¹ en la que indicaba, entre otras cosas, lo siguiente: *“Debido a que el uso de epoetinas en pacientes con cáncer se ha asociado a progresión de la enfermedad y acortamiento de la supervivencia, las transfusiones sanguíneas deben ser la opción preferente para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer en pacientes en tratamiento con quimioterapia y con un buen pronóstico de la enfermedad. Deberá considerarse en primer lugar el uso de epoetinas solo en aquellos casos en los que los beneficios, en términos de calidad de vida del paciente, superan el posible riesgo de progresión de la enfermedad”*.

Otras citocinas que afectan al crecimiento y a la diferenciación de células hematopoyéticas son las **interleucinas** (IL), un grupo de sustancias que son expresadas de forma natural por leucocitos y que tienen como principal misión la intercomunicación química entre diferentes subpoblaciones de leucocitos, formando parte esencial de la respuesta del sistema inmunitario. Muchas de ellas tienen efectos directos o indirectos sobre el crecimiento y/o la diferenciación celular hematopoyética; y aunque varias están siendo objeto de investigación con fines farmacológicos, la única disponible comercialmente en España es la aldesleucina, una forma recombinante de interleucina 2 (IL-2).

Anakinra está farmacológicamente relacionada con las interleucinas, dado que se trata de una forma recombinante del antagonista del receptor humano para la interleucina 1 (IL-1) y, en consecuencia, se comporta como un antagonista suyo. Anakinra tiene utilidad terapéutica en pacientes afectados de artritis reumatoide, dado que la IL-1 parece tener un papel relevante en la inflamación a nivel sinovial, facilitando la proliferación de los sinoviocitos y, en definitiva, el desarrollo del *pannus*, que es el principal determinante patogénico de la destrucción ósea y del cartílago en el área articular.

Existe un conjunto de citocinas que se caracterizan por ser producidas de forma inmediata tras el contacto de las células responsables – fundamentalmente monocitos y macrófagos activados, aunque a veces también pueden ser producidas por linfocitos activados y otras células no pertenecientes al sistema inmunitario, como células endoteliales y fibroblastos – de las respuestas inmunitarias innatas con un agente extraño. Las citocinas de este grupo que mayor interés terapéutico han demostrado son los interferones de tipo I (IFN-1) y el factor de necrosis tumoral (TFN).

Los **interferones** fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio con fines terapéuticos, como modificadores de la respuesta biológica. Inicialmente se les asoció a respuestas celulares frente a infecciones virales, descubriéndose posteriormente que además ejercían efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo células cancerosas, y desarrollaban efectos moduladores sobre el sistema inmunitario, estimulando las células asesinas naturales (*Natural Killers*), los linfocitos T y los macrófagos.

¹¹ **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa 2008/10: Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. 26 de junio de 2008.

Se clasificaron en dos grupos. Los interferones de tipo I, que incluyen el alfa y el beta, con efectos antivirales y antiproliferativos, mientras que el tipo II está formado únicamente por el gamma, con propiedades fundamentalmente inmunomoduladoras.

Los interferones interactúan 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 treinta 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 inhibitoras 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 ARN. Las proteínas inducidas por los interferones unas veces destruyen la cadena de nucleótidos, otras veces bloquean la transcripción del mensaje genético. Como consecuencia, los virus ARN son en general más sensibles a la acción de los interferones que los virus ADN.
- **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 las enzimas productoras, o bien por inducir la producción de las 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 de tipo II (γ) son más potentes en este aspecto. Es importante la inducción de síntesis de proteínas que intervienen en las reacciones antígeno-anticuerpo mediadas por linfocitos T, pero podemos incluir aquí una gran variedad de acciones que son típicas de citocinas: activación de los macrófagos, estímulo de la fagocitosis, de la quimiotaxis de neutrófilos, etc.
- **Acción citotóxica.** Probablemente involucra la síntesis de sustancias capaces de producir la lisis de la célula.

