

REVISIÓN

Los medicamentos de origen biotecnológico, el futuro comienza ahora

Jorge Enrique Machado-Alba

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. Colombia. Paraje la Julita, Pereira, Risaralda, Colombia; Código postal: 660003.

*e-mail: machado@utp.edu.co

An. Real Acad. Farm. Vol. 80, Nº 1 (2014), pág. 49-90

RESUMEN

Los medicamentos de origen biotecnológico pueden ser anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas diseñadas para actuar sobre blancos terapéuticos definidos. Se hizo una búsqueda de publicaciones en PubMed y ScienceDirect, FDA. Se obtuvo la información sobre mecanismos de acción, blancos terapéuticos, principales aspectos farmacocinéticos, reacciones adversas más frecuentes e importantes y los usos aprobados y en investigación. Se describen los anticuerpos monoclonales según los grupos farmacológicos a los que pertenecen, inhibidores de la tirosina cinasa; inhibidores del proteasoma y bloqueadores de la coestimulación de células T. Son significativos los avances en el tratamiento del cáncer y enfermedades reumáticas, pero van acompañados de elevados costos y toxicidad no despreciable.

Palabras clave: Biotecnología; Utilización de Medicamentos; Antineoplásicos; Antiinflamatorios; Antirreumáticos.

ABSTRACT

Drugs derived from biotechnology, the future starts now

Biotechnology drugs may be monoclonal antibodies or small molecules designed to act on defined therapeutic targets. Was made a search in PubMed, ScienceDirect and FDA. Information on mechanisms of action, therapeutic targets, main pharmacokinetic aspects, more frequent and significant adverse reactions and approved uses and research was obtained. It describes monoclonal antibodies as the drug groups to which they belong, tyrosine kinase inhibitors; proteasome inhibitors and blockers of T cell costimulation. Are significant advances in the treatment of many diseases, especially cancer and rheumatic diseases, but are accompanied by high costs and frequent toxicity.

Keywords: Biotechnology; Drug Utilization; Antineoplastic Agents; Anti-Inflammatory Agents; Antirheumatic Agents.

INTRODUCCIÓN

La insulina humana fue el primer medicamento de origen biotecnológico desarrollado, obtenida a partir de las técnicas diseñadas con DNA recombinante empleando *E. coli*. Este gran avance abrió la puerta para el desarrollo de un gran número de nuevos fármacos que parece pueden ser capaces de controlar enfermedades que hasta ahora eran incurables. En especial, la evolución de conocimientos adquiridos sobre las bases moleculares del cáncer ha llevado a generar medicamentos con la capacidad de actuar sobre receptores específicos de factores de crecimiento involucrados, o en vías de regulación de la actividad intracelular o sobre defectos en la reparación del DNA, en la apoptosis e incluso en la angiogénesis tumoral. Las herramientas primarias para la inhibición de estos objetivos son los anticuerpos monoclonales (con el sufijo MAB de Monoclonal Anti Bodies) que pueden atacar receptores de superficie o logran ingresar a la célula por tratarse de moléculas pequeñas que modifican la actividad de enzimas críticas (sufijo NIB) (1).

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas diseñadas para actuar sobre blancos terapéuticos definidos, con el fin de detener un proceso patogénico específico, o estimular una acción celular o incluso desviar un mecanismo celular hacia otra vía. La producción se fundamenta en el desarrollo de linfocitos B inmortales que son modificados por biotecnología para generar una inmunoglobulina (Ig), que según su nivel de pureza, podrá ser: **murina** (derivada de roedores, en la denominación una “o” precede al sufijo “mab” como en ibritumomab); **quimérica** en que toda la Ig es humana, excepto la región variable que es murina (“xi” precede el mab, como en el rituximab); **humanizada**, cuando toda la Ig es humana, con excepción de la región complementaria variable que es murina (“zu” precede el mab, como en natalizumab); finalmente, puede ser completamente **humana** (“u” antecede el mab, como en adalimumab) (2).

Los anticuerpos monoclonales antagonizan la función de receptores de la superficie celular y reclutan células inmunitarias sin complemento al complejo antígeno – anticuerpo con lo que logran la destrucción de células tumorales. Pueden ser elaborados para que transporten toxinas o radionúclidos a las células de interés con lo que aumentan los efectos citotóxicos. Generalmente son específicos para un solo receptor, tienen una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) prolongada y se pueden administrar intermitentemente (1). Las moléculas pequeñas pueden atacar los mismos objetivos y vías que los anticuerpos monoclonales, pero pueden además penetrar las células y actuar sobre una o múltiples funciones enzimáticas, tienden a ser sustratos del sistema microsomal hepático y poseen vidas medias de eliminación de 12 a 24 horas, por lo que se deben administrar a diario (1). Actualmente se encuentra un gran número de medicamentos de origen biotecnológico disponibles en un mercado que sigue

creciendo. Se han clasificado según algunas de sus características farmacodinámicas (ver Tabla 1).

Tabla 1.- Grupos de medicamentos biotecnológicos.

1. Modificadores de la respuesta biológica
1.1. Anticuerpos monoclonales
1.1.1. Anticuerpos monoclonales sin aditivos
1.2. Nuevos factores de crecimiento hematopoyético
1.3. Anticuerpos monoclonales conjugados
1.3.1. Anticuerpos monoclonales conjugados con compuestos citotóxicos
1.3.2. Radioinmunoconjugados
1.4. Anticuerpos monoclonales con actividad sobre las interleuquinas
1.5. Anticuerpos monoclonales inhibidores de la angiogénesis
1.6. Antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARMÉs) biológicos
1.6.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa
1.7. Anticuerpos monoclonales inhibidores del complemento
1.8. Anticuerpos monoclonales antiasmáticos
1.9. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la psoriasis
1.10. Anticuerpos monoclonales para enfermedades infecciosas
1.11. Anticuerpos monoclonales trifuncionales
1.12. Agentes antiplaquetarios
1.13. Inmunosupresores para evitar rechazo de trasplantes
1.14. Agentes modificadores óseos
2. Inhibidores de la tirosina cinasa
2.1. Inhibidores de la cinasa BCR-ABL
2.2. Inhibidores de la cinasa BRAF
2.3. Inhibidores de receptores de factor de crecimiento epidérmico
2.4. Inhibidores de HER2/neu
3. Inhibidores del proteasoma
4. Bloqueadores selectivos de la coestimulación de células -T

1. MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

En este grupo pueden estar citosinas o anticuerpos monoclonales que actúan de manera indirecta mediando los efectos antitumorales al aumentar la respuesta autoinmune contra las células cancerosas, o directamente al unirse a los receptores de células tumorales y suministrar toxinas o radionúclidos. La tecnología del DNA recombinante ha permitido la identificación y producción de

varias proteínas humanas con importantes efectos en la función y el crecimiento de células normales y también de las neoplásicas (1). Hasta la fecha se encuentran en uso clínico diferentes proteínas como interferones, interleuquinas, factores de crecimiento hematopoyético como la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) como filgrastim y los anticuerpos monoclonales.

1.1. Anticuerpos monoclonales

Tras el desarrollo de la metodología para la fusión de células de mieloma del ratón con linfocitos B, se hizo posible producir especies únicas de anticuerpos murinos con capacidad de reconocer un antígeno específico. Las células neoplásicas expresan antígenos que se convierten en blancos terapéuticos para fármacos que son anticuerpos monoclonales. Básicamente lo que se hace es inmunizar ratones con extractos de células cancerosas humanas y después se aíslan los anticuerpos monoclonales que reaccionan contra antígenos singulares (1). Están disponibles rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, ipilimumab, natalizumab y belimumab. Para revisar todos los anticuerpos monoclonales ver la Tabla 2.

Tabla 2.- Anticuerpos monoclonales, blanco terapéutico y principales indicaciones.

Anticuerpos monoclonales	Nivel de pureza	de Blanco terapéutico	Principales indicaciones
Abciximab	Quimérico	Inhibe el receptor IIb/IIIa	Trombosis coronaria, angina inestable
Rituximab	Quimérico	Antígeno CD20 de los linfocitos B	Linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide
Ofatumumab	Humana	Antígeno CD20 de los linfocitos B	Leucemia linfocítica crónica refractaria
Alemtuzumab	Humanizada	Células CD52+	Leucemia linfocítica crónica de células B
Ipilimumab	Humana	Antígeno 4 (CTL-4) de linfocitos T citotóxicos	Melanoma no resecable o metastásico
Natalizumab	Humanizada	Inhibidor selectivo de adhesión de moléculas	Enfermedad de Crohn
Belimumab	Humana	proteína estimulante de linfocitos B humanos (BLyS)	Lupus eritematoso generalizado
Nivolumab, Lambrolizumab	Humana/Humanizada	Receptor de muerte celular programada 1 (PD-1)	Melanoma, cáncer de células renales y cáncer pulmonar de células no pequeñas
Mogamulizumab	Humanizada	La región terminal-N del CCR4 humano	Linfomas de células T periféricos
Gemtuzumab ozogamicina	Humanizada	Antígeno CD33 de linfocitos	Leucemia mieloide aguda CD33 positiva, leucemia promielocítica aguda
Brentuximab Vedotin	Quimérico	Células que expresan CD30	Linfoma sistémico anaplástico de células grandes