El término **Factor de necrosis tumoral** (TNF) hace referencia a la capacidad que tiene esta citocina para provocar necrosis en algunos tumores, aunque posteriormente se ha comprobado que participa en otros muchos procesos biológicos, especialmente relacionados con las respuestas inmunitarias. Se conocen dos formas de TNF estrechamente relacionadas: el TNF- α y el TNF- β . El TNF- α es producido fundamentalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a antígenos bacterianos, siendo el principal responsable del shock séptico asociado a bacteriemias. También puede ser producido por linfocitos T y B, NK, fibroblastos y mastocitos. Por su parte el TNF- β o *linfotóxina* es producido exclusivamente por linfocitos T activados, pero se une a los mismos receptores que el TNF- α e induce funciones similares. El TNF- α es el único que ha sido utilizado por el momento con fines terapéuticos, bajo su forma recombinante como

tasonermina, indicado en asociación con melfalán como coadyuvante en la cirugía para la extirpación posterior del tumor, con el fin de evitar o retrasar la amputación o como medida paliativa, en caso de sarcoma de tejidos blandos inextirpable de las extremidades, utilizado en asociación con melfalán por perfusión regional arterial (ILP) con hipertermia moderada.

Tabla 3. Citocinas comercializadas en España como medicamentos

Fármaco	Tipo	Medicamento®	Año	Indicaciones autorizadas
Aldesleucina (IL-2)	Interleucina	Proleukin	1990	Carcinoma de células renales metastásico
Anakinra	Interleucina (antagonista)	Kineret	2002	Artritis reumatoide
Darbepoetina alfa	CSF Eritrocitos	Aranest	2001	Anemia asociada a: - Insuficiencia renal - Tumores no mieloides
Epoetina alfa	CSF Eritrocitos	Binocrit Epopen Eprex	1990	Anemia asociada a: - Insuficiencia renal - Tumores no mieloides - Cirugía mayor ortopédica - Donación autóloga de sangre
Epoetina beta	CSF Eritrocitos	Neorecormon	1999	Anemia asociada a: - Insuficiencia renal - Tumores no mieloides - Niños prematuros - Donación autóloga de sangre
Epoetina beta pegilada	CSF Eritrocitos	Mircera	2007	Anemia asociada a insuficiencia renal
Epoetina theta	CSF Eritrocitos	Eporatio	2010	Anemia asociada a: - Insuficiencia renal - Tumores no mieloides
Epoetina zeta	CSF Eritrocitos	Retacrit	2008	Anemia asociada a: - Insuficiencia renal - Tumores no mieloides - Donación autóloga de sangre
Filgrastim	CSF Neutrófilos	Neupogen	1991	Neutropenia Movilización de células progenitoras de sangre periférica

Interferón alfa 2A	Interferón	Roferon	198 9	Cáncer renal Leucemia mieloide crónica Linfoma cutáneo de células T Linfomas no hodgkinianos Melanoma Sarcoma de Kaposi Tricoleucemia
Interferón alfa 2B	Interferón	IntronA	198 8	Hepatitis B Hepatitis C Leucemia mieloide crónica Linfomas no hodgkinianos Melanoma Mieloma múltiple Sarcoma de Kaposi Tricoleucemia Tumor carnoide
Interferón 1A	beta Interferón	Avonex Rebif	199 7	Esclerosis múltiple
Interferón 1B	beta Interferón	Betaferon	199 6	Esclerosis múltiple
Interferón gamma 1B	Interferón	Imukin	199 4	Granulomatosis crónica
Lenograstim	CSF Neutrófilos	Granocyte	199 7	Neutropenia Movilización de células progenitoras de sangre periférica
Pegfilgrastim ¹²	CSF Neutrófilos	Neulasta	200 2	Neutropenia
Peginterferon alfa 2A	Interferón	Pegasys	200 2	Hepatitis B Hepatitis C
Peginterferon alfa 2B	Interferón	Pegintron	200 1	Hepatitis C
Tasonermina (TNF α)	Factor de Necrosis Tumoral	Beromun	199 9	Sarcoma de tejidos blandos

Enzimas

Las enzimas empleadas en **terapias de restauración** forman un conjunto, cada vez más amplio, de medicamentos que permiten el tratamiento de los cuadros de deficiencia congénita o adquirida de determinadas enzimas implicadas en pasos metabólicos específicos. Dicha deficiencia suele traducirse en la acumulación de productos que acaban provocando daños tisulares y orgánicos graves y, frecuentemente, irreversibles. Buena parte

¹² El prefijo “peg” indica la conjugación covalente de la citocina con una molécula de polietilenglicol (PEG), a fin de alargar su semivida eliminación.

de las enfermedades para las que se emplean dichos productos son enfermedades monogénicas, debidas al incorrecto funcionamiento o a la ausencia de un único gen que controla la producción, la liberación o la actividad de una determinada enzima.

Otro importante grupo de enzimas recombinantes utilizadas en terapéutica son las **enzimas antitrombóticas**, sustancias que tienen por misión estimular el sistema fibrinolítico endógeno, de forma que sea éste el que disuelva el trombo formado. Un concepto importante es la *tromboespecificidad*, ya que algunos agentes estimulan todo el sistema fibrinolítico del organismo (*agentes tromboinespecíficos*), por lo que destruyen la fibrina, pero también originan un estado de hiperfibrinólisis generalizada, lo cual es un factor predisponente para fenómenos hemorrágicos; mientras que otros agentes estimulan solo la fibrinólisis allí donde existe fibrina, es decir, un trombo ya formado (*agentes tromboespecíficos*), respetando la fibrinólisis sistémica. Atendiendo a este concepto de especificidad, los agentes trombolíticos puede ser clasificados en cuatro grandes grupos:

- *Agentes inespecíficos o fibrinolíticos*. Estimulan la fibrinólisis allí donde exista plasminógeno. Destacan la *estreptocinasa* (Streptase®), producida por el estreptococo betahemolítico del grupo C y la *urocinasa* (Urokinase Vedim®), una *serina proteasa* de origen humano, extraída de la orina humana.
- *Agentes específicos o trombolíticos*. Activan principalmente la fibrinólisis allí donde hay fibrina, es decir, en un trombo y no en la circulación sistémica. Destacan el *activador tisular del plasminógeno* (*alteplasa* es la forma recombinante) y sus variantes (*reteplasa*, *tenecteplasa*).
- *Inhibidores directos de la trombina*. Los derivados de origen recombinante de la *hirudina*, el anticoagulante producido por las sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*) producen un potente efecto anticoagulante, consecuencia del bloqueo de la actividad trombogénica de la trombina, mediante la formación de un complejo equimolecular con esta última, de carácter no covalente. Esto conduce a una inhibición directa de todas las acciones de la trombina, tanto de la libre como de la ligada a los coágulos, lo cual la diferencia de la heparina. Las hirudinas recombinantes no requieren para su actuación la participación de factores endógenos y actúan de forma independiente de la *antitrombina III* y del *cofactor II* de la heparina. Todo ello se traduce en un efecto sobre la coagulación más estable que el conseguido con heparina. Por el momento, se han registrado en España *bivalirudina*, *desirudina* y *lepirudina*.
- *Otras enzimas antitrombóticas*. Los trastornos del sistema de las proteínas C y S son responsables ciertos estados de *hipercoagulabilidad*. Existe un *preparado de proteína C humana* de origen extractivo (Ceprotin®), procedente de plasma humano, mientras que la *drotrecogina alfa activada* es una versión recombinante de la proteína C humana activada.

Dentro del grupo de las **enzimas antifibrinolíticas** encontramos a la *alfa-1 antitripsina* de origen extractivo (Prolastina®, Trypsone®), un componente normal de la sangre humana, cuya función consiste en inhibir la actividad enzimática de la *elastasa* de los neutrófilos. Se utiliza en pacientes con déficit congénito o adquirido del enzima. Por su parte, la *antitrombina alfa* es una forma recombinante de antitrombina, que actúa inactivando determinados factores de coagulación con función enzimática de tipo *serinproteasa*.