Anticuerpos monoclonales	Nivel de pureza	Blanco terapéutico	Principales indicaciones
Ibritumomab	Murina	El antígeno CD20 DE linfocitos B	Linfoma no Hodgkin folicular de células B refractario
Tositumomab	Murina	El antígeno CD20 DE linfocitos B	Linfoma no Hodgkin folicular de células B refractario
Canakinumab	Humana	Criopirinas, IL-1 β	Síndrome familiar autoinflamatorio por frío y el síndrome de Muckle-Wells
Daclizumab	Humanizada	Subunidad CD25 del receptor de IL-2, y células T	Reducir la incidencia de rechazo agudo en receptores de trasplante renal
Bevacizumab	Humanizada	Neutraliza el VEGF-A y receptores endoteliales Fit-1 y KDR	Cáncer colorrectal metastásico, degeneración macular
Ranibizumab	Humanizada	Inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular	Neovascularización húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad
Infliximab	Quimérico	Inhibición de la actividad endógena de TNF- α humano	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante
Adalimumab	Humana	Inhibición de la actividad endógena de TNF- α humano	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica y artritis juvenil.
Certolizumab pegol	Humanizada	Inhibición y neutralización de la actividad de TNF- α	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn
Golimumab	Humana	Une al TNF- α e interfiere con su actividad endógena	Artritis reumatoide, la artritis psoriásica y espondilitis anquilosante
Tocilizumab	Humanizada	Receptor de interleuquina-6 (IL-6)	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil activa
Eculizumab	Humanizada	Proteína del complemento C5	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico
Omalizumab	Humanizada	Inhibe la IgE en receptor de células cebadas y basófilos	Asma
Dupilumab	Humana	Receptor IL-4 α e IL-13	Asma
Ustekinumab	Humana	Citoquinas proinflamatorias, interleuquinas IL-12 e IL-23	Psoriasis en placas
Palivizumab	Humanizada	Neutraliza la actividad del virus sincitial respiratorio	Prevención de la enfermedad grave en aparato respiratorio inferior causada por virus sincitial respiratorio en neonatos
Raxibacumab	Humana	Antígeno PA de toxina del ántrax	Infección por Bacillus anthracis por vía inhalada (ántrax)

Anticuerpos monoclonales	Nivel de pureza	Blanco terapéutico	Principales indicaciones
Catumaxomab	Murina	Moléculas de adhesión epitelial celular, EpCAM y el antígeno de células T CD3	Ascitis maligna o peritonitis carcinomatosa
Basiliximab	Quimérico	Complejo de receptores de IL-2	Profilaxis del rechazo de órganos
Denosumab		Factor nuclear del ligando kappa	Osteoporosis
Cetuximab	Quimérico	Dominio extracelular del EGFR	Cáncer colorrectal metastásico
Panitumumab	Humana	Dominio extracelular del EGFR	Cáncer colorrectal refractario
Edrecolomab	Murina	Glicoproteína transmembranal	Cáncer colorrectal
Nimotuzumab	Humanizada	Dominio extracelular del EGFR	Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello
Trastuzumab	Humanizada	Dominio extracelular del EGFR (HER-2)	Cáncer de mama
Pertuzumab	Humanizada	Dominio extracelular del EGFR (HER-2)	Cáncer de mama

1.1.1. Anticuerpos monoclonales sin aditivos

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. El CD20 regula la iniciación del ciclo celular y posiblemente la función de los canales de calcio. El rituximab se une a este antígeno sobre la superficie de los linfocitos B activando la citotoxicidad dependiente del complemento en las células B y tras la unión a receptores Fc es un mediador de la muerte de las células a través de toxicidad celular dependiente de anticuerpos (1,3,4). Se administra en infusión e inmediatamente se absorbe lleva a una rápida y sostenida depleción de las células B circulantes, hasta por 3 a 6 meses después de ser aplicado, tiempo en el cuál comienzan a recuperarse los niveles de células B, pero solo se normalizarán a los 12 meses de terminado el tratamiento. La $t_{1/2}$ oscila entre 6 y 78 días y la excreción es incierta, pero debe ser por fagocitosis y catabolismo en el sistema retículo endotelial (1,3,4).

Se ha asociado con edemas, fatiga, escalofríos, insomnio, ansiedad; además, anemia, granulocitopenia, linfopenia, trombocitopenia, neuropatía. Sin embargo los efectos más llamativos corresponden a las reacciones infusionales que pueden presentarse hasta en el 77% de pacientes en la primera dosis, pero disminuyen con las subsecuentes y que pueden incluir angioedema, fiebre, broncoespasmo, cefalea, hiper/hipotensión, mialgias, rigidez, urticaria y vómito. Dado que se han presentado incluso fatalidades después de la primera infusión, debe hacerse un

monitoreo estrecho las primeras 24 horas (1, 3-5). Se ha reportado una leucoencefalopatía multifocal debida al virus JC que puede ser fatal entre pacientes tratados con rituximab. Durante el tratamiento de linfomas no Hodgkin (LNH) se ha observado síndrome de lisis tumoral que ha llevado a insuficiencia renal aguda y hemodiálisis. También se han visto reacciones mucocutáneas severas y ocasionalmente fatales (dermatitis liquenoide, pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis vesiculobulósa) (1, 3-5).

Está aprobado para el tratamiento del LNH CD20 positivo, en las recaídas y manejo de los LNH de células B foliculares, solo o asociado con otros agentes, en los LNH de células B foliculares, los LNH de células B grandes difusas; además en la leucemia linfocítica crónica CD20 positivo; se emplea en combinación con metotrexato en administraciones cada 6 meses a pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a uno o varios antiTNF. También se utiliza en la poliangiitis granulomatosa y de la poliangiitis microscópica en asocio con corticoides. Se han reportado efectos favorables en el tratamiento del linfoma de Burkitt, linfomas del SNC, linfoma Hodgkin, linfoma asociado a tejido linfoide, linfoma de zona esplénica marginal, macroglobulinemia de Waldstrom, desorden linfoproliferativo postransplante, anemia hemolítica autoinmune en niños, purpura trombocitopénica inmune y en el pénfigo vulgaris refractario (1,3,4,6-8).

Ofatumumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a las asas extracelulares (grandes y pequeñas) de las moléculas CD20 (las cuales están expresadas en los linfocitos B normales y en las células B de la leucemia linfocítica crónica) resultando en una lisis celular dependiente de complemento y en toxicidad celular mediada por anticuerpos en las células que sobreexpresan CD20. Se aplica por vía intravenosa y tiene una $t_{1/2}$ que varía entre 2 y 62 días (7,9). Se ha reportado fiebre, fatiga, rash, neutropenia, anemia, neumonía, otras infecciones bacterianas, micóticas o virales en 70% de pacientes. Las reacciones infusionales se han presentado tras la primera infusión (44%) y la segunda (29%) y se pueden prevenir con una premedicación con acetaminofen y antihistamínicos. Además, se ha observado edema periférico, hiper/hipotensión, taquicardia, escalofríos, hiperhidrosis, espasmo muscular, sepsis, anemia y trombocitopenia y reactivación de la hepatitis B. Es una alternativa para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria (7,9,10).

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une al CD52, un antígeno no modulador presente en la superficie de linfocitos B y T, la mayoría de monocitos, macrófagos, células NK y una subpoblación de granulocitos. Después de la unión a las células

CD52+, ocurre la muerte por lisis de las células leucémicas. Habitualmente se aplica por vía intravenosa, pero algunos estudios han mostrado que se puede hacer por vía subcutánea también. La $t_{1/2}$ es de unas 11 horas a 14 días (7,9,11). Se ha asociado con hiper/hipotensión, taquicardia, fatiga, escalofríos, insomnio, disestesias, ansiedad, estomatitis, angioedema, anemia, granulocitopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, neuropatía, espasmo muscular, reacciones infusionales tras la primera dosis. Además, se han reportado infecciones serias (bacterianas, virales, micóticas o por protozoarios), por lo que se recomienda utilizar medicación profiláctica contra neumonía y herpes virus al momento de iniciar la terapia. Debe hacerse vigilancia estrecha del conteo de células sanguíneas por el riesgo de pancitopenia. Se utiliza en el tratamiento de la LLC de células B (7,9,10-12).

Ipilimumab

Es un anticuerpo monoclonal de origen recombinante tipo IgG₁ el cual se une a los linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (CTL-4). CTL-4 es un regulador a la baja de las vías de activación de células T y su bloqueo conduce a una mejoría en la activación y proliferación de células T. En melanoma el ipilimumab puede indirectamente mediar la respuesta inmune de las células T contra el tumor. Se administra en forma de infusión IV de unos 90 minutos y tiene una $t_{1/2}$ de 14,7 días (7,13). Las reacciones adversas más comunes son fatiga, fiebre, dermatitis (incluso síndrome de Stevens-Johnson), anorexia, anemia. Se han descrito casos de hipopituitarismo, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal, hepatotoxicidad, nefritis y colitis. Pueden presentarse efectos mediados por la inmunidad de carácter grave y fatal debido a la activación y proliferación de células T. Se deben revisar signos de enterocolitis, hepatitis, dermatitis, neuropatía y desordenes endocrinos antes de aplicar cada dosis. Se usa en el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico (7,13,14).

Natalizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal e inhibidor selectivo de la adhesión de moléculas considerado un agente de uso gastrointestinal. Se está utilizando actualmente en monoterapia de formas recidivantes de esclerosis múltiple y en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severa (1).

Belimumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG₁-lambda que impide la supervivencia de linfocitos B por bloqueo de la unión de la proteína estimulante de linfocitos B humanos (BLyS) a los receptores de estas mismas células. Así reduce la actividad de la inmunidad mediada por células B y la respuesta autoinmune. Se coloca por vía intravenosa en infusión de una hora y el efecto pleno es evidente después de 8 semanas y la mejoría clínica tras 16 semanas. La $t_{1/2}$ es de 19,4 días. Las reacciones

adversas más comunes son náuseas, fiebre, depresión, ansiedad, gastroenteritis, cistitis, leucopenia, dolor en extremidades, bradicardia, bronquitis y otras infecciones de tracto respiratorio superior e inferior (7,15). Es un agente riesgoso que requiere de mucho cuidado para su empleo. En estudios que lo comparan con placebo se ha observado mayor riesgo de muerte debido a infecciones, enfermedad cardiovascular y suicidio. No se recomienda si coexiste una infección severa. Se pueden presentar reacciones infusionales severas. Puede incrementar el riesgo de malignidades. Se emplea en el tratamiento del lupus eritematoso generalizado con autoanticuerpos positivos agregado a la terapia estándar (7,15,16).