Una de las áreas donde más tempranamente se aplicó la síntesis mediante tecnología de ADN recombinante de estructuras proteicas complejas fue la producción de **factores de la coagulación sanguínea**. A pesar de ello, todavía existen productos con factores de coagulación de origen extractivo: *factor VIII* (Beriate®, Fanhdi®, Octanate®), *factor IX* (BerininP®, Factor IX Grifols®, Immune Stim Plus®, Mononine®, Nanotiv®), *complejo factor Von Willebrand/factor VIII* (HaemateP®) y *protrombina* (Prothromplex Immuno Tim 4®).

Las formas recombinantes de factores de coagulación no presentan ventajas adicionales, salvo la disponibilidad y la reducción del riesgo de contaminación biológica. Están comercializadas en España el *eptacog alfa activado* o factor VIIa, el *octocog alfa* y el *morocotocog alfa*, factores VIII, y el *nonacog alfa*, o factor IX.

Tabla 4. Enzimas recombinantes comercializadas en España como medicamentos

Fármaco	Tipo de terapia	Medicamento®	Año	Indicaciones autorizadas
Agalsidasa alfa	Restauración	Replagal	2002	Enfermedad de Fabry (deficiencia de galactosidasa A)
Agalsidasa beta	Restauración	Fabrazyme	2001	Enfermedad de Fabry (deficiencia de galactosidasa A)
Alglucosidasa alfa	Restauración	Myozyme	2006	Enfermedad de Pompe (deficiencia de alfa glucosidasa ácida)
Alteplasa	Antitrombótica	Actilyse	1989	Infarto agudo de miocardio Embolia pulmonar Ictus isquémico agudo
Antitrombina alfa	Antifibrinolítica	Atryn	2007	Deficiencia de antitrombina III
Bivalirudina	Antitrombótica	Angiox	2005	Infarto agudo de miocardio Angina inestable Intervención coronaria percutánea
Desirudina	Antitrombótica	Revasc	1999	Trombosis venosa profunda (prevención)
Drotrecogina alfa activada	Antitrombótica	Xigris	2002	Sepsis con insuficiencia multiorgánica
Eptacog alfa activado	Factor de coagulación	Novoseven	2008	Deficiencia de Factor VII
Galsulfasa	Restauración	Naglazyme	2006	Enfermedad de Maroteaux-Lamy: mucopolisacarodosis de tipo 6 (MPS 6; deficiencia de N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa)
Idursulfasa	Restauración	Elaprase	2007	Enfermedad de Hunter: mucopolisacarodosis de tipo 2 (MPS 2; deficiencia de alfa-l-iduronidasa)
Imiglucerasa	Restauración	Cerezyme	1998	Enfermedad de Gaucher (deficiencia de beta glucocerebrosidasa)

Laronidasa	Restauración	Aldurazyme	200 3	Mucopolisacarodosis de tipo 1 (MPS 1; deficiencia de alfa-l-iduronidasa)
Lepirudina	Antitrombótica	Refludin	199 9	Trombopenia Tromboembolismo
Moroctocog alfa	Factor de coagulación	Refacto	199 9	Deficiencia de Factor VIII
Nonacog alfa	Factor de coagulación	Benefix	200 7	Deficiencia de Factor IX
Octocog alfa	Factor de coagulación	Advate Helixate Kogenate	200 0	Deficiencia de Factor VIII
Reteplasa	Antitrombótica	Rapilysin	199 7	Infarto agudo de miocardio
Tenecteplasa	Antitrombótica	Metalyse	200 1	Infarto agudo de miocardio
Velaglucerasa	Restauración	Vpriv	201 1	Enfermedad de Gaucher (deficiencia de beta glucocerebrosidasa)

Proteínas hormonales

Una de las áreas de interés terapéutico que más rápidamente se benefició de la incorporación de medicamentos recombinantes fue el de las proteínas con funciones hormonales. La necesidad de disponer de grandes cantidades de algunas de ellas, en especial de insulina, constituyó un poderoso estímulo para el desarrollo de las correspondientes formas recombinantes y, posteriormente, para las de otras herramientas farmacológicas relacionadas (receptores, antagonistas, fracciones moleculares, etc.).

Así pues, la **insulina** se encuentra entre las primeras proteínas hormonales en ser obtenidas mediante biotecnología, sustituyendo a las formas extractivas a partir de páncreas de animales (bovina y, sobre todo, porcina). Actualmente, todas las insulinas comercializadas tienen un origen biotecnológico, aunque algunas de ellas reciben un tratamiento químico adicional para adaptarlas a determinadas necesidades funcionales (rapidez y duración del efecto hipoglucemiante, especialmente).

La insulina es producida por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Entre sus funciones fundamentales está la regulación del metabolismo de la glucosa, reduciendo los niveles de la glucemia al facilitar la captación periférica de glucosa, en especial por la musculatura esquelética y del tejido adiposo, así como mediante la inhibición de la producción hepática de glucosa. Inhibe, asimismo, la lipólisis en los adipocitos, con un efecto inhibidor de la proteólisis e inductor de la síntesis proteica.

La vía usual de administración de insulinas es la subcutánea (SC); excepcionalmente (como antidiabético) se recurre a la administración intravenosa (IV). El método más corriente de administración SC es mediante jeringuillas especiales graduadas en unidades de insulina. Las bombas de infusión administran de forma continua una dosis basal de insulina vía SC, suplementada por dosis extra antes de las comidas. Las insulinas para administración por

jeringuilla están estandarizadas a la dosis de 100 UI/ml en viales de 10 ml. Los cartuchos para inyectores y bombas de infusión también tienen una concentración de 100 UI/ml, aunque el volumen está ajustado a las características técnicas del aparato de dispensación.

En la última década se han ido incorporando algunas insulinas modificadas en su estructura molecular, con el fin de adelantar al máximo el comienzo de la acción y de emular el perfil cinético de la insulina fisiológica o, por el contrario, producir un efecto mantenido a lo largo de todo el día. La molécula de insulina humana está constituida por dos cadenas peptídicas (A y B), unidas por un puente disulfuro entre los restos de cisteína (CYS) 20 (cadena A) y 19 (cadena B). La cadena A está formada por 21 aminoácidos, siendo la glicina (GLY) el aminoácido N-terminal (1) y la asparagina (ASN) el C-terminal (21). Contiene un puente disulfuro intracatenario entre la cisteína 6 y la 11. La cadena B está formada por treinta aminoácidos, de los que el N-terminal (1) es fenilalanina y el C-terminal (30) es treonina (THR).

La *insulina lispro* contiene en la cadena B un resto de lisina (LYS) en posición 28 en lugar de prolina (PRO), mientras que en 29 tiene prolina en lugar de lisina. En el caso de la *insulina aspart*, contiene en la cadena B un resto de ácido aspártico (ASP) en la posición 28, en lugar de prolina. Igualmente, la *insulina glulisina* presenta modificaciones en la cadena B, en la que se ha sustituido la asparagina (ASN) por lisina (LYS) en la posición 3, y la lisina (LYS) por ácido glutámico (GLU) en la posición 29. Estos tres derivados insulínicos son equipotentes con la insulina humana, pero tienen una menor capacidad para formar agregados moleculares (hexámeros) tras su administración SC, que retrasan (alrededor de 30 minutos) el efecto hipoglucemiante. Por tanto, tienen un inicio de acción hipoglucemiante más rápido que el de la insulina humana normal.