Nivolumab, Pembrolizumab

El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) es un tipo de receptor inhibitorio expresado en células T, preferiblemente aquellas expuestas por largos periodos de tiempo a ciertos antígenos. Este receptor regula negativamente la fase efectora de la respuesta de células T después de que el ligando primario (PD-L1) se expresa dentro del tumor (7,14,17). Son anticuerpos monoclonales humanizados del tipo IgG₄ que bloquean el receptor de muerte celular programada (PD-1), que produce una respuesta duradera en pacientes con melanoma, o incluso con cáncer de células renales y cáncer pulmonar de células no pequeñas. Su uso se ha asociado con rash, fatiga, elevación de lipasas y enzimas hepáticas. También algunos casos de neumonitis y uveítis, hipotiroidismo, mialgias, fiebre, escalofríos, falla renal y disnea (7,14,17).

Mogamulizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por una novedosa tecnología de glico-ingeniería que reconoce la región terminal-N del receptor de quimioquinas 4 (CCR4) humano que realza la citotoxicidad dependiente de células. El CCR4 está expresado en varios tipos de linfomas de células T periféricos, que han tenido tradicionalmente un grave pronóstico, para lo cual se ha venido empleando este nuevo medicamento (18,19).

1.2. Nuevos factores de crecimiento hematopoyético

Filgrastim y Pegfilgrastim

El G-CSF recombinante (filgrastim) es una glicoproteína de 175 aminoácidos que es producida por la *Escherichia coli*. Existe una forma recombinante pegilada (pegfilgrastim) que se ha conjugado con una molécula de polietilenglicol, lo cual reduce a un mínimo la depuración por filtración glomerular, para que su principal vía de eliminación sea la depuración mediada por neutrófilos (ver Tabla 3) (1,7). Estimulan las unidades formadoras de colonias de granulocitos para inducir e incrementar la producción, maduración y activación de neutrófilos. También activan las funciones de migración, fagocitosis y citotoxicidad de neutrófilos y así acortan el periodo de neutropenia grave, reduciendo la

morbilidad sumada a infecciones por bacterias y hongos. Se ha asociado en pacientes sometidos a regímenes de quimioterapia intensiva con disminución de hospitalizaciones por neutropenia febril, pero no ha demostrado un efecto positivo en la supervivencia del paciente (20-23).

Tabla 3.- Fármacos que interactúan con interleuquinas, factores de crecimiento hematopoyético e inhibidores de proteasomas.

Interleukinas y otros	Blanco terapéutico	Principales indicaciones
Aldesleukin	Linfocitos T activados y B, de células Natural Killers (NK) y de timocitos	Adenocarcinoma renal metastásico, el melanoma metastásico y la leucemia mieloide aguda
Denileukin Diftitox	ADP y el factor EF-2 de elongación de células eucariotes	Linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, y linfoma de células T periféricas
Anakinra	Receptor de IL-1	Artritis reumatoide
Bortezomib	Inhibidor de proteasomas	Mieloma múltiple y linfoma de células del manto refractario
Filgrastim	Unidades formadoras de colonias de granulocitos	Cáncer (no mieloide) que reciben terapia mielosupresora, neutropenia grave
Pegfilgrastim	Unidades formadoras de colonias de granulocitos	Cáncer (no mieloide) que reciben terapia mielosupresora

El filgrastim se administra por vía subcutánea o intravenosa y el pegfilgrastim por vía subcutánea. El efecto aparece en las primeras 24 horas y se mantiene por unos 3 a 5 días. Después de 4 días, los neutrófilos generalmente vuelven a los valores basales. La $t_{1/2}$ del filgrastim oscila entre 1,8 y 3,5 horas, mientras que la de pegfilgrastim puede ir hasta 80 horas (7). Entre las más frecuentes reacciones adversas se tiene fiebre, petequias, incremento de la deshidrogenasa láctica y de ácido úrico; esplenomegalia con neutropenia crónica severa; elevación de fosfatasa alcalina, dolor muscular y esquelético, hiper/hipotensión, infarto de miocardio y arritmias. Además, reacciones en el sitio de aplicación, hemorragias, artralgias, vasculitis, osteoporosis, pericarditis, insuficiencia renal, síndrome Sweet's (dermatosis febril aguda) y trombocitopenia (7,20-23).

El filgrastim está aprobado en pacientes con cáncer (no mieloide) que reciben terapia mielosupresora, para disminuir la incidencia de infecciones (neutropenia febril). En la leucemia mieloide aguda (LMA) después de la quimioterapia para acortar el tiempo de recuperación de los neutrófilos y reducir la duración de la fiebre. En pacientes con neutropenia grave a consecuencia de trasplante autólogo de médula ósea para reducir la duración de la neutropenia y sus consecuencias. En la neutropenia de pacientes con mielodisplasia, anemia aplásica moderada o infiltración tumoral de la médula ósea. Para pacientes en

quienes se practica la obtención de células primordiales de sangre periférica y reciben un trasplante de estas. En pacientes con neutropenia crónica severa para reducir la incidencia y duración de complicaciones por neutropenia. Pegfilgrastim está aprobado para reducir la incidencia de infecciones por estimulación de la producción de granulocitos en pacientes con malignidades no mieloides que reciben quimioterapia mielosupresora asociada con un riesgo elevado de neutropenia febril (7, 20-24).

1.3. Anticuerpos monoclonales conjugados

1.3.1. Anticuerpos monoclonales conjugados con compuestos citotóxicos

Gemtuzumab ozogamicina

Son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD33 el cual se encuentra expresado en el 80% de los pacientes con LMA, de lo cual resulta la internalización del complejo antígeno anticuerpo, a lo que sigue un desdoblamiento del anticuerpo y de un derivado, la caliqueamicina, que entra al núcleo, donde se une a un surco menor de DNA y causa la ruptura del DNA de doble hélice y la muerte celular. Se administra por vía intravenosa, la caliqueamicina tiene una $t_{1/2}$ de 41 a 45 horas (7,25). Con su uso se ha descrito hemorragia cerebral, hiper/hipotensión, edema periférico, taquicardia, ansiedad, escalofríos, depresión, fiebre, insomnio, hematomas, rash, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia, dispepsia e infecciones respiratorias. Se ha asociado a hepatotoxicidad severa conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, por lo que debe observarse de cerca la función de este órgano. También se pueden presentar reacciones infusionales graves con anafilaxia por lo que debe observarse el paciente de 2 a 4 horas después de finalizar la infusión y los síntomas generalmente se resuelven con líquidos endovenosos, acetaminofen y antihistamínicos. En todos los pacientes que lo reciben a las dosis recomendadas se presenta mielosupresión severa. Es un medicamento bastante controversial por su enorme toxicidad, así que se reserva para el tratamiento de la LMA CD33 positiva y en la terapia “salvaje” de la leucemia promielocítica aguda (7,25).

Brentuximab Vedotin

Se trata de un conjugado de anticuerpos (ADC) dirigido al CD30 consistente en 3 componentes: 1) un anticuerpo IgG₁ quimérico CD30-específico cAC10; 2) un agente que causa disrupción de microtúbulos (monometilauristatina E- MMAE) y 3) una proteasa fijadora de dipéptidos (la cual covalentemente conjuga MMAE con cAC10). El conjugado se une a células que expresan CD30 y forma un complejo el cual es internalizado en la célula y libera MMAE, que causa una disrupción de la red de microtúbulos, induciendo un freno del ciclo celular y apoptosis. Se administra por vía intravenosa y MMAE sufre mínimo metabolismo a través de CYP3A4; la $t_{1/2}$ es de 4 a 6 días (7,26,27). A nivel hematológico se ha observado que puede ocasionar leucopenia, anemia, trombocitopenia, mientras que en SNC se

puede presentar fatiga, fiebre, dolor, insomnio, discinesia y ansiedad. También se puede presentar rash, alopecia, dolor abdominal, edema periférico, neuropatía periférica, infecciones de tracto respiratorio superior, reacciones infusionales y arritmias supraventriculares. Se han presentado casos de leucoencefalopatía multifocal y muerte a causa de infección por virus JC. Se emplea para el tratamiento del LNH después del fracaso de al menos dos regímenes de quimioterapia (en pacientes que no son candidatos de trasplante) o después del fracaso de un trasplante de células madre. También se emplea en el linfoma sistémico anaplásico de células grandes después de que falle al menos un régimen de quimioterapia (7,26,27)

1.3.2. Anticuerpos monoclonales radioinmunoconjugados

Ibritumomab y Tositumomab

Se trata de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD20 encontrado en los linfocitos B (normales y malignos). La unión del ibritumomab induce apoptosis en los linfocitos B in vitro. En el caso de ibritumomab este viene unido a un quelante llamado tiuxetan, el cual actúa como un sitio específico de transporte de Indio 111 o de Yttrium 90, mientras que tositumomab vienen con Yodo 131. El anticuerpo monoclonal actúa como un sistema de transporte para dirigir el isótopo radiactivo a las células blanco, sin embargo la unión se ha observado incluso en células linfoides de diferentes partes del cuerpo y del intestino. El In-111 emite radiación gamma, mientras que Y-90 emite radiación beta. La radiación beta induce daño celular a través de la formación de radicales libres (tanto en la células blanco como en las circundantes). Se debe administrar previamente rituximab para saturar los sitios de unión inespecíficos (7, 28,29).