Por su parte, la *insulina glargina* se diferencia de la humana por presentar un resto de glicina (GLY) en la posición 21 (C-terminal) de la cadena A, en lugar de asparagina (ASN). Asimismo, la cadena B sufre una elongación, incorporando dos restos de arginina (ARG) al aminoácido C-terminal, treonina (THR), haciendo que la cadena B pase a tener treinta y dos aminoácidos en lugar de los treinta propios de la insulina humana. En este caso, la principal consecuencia consiste en un desplazamiento del punto isoeléctrico, que se produce a pH 5,4 (ácido) en la insulina humana, haciéndose prácticamente neutro (pH 7) en la glargina. Esto implica, en términos prácticos, que esta última es algo más soluble a pH ligeramente ácido y menos soluble a pH fisiológico, lo que implica un proceso de disolución (y de absorción sistémica) más lento.

La *insulina detemir* se caracteriza por la presencia de un resto de ácido mirístico (un ácido graso saturado, con catorce átomos de carbono) ligado al grupo amino en posición ε de la lisina en posición 29 de la cadena B de la insulina. Por otro lado, carece de la treonina en posición B30. Estas modificaciones moleculares hacen de la insulina detemir una insulina soluble de larga duración, aunque, a diferencia de otras insulinas de larga duración, el “deposición” de la insulina no solo se produce en el punto de inyección (mediante agregación y posterior desagregación paulatina, previa a su absorción por los capilares de la dermis), sino fijándose en elevada proporción y afinidad a la albúmina plasmática, de la que es liberada posteriormente de forma lenta. La menor actividad de la insulina detemir con relación a la humana (cuatro veces inferior), tanto en términos moleculares como clínicos,

es atribuida al resto de ácido mirístico, que parece interferir con la unión al receptor insulínico.

Las **gonadotropinas hipofisarias** son hormonas con estructura glucoproteica, que actúan en la iniciación y regulación de la gametogénesis, regulando la maduración del folículo y la formación del cuerpo lúteo en el ovario y sobre la espermatogénesis y desarrollo del tejido intersticial en el testículo. Estas hormonas han venido siendo utilizadas en terapéutica desde hace décadas, obviamente a partir de preparaciones de origen extractivo humano; este es el caso de la *gonadotropina humana de la menopausia* (HMG Lepori®) y de la *urofolitropina* u Hormona Folículoestimulante (FSH; Bravelle®, Fostipur®), obtenidas a partir de la orina procedente de mujeres menopáusicas. Sin embargo, la mayoría de los preparados actualmente disponibles en España tienen un origen recombinante.

Entre las **hormonas secretadas por el lóbulo anterior de la hipófisis**, la *somatropina* u *Hormona del Crecimiento* (GH, *Growth Hormone*) fue la primera en beneficiarse de las técnicas de ADN recombinante. Es un agente anabólico y anticatabólico, que estimula el crecimiento de los huesos largos e incrementa el número y el tamaño de las células musculares en niños con deficiencia en hormona del crecimiento. Está formada por una única cadena peptídica constituida por 191 aminoácidos y actúa a través de su interacción con receptores específicos situados en diversos tipos celulares, tales como miocitos, hepatocitos, adipocitos, linfocitos y células hematopoyéticas. Muchos de sus efectos son mediados por las *somatomedinas* o factores de crecimiento insulínicos (IGF-1 e IGF-2). En los adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento reduce la masa grasa, incrementa la masa muscular y aumenta la sensación de bienestar. Actualmente, todos los medicamentos comercializados contienen la forma recombinante de la somatropina.

La *mecasermina* es la forma recombinante del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) humano, de origen recombinante, y tiene un notable parecido estructural con la insulina. Es el principal mediador fisiológico de la somatropina sobre el crecimiento en estatura.