Se administran por vía intravenosa, se distribuyen al tejido linfoide; los isótopos radiactivos decaen a metabolitos no radiactivos. La $t_{1/2}$ varía de 30 horas para los anticuerpos monoclonales hasta unas 67 horas para los isótopos. Además de los efectos indeseables del rituximab que se debe administrar antes, se han registrado muchas reacciones como fatiga, escalofríos, fiebre, náuseas, pero lo más llamativo es que hasta 95% de pacientes hacen trombocitopenia, 77% desarrollan neutropenia, 61% anemia. Además, se eleva el riesgo de infecciones respiratorias, urinarias y de malignidades y se han reportado severas reacciones cutáneas y mucocutáneas que obligan a suspenderlos en caso de que aparezca cualquier manifestación en piel. Se emplean para el tratamiento de LNH folicular de células B refractario o recidivante en pacientes con una respuesta parcial o incompleta a la quimioterapia de primera línea (7, 28,29).

1.4. Anticuerpos monoclonales con actividad sobre las interleuquinas

Aldesleukin

Es un producto de interleuquina-2 (IL-2) humana de origen recombinante la cual promueve la proliferación, diferenciación y reclutamiento de linfocitos T activados y B, de células Natural Killers (NK) y de timocitos. Debe causar

destrucción de células tumorales a consecuencia del incremento de la destrucción por células inmunitarias efectoras (ver Tabla 3). La $t_{1/2}$ tiene una primera fase α de 13 minutos y una fase β de 90 minutos. El metabolismo es renal y se excreta por orina como metabolito inactivo (7,30).

Hasta un 71% de pacientes se tornan hipertensos, pero puede causar edema periférico, taquicardia supraventricular, escalofríos, confusión, fiebre, dermatitis exfoliativa, acidosis e hipocalcemia. Un 67% de pacientes presenta diarrea, pero también puede asociarse con hiperbilirrubinemia, diabetes, otras arritmias, edema pulmonar, disnea y elevación de fosfatasa alcalina. Está contraindicado en pacientes con cualquier forma de taquicardia ventricular, arritmias cardíacas no controladas, signos de angina o enfermedad cardíaca isquémica, falla renal que requiera diálisis, coma o convulsiones refractarias. Altas dosis de aldesleukin se han asociado con el síndrome de fuga capilar caracterizado por vasodilatación y extravasación de proteínas del plasma al espacio extravascular, lo cual resulta en hipotensión significativa y reducción de la perfusión a tejidos, que podría incluso resultar en la muerte. Está aprobado para el tratamiento del adenocarcinoma renal metastásico, el melanoma metastásico y la LMA (7,30).

Denileukin Diftitox

Es una inmunoglobulina producida por la combinación genética de IL-2 y un fragmento catalítico activo de la toxina diftérica. La introducción de la toxina diftérica al interior de las células causa ribosilación de la ADP y desactivación del factor EF-2 de elongación de células eucariotes, en especial las células malignas donde inhibe la síntesis de proteínas y rápidamente lleva a la muerte celular (ver Tabla 3). Se aplica por vía intravenosa, sufre metabolismo hepático por degradación proteolítica y la $t_{1/2}$ es de 70 a 80 minutos (31,32).

Se presenta con frecuencia edema periférico, hipotensión, dolor precordial, taquicardia y eventos tromboembólicos. Además fiebre, fatiga, rash, hipoalbuminemia, linfopenia, artralgias, infecciones respiratorias, hipertensión y reacciones en el sitio de inyección. Se ha asociado con un síndrome de fuga capilar potencialmente severo que puede comprometer la vida, por lo que se debe monitorear el peso, edemas, presión arterial y albumina sérica, antes y durante el tratamiento. Además, se ha reportado pérdida de la agudeza visual y de la visión de colores. Se utiliza en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T que expresen el componente CD25 del receptor de IL-2, en micosis fungoides, síndrome Sézary y linfoma de células T periféricas (31,32).

Canakinumab

Los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS) son raros problemas genéticos causados por mutaciones en el dominio de unión de nucleótidos de la familia rica en leucina (NLR). Los dominios de pirinas contienen

genes que producen síndromes autoinflamatorios inducidos por frío. La criopirina, una proteína codificada por este gen, regula la activación de IL-1 β y su deficiencia resulta en excesiva inflamación. El canakinumab reduce la inflamación por unión a IL-1 β lo que previene su interacción con los receptores de superficie celular (7,33). Se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad del 70% y una $t_{1/2}$ de 26 días. Como reacciones adversas se ha asociado con vértigo, gastroenteritis, ganancia de peso, dolor músculo esquelético, rinitis y reacciones en el sitio de aplicación. No debe emplearse en pacientes inmunosuprimidos, ni mientras tengan infecciones latentes o activas. Se emplea en el tratamiento de síndromes periódicos asociados a criopirina, incluyendo síndrome familiar autoinflamatorio por frío y el síndrome de Muckle-Wells (7,33).

Daclizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG₁ que bloquea la subunidad CD25 del receptor de IL-2, con lo cual modifica la proliferación y activación de células T, lo que eleva el número de linfocitos NK. Estos cambios se han asociado en pacientes con esclerosis múltiple con reducción de las lesiones cerebrales y de la inflamación y una reducción en la sobrevida de los linfocitos T activados. Además de la esclerosis múltiple se está utilizando combinado con prednisolona, ciclosporina y micofenolato de mofetilo para reducir la incidencia de rechazo agudo en receptores de trasplante renal (34,35).

1.5. Anticuerpos monoclonales inhibidores de la angiogénesis

Desde 1971 surgió la hipótesis de que la inducción de la formación de nuevos vasos era una propiedad de los cánceres, condición que ya ha sido demostrada y es la base para la comprensión y tratamiento de muchas neoplasias. Las células cancerosas secretan factores angiogénicos que llevan a la formación de nuevos vasos sanguíneos y garantizan el flujo de los nutrientes a las células neoplásicas. Los factores angiogénicos reconocidos son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor transformador del crecimiento β (TGF β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que son expresados por varios tipos de tumores, ya que su secreción es esencial para el crecimiento del cáncer y las metástasis. El antagonismo de estas moléculas proangiogénicas detiene el crecimiento tumoral (1).

En 2009, Jain y colaboradores propuso un mecanismo que también mejoraba la respuesta al tratamiento. Sus observaciones concluyeron que en los tumores existen fugas capilares que elevan la permeabilidad y la presión intersticial, lo cual inhibe el flujo sanguíneo, reduce la oxigenación y evita el suministro de fármacos al tejido tumoral. Los anticuerpos dirigidos contra el VEGF disminuyen la presión intersticial y mejoran la oxigenación y el flujo de sangre en el tumor, por lo que incrementan la capacidad de los quimioterápicos para llegar a la neoplasia (36).

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen recombinante que se une y neutraliza el VEGF-A evitando su asociación con los receptores endoteliales Fit-1 y KDR, con lo cual se retarda el crecimiento de todos los tejidos (incluyendo los metastásicos). Se administra en infusión intravenosa usualmente después de los otros quimioterápicos y tiene una $t_{1/2}$ de unos 20 días. También se puede aplicar en inyección intravítrea precedido por antibióticos (37,38). A nivel cardiovascular se ha asociado con hipertensión, eventos tromboembólicos, trombosis arterial, hipotensión, neuropatía sensitiva, alopecia, dermatitis exfoliativa, decoloración de la piel, hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias, leucopenia, mialgias, proteinuria e infecciones respiratorias altas. En los 50 primeros días de tratamiento se ha observado perforación gastrointestinal hasta en 2,4% de casos. Se han presentado casos de leucoencefalopatía (37,38).

Está aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, del cáncer pulmonar de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado o metastásico, en glioblastoma, y en el tratamiento del cáncer renal metastásico. Además se viene empleando en el tratamiento del cáncer mamario, cáncer recurrente de cuello, cáncer recurrente de ovario, sarcomas de tejidos blandos (angiosarcoma o hemangiopericitoma) y en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (7, 37,38).

Sunitinib

El sunitinib obtiene sus propiedades anticancerosas y antiangiogénicas de su capacidad de inhibir múltiples receptores de tirosina cinasas y de los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), factores de crecimiento endotelial (VEGFR 1, 2 y 3), tirosina cinasa 3 (FLT3), factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1R) y el receptor del factor neurotrófico derivado de células madre (RET). Se administra por vía oral con una adecuada absorción sin que los alimentos la modifiquen. El efecto pico se alcanza en 6 a 12 horas y se metaboliza en el hígado vía CYP3A4 a un metabolito activo (SU12662) con lo cual las $t_{1/2}$ van desde 40 horas para el fármaco, hasta 110 horas para el metabolito. La excreción es fecal (61%) y renal (16%) (39).

Hasta en el 34% de pacientes se produce hipertensión, acompañada de edema palpebral e incluso falla cardíaca; además, depresión, decoloración de la piel, síndrome de mano-pie, cambios en el color del pelo, alopecia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, hiponatremia e hipocalemia. Entre 26% y 79% de pacientes pueden presentar anemia, neutropenia, trombocitopenia y sangrados. Se han reportado casos de pancreatitis, embolismo pulmonar y de eventos trombóticos. Se debe vigilar la función hepática por toxicidad, incluso fatal. Se emplea en el tratamiento del tumor de estroma gastrointestinal (GIST) de pacientes que no toleran o continúa progresando la enfermedad con el manejo con

imatinib, en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado, en tumores neuroendocrinos del páncreas que no son resecables. Además, se viene usando en cáncer de tiroides avanzado y en sarcomas de tejidos blandos no GIST (7, 39).

Ranibizumab

Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado el cual se une e inhibe el VEGF con lo cual suprime la neovascularización y retarda la pérdida de la visión. Se administra por vía intravítrea y su $t_{1/2}$ alcanza los 9 días. Se ha observado que provoca cefalea, artralgias, hemorragia conjuntival, dolor ocular, incremento de la presión intraocular, visión borrosa, inflamación intraocular y blefaritis. Pero además, se ha reportado nasofaringitis, bronquitis, fibrilación auricular, eventos tromboembólicos, náuseas, anemia, tos, disnea, exacerbación de la hipertensión y dolor facial. Está contraindicado en caso de que se presenten infecciones oculares o perioculares. Se debe vigilar la presión intraocular a los 30 minutos y entre los 2 y 7 días posteriores al procedimiento. Está indicado en el tratamiento de la neovascularización húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en el manejo del edema macular subsecuente a la oclusión venosa de retina (RVO) e incluso se ha ensayado en el tratamiento del deterioro visual asociado al edema macular de la diabetes (DME) (37,40).

Aflibercept

El aflibercept es una proteína de fusión de origen recombinante que actúa como un receptor señuelo para el factor de crecimiento endotelial (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF). La unión al receptor señuelo previene que VEGF-A y PlGF se unan y activen los receptores de las células endoteliales con lo que se suprime la neovascularización y se enlentece la pérdida de la visión. Es de aplicación intravítrea y su $t_{1/2}$ es de 5 a 6 días (42,43). Se ha asociado a hemorragia conjuntival, dolor y hemorragia en el sitio de la inyección, cataratas, decoloración vítrea, aumento de la presión intraocular, hiperemia conjuntival, erosión corneal, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, endoftalmitis, eventos tromboembólicos y anticuerpos anti aflibercept. Está aprobado para el tratamiento de la neovascularización (húmeda) de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (42,43).

Pegaptanib

Es un aptámero, un oligonucleótido unido covalentemente a polietilenglicol, el cual puede adoptar tres formas dimensionales y unirse al VEGF, con lo cual suprime la unión de este a sus receptores y suprime la neovascularización y enlentece la pérdida de la visión. Se aplica por vía intravítrea, es metabolizado por endo y exonucleasas y tiene una $t_{1/2}$ de 6 a 14 días. Entre el 10% y 40% de los pacientes presentan hipertensión, inflamación de la cámara

anterior del ojo, visión borrosa, cataratas, hemorragia conjuntival, edema corneal, dolor ocular, incremento de la presión intraocular, queratitis punctata, disminución de la agudeza visual y opacidades vítreas. Del 1% a 10% de pacientes pueden experimentar oclusión de la arteria carótida, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral transitoria, vértigo, dermatitis de contacto, diabetes mellitus, retención urinaria, blefaritis, conjuntivitis, fotopsias, endoftalmitis, midriasis, pérdida auditiva y bronquitis. Se emplea en el tratamiento de la AMD (37,44).

Axitinib

Es un poderoso inhibidor de VEGFR-1, 2 y 3 que ha mostrado actividad antitumoral como agente único con un perfil de seguridad aceptable para el tratamiento de varios tumores sólidos en estado avanzado, incluyendo el carcinoma de células renales. Se administra por vía oral, alcanza una biodisponibilidad de 58%, es transportado unido a albúmina, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 y es eliminado por vía biliar. Las reacciones adversas más comunes son disfonía, hipertensión y síndrome mano-pie. En ensayos clínicos ha mostrado que puede lograr una sobrevida libre de enfermedad de unos 12 meses. Está aprobado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado (45).

1.6. Antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARMEs) biológicos

1.6.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) induce respuestas biológicas e inflamatorias, tales como expresión de moléculas de adhesión (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1), de citoquinas proinflamatorias (interleuquinas) y de metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-3), aumento de la migración leucocitaria con activación de neutrófilos, eosinófilos y la inducción de reactantes de fase aguda y enzimas, todos estos relacionadas con la destrucción del cartílago y daños en otros tejidos. El TNF- α se eleva en los tejidos y fluidos relacionados con la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (1,7,8).

El infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab y tocilizumab son medicamentos diseñados por tecnología recombinante, que comparten la capacidad de inhibir el TNF- α . Algunos son anticuerpos monoclonales de tipo IgG₁, quiméricos o totalmente humanos, mientras que otros son glicoproteínas consistente en dos cadenas idénticas del monómero p75 del receptor de TNF- α humano recombinante, fusionado a un segmento de IgG₁ humano, que inactivan el TNF circulante (1,7,8).

Los ARME biológicos se reservan para los pacientes con actividad moderada o severa de la enfermedad y con indicios de pronóstico desfavorable como son las alteraciones funcionales, erosión ósea evidente por radiología, enfermedad extraarticular y factor reumatoide positivo. El tratamiento debe ser ajustado a cada

paciente y el uso de estos medicamentos debe considerarse según las reacciones adversas que pueden ser graves (1,7,8, 46).

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG₁ murino/humano cuyo mecanismo de acción es la unión al TNF- α humano e inhibición de la actividad endógena de este, bloqueando la expresión de citoquinas, reduciendo la migración leucocitaria y la expresión de enzimas que degradan los tejidos articulares y digestivos. El infliximab debe ser administrado en infusión continua durante al menos 2 horas. Su $t_{1/2}$ va de 7 a 12 días (47).

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, náuseas, dolor abdominal, infecciones del aparato respiratorio superior, bronquitis, desarrollo de anticuerpos antinucleares, reacciones infusionales, hipertensión, infecciones del tracto urinario y candidiasis. Se han reportado arritmias, carcinoma basocelular, cáncer de mama, linfadenopatías, linfomas, anemia, leucopenia, hipotensión, infarto y convulsiones. Está contraindicado en pacientes que tengan infecciones severas (sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas). Se ha reportado la activación de tuberculosis y micosis invasivas (7,47,48). Es un medicamento alternativo para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada y severa (con metotrexato). En la enfermedad de Crohn moderada y severa que no responde a la terapia convencional ha reducido los signos y síntomas y disminuido el número de drenajes enterocutáneos y fístulas. En la artritis psoriásica reduce los síntomas y la progresión del daño estructural, además es útil en la psoriasis en placas, en espondilitis anquilosante y en la colitis ulcerativa (7,47-49). .

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG₁ humano, que se une al TNF- α e interfiere con los sitios de unión del receptor de este factor llevando a bloquear el consecuente proceso inflamatorio. Su inhibición conduce a reducir el dolor y destrucción articular y a mejorar los signos y síntomas en articulaciones, piel e intestino. Se administra por vía subcutánea y alcanza una biodisponibilidad del 64%; logra concentraciones en líquido sinovial que van del 31% al 96% de las séricas. La $t_{1/2}$ es de 10 a 20 días (7,49,50). Se ha reportado que provoca rash, eritema, inflamación, dolor e incluso hemorragia en el sitio de aplicación, incremento de CPK, infecciones en tracto respiratorio superior, anticuerpos anti adalimumab, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecciones de tracto urinario, síndrome similar a influenza, arritmias (fibrilación auricular), angina, infarto de miocardio, pericarditis, esclerosis múltiple, hematoma subdural, asma, lupus eritematoso sistémico, linfomas, melanomas y reacciones anafilácticas. Debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento la posibilidad de una tuberculosis latente, pues se ha reportado la reactivación con formas diseminadas y extrapulmonares (7,51).

Se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide activa (moderada o severa) y la artritis psoriásica, solo o en combinación con ARMEs no biológicos; también en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, de la enfermedad de Crohn moderada o severa que no responde al tratamiento convencional. Además ha sido aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas y la artritis reumatoide juvenil (7,49-52).

Etanercept

Es una proteína de fusión del receptor TNF totalmente humano, que consiste en moléculas del segmento de unión al ligando del receptor TNF fusionado con la fracción Fc de IgG₁, que se une a TNF soluble y bloquea su interacción con los receptores de la superficie celular. Se administra por vía subcutánea, alcanza el efecto en 1 a 2 semanas y tiene una $t_{1/2}$ de 72 a 132 horas. Para conocer las diferentes proteínas de fusión, ver Tabla 4 (7,49).

Muchos de los pacientes pueden experimentar cefalea, rash, dolor abdominal, vómito, reacciones en el sitio de aplicación (dolor, eritema, inflamación, hematomas), infecciones del tracto respiratorio, otras infecciones y anticuerpos antinucleares. Pero también se ha presentado eventos menos frecuentes como abscesos, reacciones alérgicas, anemia, isquemia cerebral, desmielinización de SNC, eritema multiforme, hidrocefalia, perforación intestinal, parestesias, pancreatitis, pancitopenia, convulsiones, tromboflebitis, vasculitis y xerostomía. Los pacientes que reciben etanercept tienen un riesgo incrementado de infecciones severas la cuales pueden resultar en hospitalización y muerte. Se han reportado tuberculosis activa (o reactivación de la forma latente), micosis invasiva (incluyendo aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y pneumocistosis) y otras infecciones por oportunistas bacterianos y virales. Su uso se ha asociado a la aparición de linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y otras malignidades. Se emplea en la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil poliarticular de moderada a severa; en la artritis psoriásica, en espondilitis anquilosante y en la psoriasis en placas (7, 49-52).

Tabla 4.- Proteínas de fusión, blanco terapéutico y principales indicaciones de uso.