Por su parte, el *pegvisomant* es una variante molecular de la somatropina humana, ligada a polietilenglicol (PEG). Actúa como un antagonista de los receptores de la somatropina, lo que interfiere con la señal de transducción intracelular de esta última. Esto conduce a una reducción de la concentración sérica del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1). También las hormonas implicadas en la homeostasis del calcio, como la *hormona paratiroidea* o *parathormona* (PTH), han sido objeto de síntesis biotecnológica. Esta hormona es secretada por las glándulas paratiroides. Se trata de un polipéptido de cadena única constituido por 84 aminoácidos, que en la circulación hepática y renal sufre una fragmentación provocada por *proteasas*, dando lugar a fragmentos que contienen la región aminoterminal (PTH-1-34), la región media (PTH-44-48) y la región carboxiterminal (PTH-53-84). Esta última y la región aminoterminal (1-34) tienen actividad biológica equipolente a nivel renal, mientras que la PTH-1-34 es la única capaz de ejercer acciones biológicas sobre el esqueleto. La hormona paratiroidea y sus fragmentos han demostrado ser potentes estimuladores de la formación y retención óseas, pudiendo incrementar o disminuir la masa ósea según las circunstancias fisiopatológicas de la persona. La *teriparátida* es una forma

recombinante de un fragmento molecular de la parathormona (PTH); concretamente, la aminoterminal (PTH-1-34).

La **proteína osteogénica 1** es uno de los miembros de la superfamilia de proteínas del *factor transformador del crecimiento beta* (TGF- β). Se trata de un numeroso grupo de proteínas (cerca de treinta, agrupadas en subfamilias de isoformas), cuya expresión, secuencia, estructura y función es muy similar en prácticamente toda la escala filogenética, desde los insectos hasta los mamíferos. La proteína osteogénica 1 fue originalmente aislada a partir de huesos humanos, demostrándose su capacidad para inducir la formación de nuevo hueso fisiológicamente normal (no neoplásico). Sus acciones son diversas, aunque pueden sintetizarse en la promoción de la proliferación celular y de la síntesis de colágeno en cultivos celulares enriquecidos con osteoblastos.

La forma recombinante de la proteína osteogénica humana, denominada también como *BMP-7 (bone morphogenetic protein 7)*, es la *eptotermina alfa*, mientras que la *dibotermina alfa* es la forma recombinante de la proteína 2 humana morfogénica – otro de los miembros de la superfamilia TGF- β -. Ambas han sido autorizadas para el tratamiento de fracturas tibiales complejas en adultos.

Tabla 5. Hormonas proteicas recombinantes comercializadas en España como medicamentos

Fármaco	Tipo hormonal	Medicamento®	Año	Indicaciones autorizadas
Coriogonadotropina alfa	Gonadotropina	Ovitrelle	2003	Inducción de la ovulación
Dibotermina alfa	Osteogénesis	InductOs	2003	Fracturas óseas complejas
Eptotermina alfa	Osteogénesis	Osigraft	2002	Fracturas óseas complejas
Folitropina alfa	Gonadotropina	Gonal F	2001	Inducción de la ovulación
Folitropina beta	Gonadotropina	Puregon	1999	Oligospermia Inducción de la ovulación
Hormona paratifoidea	Metabolismo del calcio	Preotact	2006	Osteoporosis
Insulina (soluble o regular)	Insulina	Actrapid Humulina regular	1984	Diabetes I y II
Insulina aspart	Insulina	Novorapid	2001	Diabetes I y II
Insulina aspart protamina	Insulina	Novomix	2001	Diabetes I y II
Insulina detemir	Insulina	Levemir	2004	Diabetes I y II

Insulina glargina	Insulina	Lantus	200 2	Diabetes I y II
Insulina glulisina	Insulina	Apidra	200 6	Diabetes I y II
Insulina lispro	Insulina	Humalog	200 1	Diabetes I y II
Insulina lispro protamina	Insulina	Humalog Basal	200 8	Diabetes I y II
Insulina protamina (isofánica)	Insulina	Humalog Mix		
		Humulina	199	Diabetes I y II
		Insulatard	8	
		Mixtar		
Lutropina alfa	Gonadotropina	Luveris	200	Maduración folicular
		Pergoveris	1	
Mecasermina	Hormona crecimiento	Increlex	200 7	Deficiencia de factor insulínico
Pegvisomant	Hormona crecimiento	Somavert	200 3	Acromegalia
Somatropina	Hormona crecimiento	Genotonorm	199	Trastornos del crecimiento asociados a deficiencia de GH
		Humatrope	2	
		Norditropin		
		Nutropin		
		Omnitrope		
		Saizen		
		Zomacton		
Teriparatida	Metabolismo del calcio	Forsteo	200 3	Osteoporosis