Proteínas de fusión	Blanco terapéutico	Principales indicaciones
Aflibercept	Factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento placentario	Neovascularización (húmeda) de degeneración macular por la edad
Etanercept	Bloquea la acción del TNF- α	Artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil
Abatacept	Sitios CD80 y CD86 de células presentadoras de antígenos	Artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil
Alefacept	Receptor CD2 de la superficie de linfocitos	Psoriasis en placas crónica
Belatacept	Sitios CD80 y CD86 de células presentadoras de antígenos	Profilaxis del rechazo de órganos

Certolizumab pegol

Es un anticuerpo monoclonal pegilado y humanizado que corresponde a un fragmento Fab' del TNF- α . Dado que no es un anticuerpo completo, sino una porción de la región Fc, no induce la activación del complemento, la citotoxicidad mediada por células anticuerpo dependiente, ni apoptosis. El mecanismo de acción corresponde a la inhibición y neutralización de la actividad de TNF- α . La pegilación del fármaco consigue retardar su eliminación y extender la vida media. Se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad superior al 80% y una $t_{1/2}$ de 14 días (7, 53). Las reacciones adversas son prácticamente las mismas que se han reportado para etanercept con incremento significativo del riesgo de infecciones (respiratorias, urinarias), reacciones en el sitio de aplicación y elevación del riesgo de linfomas y otras malignidades. Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severa que no responde al tratamiento convencional y en el manejo en monoterapia o en la terapia asociada a ARMEs no biológicos en artritis reumatoide moderada a severa (7,53).

Golimumab

Se une al TNF- α e interfiere con su actividad endógena, que incluye evitar la inducción de liberación de citocinas proinflamatorias (interleuquinas, factor estimulante de colonias de granulocitos), la expresión de moléculas de adhesión vascular (VCAM) e intracelular (ICAM) necesarias para la infiltración de leucocitos y la activación de neutrófilos y eosinófilos. Se administra por vía subcutánea, logrando una biodisponibilidad del 53%, con un pico de acción entre 2 y 6 días y una $t_{1/2}$ de 2 semanas (54). Además del mayor riesgo de desarrollar infecciones a todo nivel (respiratorias, urinarias, virales y por hongos), incrementa el riesgo de leucemia, linfomas, cáncer de piel diferente a melanomas, hipertensión arterial y elevación de transaminasas. Ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante (7,54).

Abatacept

Es un antirreumático, que actúa como modulador selectivo de la coestimulación que inhibe la activación de linfocitos T por unión en los sitios CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígenos (APC), y así bloquea la interacción CD28 requerida entre las APC y los linfocitos T. Se han hallado células T activadas en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide. Puede ser administrado por vía subcutánea o intravenosa, alcanzando una biodisponibilidad de 78% y una $t_{1/2}$ de 8 a 25 días (7,55).

Se han reportado infecciones de cualquier índole (urinarias, neumonía, bronquitis, sinusitis), formación de anticuerpos, hipertensión, discinesias, fiebre, reacciones en el sitio de aplicación, exacerbación de EPOC, linfomas, cánceres de

pulmón, colédoco, vejiga, mama, cervix, melanomas y síndrome mielodisplásico. Debe usarse con cuidado en pacientes con EPOC, pues se ha encontrado que se asocia con exacerbaciones. Debe descartarse la infección con virus de hepatitis B antes de comenzar su uso (7,56). Está aprobado para el manejo de la artritis reumatoide moderada a severa en monoterapia o en combinación con otros ARMEs no biológicos. También se ha empleado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil moderada a severa solo o asociado a metotrexato (7,56).

Tocilizumab

Es un antagonista del receptor de interleuquina-6 (IL-6), la cual es inducida normalmente por estímulos inflamatorios y es mediadora de una variedad de respuestas inmunológicas. La inhibición del receptor de IL-6 lleva a una reducción en la producción de reactantes de fase aguda y de citoquinas. Se administra por vía intravenosa y tiene una $t_{1/2}$ de 6,3 a 23 días (7,8). Es común que se presente elevación en transaminasas, hipertensión, edema periférico, incremento de colesterol, hipotiroidismo, úlceras en la boca, úlcera gástrica, ganancia de peso, neutropenia, trombocitopenia, conjuntivitis, nefrolitiasis, infecciones de tracto respiratorio superior, anticuerpos anti-tocilizumab, esclerosis múltiple y algunas malignidades (7). Se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa en pacientes adultos quienes hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más antiTNF (en monoterapia o en combinación con ARMEs); y en el manejo de la artritis idiopática juvenil activa, como terapia única o combinada con metotrexato (7,8).

Anakinra

Las interleuquinas, y en particular IL-1 son inductoras endógenas de los estímulos inflamatorios y mediadoras de una variedad de respuestas inmunológicas incluyendo la degradación del cartílago (pérdida de proteoglicanos) y la estimulación de la resorción ósea. Anakinra, un antagonista del receptor de IL-1, se administra por vía subcutánea y tiene una $t_{1/2}$ de 4 a 6 horas. Se ha asociado con inducir reacciones en el sitio de aplicación (leves y aparecen típicamente 14 a 28 días después con eritema, equimosis y dolor). Como los demás inmunosupresores, hasta un 39% de pacientes pueden presentar infecciones; además, neutropenia, neumonía, sinusitis, celulitis, malignidades (linfoma y melanoma) y trombocitopenia. Se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa en adultos en quienes haya fallado uno o más ARMEs; puede usarse sola o en combinación con otros ARMEs incluyendo otros antiTNF (7).

1.7. Anticuerpos monoclonales inhibidores del complemento

Eculizumab

La hemólisis intravascular terminal mediada por complemento es una característica clínica clave de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). El bloqueo de la formación del complejo de ataque de membrana (CAM) resulta en una estabilización de la hemoglobina y en reducción de la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos concentrados. La incapacidad de regular la actividad del complemento lleva a su activación incontrolada en el síndrome hemolítico urémico atípico. Eculizumab, un anticuerpo monoclonal del tipo IgG se une a la proteína del complemento C5 y previene la escisión en C5a y C5b, con lo cual se inhibe la formación del complejo terminal C5b-9 o CAM. Se administra por vía intravenosa, y su efecto inhibitorio de la hemólisis se observa en una semana; la $t_{1/2}$ es de unos 11 días (7,57). Se han observado como efectos indeseables hipertensión, taquicardia, edema periférico, fiebre, infecciones del tracto urinario y de tracto respiratorio superior, anemia, leucopenia, mialgias, infecciones por herpes virus y por otros virus. Se han reportado casos de infecciones meningocócicas que pueden ser graves o incluso letales si no son tratadas oportunamente. Se recomienda que los pacientes sean vacunados contra meningococo al menos dos semanas antes de recibirlo. También se han observado infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* por lo que se debe recomendar su inmunización (7). Se emplea en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna para reducir la hemólisis; en el manejo del síndrome hemolítico urémico atípico para inhibir la microangiopatía trombótica mediada por complemento. No está indicado en el síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga de *E. coli* (7,57).

1.8. Anticuerpos monoclonales antiasmáticos

Se ha reconocido que entre 10% y 20% de pacientes con asma tienen un fenotipo de la enfermedad persistente de moderada a gran severidad. Las investigaciones recientes indican que el proceso inflamatorio asociado con la inmunidad mediada por linfocitos Th2 está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con asma. Ensayos clínicos de anticuerpos para citoquinas asociadas con Th2 consistentemente mostraron una eficacia elevada en aquellos pacientes con niveles elevados de eosinófilos o de otros marcadores de la vía de activación Th2. Estas citoquinas, específicamente la IL-4 y la IL-13 están implicadas en asma y otras enfermedades atópicas. La IL-4 activa receptores en los linfocitos Th2 y controla la diferenciación celular. Los anticuerpos que tienen como blanco el receptor IL-4 α pueden potencialmente inhibir las vías que comprometen ambas citoquinas (1).

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG (derivado de DNA recombinante) el cual inhibe la IgE, por unión con alta afinidad a su receptor en las células cebadas y los basófilos. La disminución de la unión de IgE limita la activación y liberación de mediadores de la respuesta alérgica (tanto de fase temprana como tardía). Se reducen los niveles en sangre de IgE libre y de sus receptores. El tratamiento a largo plazo de pacientes con asma alérgica ha mostrado una reducción en sus exacerbaciones y en la necesidad de uso de corticoides. Se administra por vía subcutánea logrando una biodisponibilidad del 62%, el efecto máximo se alcanza en 6 a 7 días, sufre metabolismo hepático por la vía de degradación de inmunoglobulinas por el sistema retículo endotelial y por células endoteliales. La $t_{1/2}$ es de 26 días y la excreción es hepática (7, 57). Se han reportado reacciones en el sitio de aplicación, infecciones de aparato respiratorio superior, infecciones virales, dermatitis, artralgias, fracturas, alopecia, angioedema, disnea, hipotensión, trombocitopenia e incremento de malignidades. No se puede aplicar si el paciente tiene un broncoespasmo agudo o está en estatus asmático. Se han observado casos de anafilaxia tras su aplicación, especialmente en las primeras 2 horas, pero puede ocurrir a las 24 horas y se han visto incluso reacciones de este tipo después de un año de iniciado el tratamiento. Se usa en el manejo del asma alérgica persistente de moderada a severa que no se ha controlado adecuadamente con corticoides inhalados (7,57).

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a la subunidad del receptor IL-4 α que inhibe tanto las señales de IL-4 como de IL-13. Se administra por vía subcutánea y tiene una $t_{1/2}$ que le permite aplicarse cada semana, y ha mostrado reducir las exacerbaciones de manera significativa llevando a mejoría y reducción de la necesidad de medicación de rescate con agonistas β_2 . Las evaluaciones de seguridad no lo han asociado con toxicidad grave y se ha presentado exacerbación de desorden afectivo bipolar, angioedema, aumento de los síntomas de asma, rash, urticaria y edema en el sitio de la inyección. Es una nueva opción para el tratamiento del asma de moderada a severa intensidad en pacientes que no mejoran con tratamiento convencional (58).

1.9. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la psoriasis

Alefacept

Pertenece a la categoría de anticuerpos monoclonales, pero se trata de una proteína de fusión humana. Alefacept se une al receptor CD2 de la superficie de linfocitos e inhibe su interacción con el antígeno funcional 3 de leucocitos (LFA-3). La interacción entre CD2 y LFA-3 es importante para la activación de los linfocitos T en la psoriasis, puesto que cuando están activados secretan un número importante de mediadores de la inflamación, incluyendo interferón gamma, el cual

está envuelto en la patogénesis de esta enfermedad. Se administra por vía intramuscular con una biodisponibilidad de 63% y tiene una $t_{1/2}$ de unas 270 horas (7,59). Se ha observado linfopenia hasta en el 10% de pacientes que ha obligado a discontinuar temporalmente la terapia, además reacciones locales en el sitio de aplicación (inflamación, edema, dolor, hemorragia), escalofríos, prurito, incremento de enzimas hepáticas, mialgias e infarto de miocardio. Es un agente peligroso que debe ser manipulado y dispuesto con mucho cuidado. Se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia, así que debe discontinuarse en caso de que aparezcan. Reduce los conteos de linfocitos T CD4 y CD8, por lo que deben monitorearse quincenalmente mientras dure la terapia, y no debe iniciarse si había una disminución previa de estos. Puede elevar el riesgo de malignidades, de infecciones y además reactivar infecciones latentes. Se utiliza en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a severa intensidad en adultos que sean candidatos a terapia sistémica o a fototerapia (7,59).

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une e interfiere con la citoquinas proinflamatorias, IL-12 e IL-23. Los efectos biológicos de estas interleuquinas incluyen la activación de los linfocitos NK, la diferenciación y activación de los linfocitos T CD4. También interfiere con la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), el TNF- α , la proteína -10 inducible por interferón (IP-10) y la IL-8. Se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad del 57% y una $t_{1/2}$ muy amplia que va desde los 10 hasta los 126 días (7,60). Las reacciones adversas más importantes están relacionadas con el riesgo incrementado de presentar infecciones (hasta 61% de pacientes), pero también se pueden presentar fatiga, discinesias, depresión, reacciones en el sitio de aplicación, formación de anticuerpos, hipertensión, malignidades (cáncer de mama, colon, cabeza y cuello, riñón, próstata y tiroides) y un síndrome de leucoencefalopatía reversible. Se emplea en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa y se ha ensayado en enfermedad de Crohn (7,60).

1.10. Anticuerpos monoclonales para enfermedades infecciosas

Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad y además inhibe la fusión del virus sincitial respiratorio (VSR), con lo cual se impide la replicación viral. Se administra por vía intramuscular y posee una $t_{1/2}$ de unos 20 días en niños menores de 24 meses. Se ha asociado con pocas reacciones adversas, entre ellas arritmias, cianosis, fiebre, rash, gastroenteritis, vómito, incremento de enzimas hepáticas, otitis media, infecciones de aparato respiratorio superior, desarrollo de anticuerpos y debe prestarse especial cuidado a las reacciones de hipersensibilidad y discontinuar el medicamento ante las formas graves de estas. Debe usarse con precaución en pacientes con trombocitopenia o desordenes de la

coagulación (1,7). Se utiliza para la prevención de la enfermedad grave en aparato respiratorio inferior causada por el VSR en neonatos y niños con alto riesgo de esta enfermedad, que son prematuros con menos de 28 semanas, en niños que nacieron con alguna anomalía congénita de las vías respiratorias o con un trastorno neuromuscular que les dificulta manejar las secreciones y en niños que nacieron con una enfermedad pulmonar crónica como la displasia broncopulmonar o una cardiopatía congénita (1,7).

Raxibacumab

El raxibacumab es producto de la investigación que sucedió a los ataques terroristas posteriores al 11 de septiembre de 2001. Es un anticuerpo monoclonal del tipo inmunoglobulina humana IgG1 λ que tiene como blanco terapéutico un componente (antígeno PA) de la toxina del ántrax, con lo cual previene que otros componentes de la toxina causen sus efectos patológicos. Se administra por vía intramuscular en sitios diferentes durante cinco ocasiones hasta el mes 18. En los estudios hechos en voluntarios sanos se asoció con cefalea, infecciones de tracto respiratorio superior, náuseas, dolor en el sitio de aplicación, prurito, tos, artralgia e infecciones urinarias. Tiene como indicaciones la profilaxis y el tratamiento de pacientes con infección por *Bacillus anthracis* por vía inhalada (ántrax) (61,62).

1.11. Anticuerpos monoclonales trifuncionales

Catumaxomab

Es un nuevo anticuerpo monoclonal trifuncional híbrido murino/ratón que tiene especificidad sobre las moléculas de adhesión epitelial celular, EpCAM y el antígeno de células T CD3. Además, tiene una región Fc funcional constante que preferentemente se une a receptores Fc-gamma (Fc γ R) I/II y III. Esta trifuncionalidad conduce a una destrucción efectiva de células tumorales EpCAM positivas. Durante su desarrollo, el anticuerpo demostró ser eficaz en el tratamiento de carcinomas avanzados intraperitoneales asociados a ascitis maligna (AM) causada por productos de secreción de las células tumorales. Se administra en infusión intraperitoneal posterior al drenaje del líquido ascítico, precedido de acetaminofen y antihistamínicos. Las principales reacciones adversas reportadas han sido fiebre, escalofríos, vómito, disnea, hiper/hipotensión, íleo paralítico y elevación de enzimas hepáticas. Se ha utilizado en el tratamiento de la ascitis maligna o peritonitis carcinomatosa asociada a cáncer ovárico avanzado y otras malignidades gastrointestinales (63-66).

1.12. Agentes antiplaquetarios

Abciximab

Es un agente antiplaquetario que corresponde a un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3, de tal forma que se une e inhibe el receptor IIb/IIIa resultando en una inhibición de la agregación de las

plaquetas. Se aplica por vía intravenosa, e inhibe la agregación plaquetaria en tan solo 10 minutos, pero el efecto se mantiene por unas 72 horas y es metabolizado por proteólisis. La $t_{1/2}$ varía de 30 minutos a 4 horas (7,67,68). A nivel cardiovascular se ha relacionado con hipotensión, dolor precordial, bradicardia, edema periférico, embolismo, hemorragia intracraneal, taquicardia ventricular. También, sangrados menores, dolor lumbar, dolor abdominal, trombocitopenia, dolor en el sitio de inyección, pensamientos anormales, anafilaxia, bloqueos AV, derrame pleural y xerostomía. Su administración se ha asociado con incremento de la frecuencia de complicaciones por sangrados mayores, incluyendo hemorragia retroperitoneal, pulmonar, gastrointestinal o genitourinaria. El riesgo de sangrado se eleva con la terapia conjunta con trombolíticos y anticoagulantes. El anticuerpo es administrado a pacientes que se someterán a angioplastia vía percutánea para el tratamiento de la trombosis coronaria, asociado a ASA y heparina, con lo cual evita una nueva estenosis, el reinfarto y la muerte. También se utiliza en pacientes con angina inestable que no responden a angioplastia convencional en las primeras 24 horas y combinado a tenecteplasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación ST (7,67).

1.13. Inmunosupresores para evitar rechazo de trasplantes

Basiliximab

Es un agente inmunosupresor del grupo de los anticuerpos monoclonales de tipo quimérico (murino/humano) el cual bloquea la cadena- α del complejo de receptores de IL-2. Este receptor está expresado en linfocitos T activados y es una ruta crítica para la activación mediada por células del rechazo de aloinjertos. Se administra por vía intravenosa, alcanza una $t_{1/2}$ de 7 a 9 días, pero el efecto dura en promedio unos 36 días (7,57). Su administración no ha mostrado incremento de efectos adversos graves. Se ha observado hipertensión, edema periférico, fiebre, insomnio, acné, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecciones de tracto urinario, anemia, tremor, disnea, agitación, ansiedad, depresión, hipertrichosis, acidosis, hiperglicemia, artralgias, proteinuria, broncoespasmo y neumonía (7,57). Debe utilizarse como parte de un régimen inmunosupresor con ciclosporina y corticoides. Puede elevarse la frecuencia de infecciones por oportunistas. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia. Se emplea en la profilaxis del rechazo de órganos tras el trasplante de riñón en una terapia combinada con ciclosporina y corticoides. También en el tratamiento de la enfermedad injerto versus huésped refractaria y grave. Se ha explorado además en la prevención del rechazo de trasplantes hepáticos y de corazón (7,57).

1.14. Agentes modificadores óseos

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal con afinidad por el factor nuclear del ligando kappa (RANKL). Los osteoblastos secretan RANKL, el cual activa los precursores de osteoclastos y la subsecuente osteólisis lo cual promueve la liberación de factores derivados de crecimiento óseo, tales como el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF1) y lo transforma en el factor de crecimiento-beta (TGF-beta) que incrementa los niveles séricos de calcio. Denosumab se une a RANKL y bloquea su interacción con RANK (el receptor localizado en la superficie de osteoclastos) y previene la formación de estos, lo cual conduce a una disminución de la reabsorción ósea e incrementa la masa de hueso en la osteoporosis. En tumores sólidos con metástasis a hueso, la inhibición de RANKL disminuye la actividad osteoclástica con una reducción de los eventos esqueléticos relacionados con la destrucción ósea por la neoplasia (7). Se administra por vía subcutánea alcanzando una biodisponibilidad del 62% y una $t_{1/2}$ de 25 a 28 días. Ha demostrado que reduce en solo tres días los marcadores de resorción ósea en un 85% y el efecto máximo se consigue en un mes, pero los marcadores vuelven a sus niveles previos tras 12 meses de suspensión de la terapia (7).