Vacunas

Considerando el ya relativamente amplio conjunto de agentes farmacológicos de origen biotecnológico, podría pensarse que el número de vacunas obtenidas mediante esta tecnología y ya comercializadas debería ser amplio; sin embargo, no es así. Bien porque la obtención de vacunas por otras metodologías biológicas (reagrupamiento de genes o *reasortantes*, vacunas *conjugadas*, etc.) permite dar respuesta cumplida a buena parte de las necesidades, bien porque el desarrollo de la biotecnología en este campo específico ha resultado más complejo de lo que se suponía o bien por otros diversos motivos, en realidad solo una pequeña minoría de las vacunas comercializadas en España (y, general, en el mundo) son recombinantes¹³.

Los ejemplos típicos de este tipo de vacuna son la del **virus de la hepatitis B** (VHB) y la del **virus del papiloma humano** (VPH); dos patógenos susceptibles de provocar una infección aguda con elevada multiplicación viral, que el sistema inmune es capaz de controlar en ocasiones, eliminando todo el virus, mientras que en otros la infección se

¹³ En el sentido que estamos utilizando en este artículo.

cronifica, persistiendo durante años. Además, ambos virus poseen un potencial tumoral que normalmente se manifiesta mucho tiempo después de que se haya producido la infección inicial. Precisamente, estas dos características hacían muy difícil el desarrollo de vacunas vivas atenuadas, dado que la cepa vacunal podría mantener su capacidad de cronificar y/o de generar a muy largo plazo tumores en los vacunados. Por otro lado, ambos virus crecen muy mal en cultivos de tejido, y esto hacía inviable obtener suficiente cantidad de virus para desarrollar una vacuna comercial de amplio uso basada en virus inactivados¹⁴.

En el caso del virus de la hepatitis B (VHB), la partícula infectiva tiene forma esférica y presenta una capa lipídica externa en la que se insertan múltiples copias de la proteína viral, que es el antígeno de superficie (*HBsAg*), capaz de provocar una respuesta inmune suficiente para proteger frente a la infección clínica del VHB. Por su parte, el abordaje seguido para obtener la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) es muy similar al anterior, aunque en este caso el VPH no tiene envuelta lipídica y presenta una capa externa formada por dos proteínas: L1 y L2. Los esfuerzos en desarrollar una vacuna frente a este virus se centraron en la expresión de L1, ante la evidencia de que ésta es la proteína más relevante para inducir una respuesta inmunitaria protectora.

Tabla 6. Vacunas recombinantes comercializadas en España como medicamentos

Fármaco	Tipo	Medicamento®	Año	Indicaciones autorizadas
Hepatitis B	Proteína viral	Engerix B Fendrix HB Vaxpro Twinrix ¹⁵	199 0	Prevención hepatitis B
Papilomavirus (tipos 16 y 18)	Proteína viral	Cervarix	200 7	Prevención lesiones precancerosas por VPH
Papilomavirus (tipos 6, 11, 16 y 18)	Proteína viral	Gardasil	200 7	Prevención lesiones precancerosas por VPH

¹⁴ Salmerón F, Portela A, López S, Soler M, Alcamé J. Vacunas y biotecnología. En: “*Biotecnología y biofármacos*”, módulo 1. Plan Nacional de Formación Continuada. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2010; pp. 211-32.

¹⁵ Asociado a antígeno del virus de la hepatitis B (VHA).