Se ha relacionado con aparición de fatiga, dermatitis, eczema, hipofosfatemia, dolor en extremidades y el dorso, disnea, edema periférico, angina, hipercolesterolemia, mialgias, osteonecrósis de la mandíbula, infecciones de aparato respiratorio superior, nuevas malignidades y formación de anticuerpos. Puede causar o exacerbar la hipocalcemia, por lo que se requiere monitorear los niveles de calcio; debe usarse con precaución en pacientes con hipoparatiroidismo, cirugía de tiroides, síndromes malabsortivos, resección de una porción de intestino delgado y alteración grave de la función renal. Los pacientes deben mantener una óptima higiene oral para reducir el riesgo de cualquier proceso dental que favorezca una osteomielitis (7).

Se puede utilizar en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas con alto riesgo de fracturas; en el manejo de la pérdida ósea en hombres que reciben terapia de deprivación de andrógenos por cáncer de próstata no metastásico; en el manejo de la pérdida ósea en mujeres que reciben inhibidores de la aromatasas para el cáncer mamario. Además, en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ej. fracturas, compresión medular y dolor óseo que requiera radiación o cirugía) en pacientes con metástasis a hueso desde tumores sólidos. También se ha empleado en el tratamiento de la destrucción ósea causada por artritis reumatoide (7).

2. Inhibidores de la tirosina cinasa

Las proteínas cinasas son esenciales para la transducción de señales que regulan el crecimiento y adaptación celulares al medio extracelular. Las vías de señalización involucran la transcripción génica y la síntesis de DNA. El genoma humano puede tener unas 550 cinasas que se han clasificado en tres categorías diferentes: aquellas que fosforilan residuos de tirosina, o de serina y treonina o las que tienen actividad sobre los tres residuos. Bajo condiciones fisiológicas los factores de crecimiento y otros ligandos se fijan a los receptores de tirosina cinasa y los activan. En muchos cánceres, algunas mutaciones activan las proteínas cinasas de tirosina, por lo que estas se han convertido en objetivos terapéuticos. (Ver Tabla 5) (1).

Tabla 5.- Inhibidores de la tirosina cinasa, blancos terapéuticos y principales indicaciones.

Inhibidores de tirosinas cinasas	Blanco terapéutico	Principales indicaciones
Sunitinib	Tirosina cinasas	Tumor de estroma gastrointestinal
Pegaptanib	Factor de crecimiento endotelial (VEGF)	Neovascularización (húmeda) de degeneración macular por la edad
Axitinib	Inhibidor de VEGFR-1, 2 y 3	Cáncer de células renales
Imatinib	Tirosina cinasa BCR-ABL	Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia positivo, enfermedad mieloproliferativa/mielodisplásica
Dasatinib	Tirosina cinasa BCR-ABL	Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia positivo, Leucemia Linfoblástica Aguda
Nilotinib	Tirosina cinasa BCR-ABL	Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia positivo
Crizotinib	Cinasa de linfoma anaplásico, Receptor del Factor de Crecimiento del Hepatocito	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Pazopanib	Inhibidor de la tirosina cinasa (multicinasas)	Cáncer de células renales avanzado
Ruxolitinib	Cinasas asociadas Janus	Mielofibrosis
Sorafenib	Inhibidor de múltiples cinasas	Cáncer de células renales
Bosutinib	Inhibidor de las cinasas Src y Abl	Leucemia mieloide crónica Ph+
Vemurafenib	Inhibidor de la cinasa BRAF	Melanoma metastásico
Gefitinib	Inhiben la tirosina cinasa del EGFR	Cáncer broncopulmonar no microcítico
Erlotinib	Inhiben la tirosina cinasa del EGFR	Cáncer broncopulmonar no microcítico
Lapatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa bloqueando la actividad de EGFR	Cáncer mamario avanzado con sobreexpresión HER-2

Inhibidores de la cinasa BCR-ABL

Imatinib, Dasatinib y Nilotinib

El mesilato de imatinib fue el primer inhibidor de la proteína cinasa aprobado. Inhiben la tirosina cinasa BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-fusionado con el protooncogen Abelson ABL), la cual es un producto génico anormal constitutivo de la Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) (1). La inhibición de esta enzima bloquea la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares BCR-ABL positivas y en células frescas leucémicas. El imatinib también inhibe la tirosina cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), del factor de células madre (SCF), c-KIT y los eventos celulares mediados por estos (7). El dasatinib ha mostrado ser efectivo sobre blancos que resultaron resistentes a imatinib, y también inhibe las familias SCR, c-KIT, EPHA2 y PDGF. La resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa se genera a partir de mutaciones específicas en los segmentos separados del dominio de la cinasa (69,70). La mayor parte de mutaciones mantienen la enzima en su configuración abierta y activa. Se absorben bien después de la administración oral, con adecuadas biodisponibilidades. Sufren metabolismo hepático principalmente vía CYP3A4 y la excreción es fecal y renal.

Los tres se han asociado principalmente a retención de líquidos y edemas que incluso han sido relacionados con ascitis y anasarca; además, fiebre, insomnio, ansiedad, alopecia, hipocalcemia, ganancia de peso, hemorragias, sangrado digestivo, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidad, mialgias, edema periorbitario, derrame pleural, e infecciones de tracto respiratorio superior (7).

El imatinib está aprobado para el tratamiento de adultos con LMC Ph+ en fase crónica, en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que se les hará trasplante de células madre o son resistentes a terapia con interferón alfa, en LMC Ph+ en fase blástica, acelerada o crónica después del fracaso de la terapia con interferón, en tumores GIST, en mastocitosis sistémica agresiva, además en dermatofibroma protuberans, síndrome hipereosinofílico y enfermedad mieloproliferativa/mielodisplásica. Se viene recientemente empleando en tumor desmoide (sarcoma de tejidos blandos) y en pacientes con LMC post trasplante de células madre (7,69,70). El dasatinib está aprobado para el tratamiento de LMC en fases blástica, acelerada y crónica resistentes o intolerantes a terapia previa (con imatinib), para el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ nuevos en fase crónica, en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ resistente o intolerante al tratamiento previo. También en el tratamiento de pacientes con LMC sometidos a trasplante de células madre y tumores GIST (71-73). El nilotinib fue autorizado para el tratamiento de LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o que no toleran el tratamiento previo con imatinib (7,72,74).

Crizotinib

Es un inhibidor de la tirosina cinasa, la cual bloquea: la cinasa de linfoma anaplásico (ALK), el Receptor del Factor de Crecimiento del Hepatocito (HGFR, c-MET) y el Receptor de Origen Nantais (RON). Las anormalidades génicas de ALK debidas a mutaciones o translocaciones pueden llevar a la expresión de proteínas de fusión oncogénica las cuales alteran la señalización y expresión y resultan en incrementos de la proliferación y sobrevida celular en tumores que expresan ese tipo de proteínas de fusión. Se administra por vía oral y alcanza una biodisponibilidad del 43%. Tiene metabolismo hepático vía CYP3A4 y una $t_{1/2}$ de 42 horas. La excreción es fecal (63%) y por orina (22%) (75-77). Se ha asociado con edemas, disfagia, reflujo gastroesofágico, linfopenia, elevación enzimas hepáticas y neuropatía. Se han reportado desordenes visuales hasta en el 62% de los pacientes, además, dolor precordial, artralgias e infecciones respiratorias, prolongación del intervalo QT y otras arritmias. Solo está aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico en quienes tengan un test positivo para el gen anormal de ALK (75-77).

Pazopanib

Es un inhibidor de la tirosina cinasa (multicinasas), que limita el crecimiento tumoral por inhibición de la angiogénesis por bloqueo de los receptores de la superficie celular del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y beta), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1 y 3), receptor de citoquinas (cKIT), el receptor de IL-2 de células T inducible por cinasas, entre otros. Se administra por vía oral, con una biodisponibilidad que incrementa con los alimentos, es metabolizado principalmente vía CYP3A4 y alcanza una $t_{1/2}$ de 31 horas. Su excreción es fecal (78,79). Hasta un 40% de pacientes han presentado hipertensión, pero también se ha observado fatiga, cambios en el color del cabello, hiperglicemia, hipofosfatemia, hiponatremia, incremento de TSH, hipomagnesemia e hipoglicemia. Debe monitorearse estrechamente la función hepática, pues se han reportado casos fatales de hepatotoxicidad con elevación de transaminasas y bilirrubinas. Debe emplearse con cuidado en pacientes con riesgo cardiovascular pues puede elevar el riesgo de eventos trombóticos, angina, ictus e infarto del miocardio. Se han reportado casos de perforación intestinal a veces fatal, por lo que deben evaluarse muy bien los síntomas digestivos. Está aprobado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado (RCC), pero también se han reportado resultados favorables en el manejo del cáncer de tiroides y algunos sarcomas de tejidos blandos metastásicos o refractarios (78,79).

Ruxolitinib

Es un inhibidor selectivo de las llamadas cinasas asociadas Janus (JAKs) JAK-1 y JAK-2 que median la señalización de citoquinas y de factores de crecimiento responsables de la hemopoyesis y la función inmune. La señalización mediada por JAK involucra el reclutamiento de receptores de citoquinas que llevan a la modulación de la expresión de genes. Muestra una rápida absorción oral, el metabolismo es hepático por la vía del CYP3A4 a un metabolito activo, lo que les da una $t_{1/2}$ de 3 horas y 6 horas respectivamente. La excreción es urinaria (80,81). Los efectos más frecuentes incluyen discinesias, hematomas, elevación de colesterol, anemia, trombocitopenia, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas, ganancia de peso, infecciones de tracto urinario e infecciones por herpes virus. No debe iniciarse la terapia si el paciente tiene menos de 200.000 plaquetas/mm³ y debe vigilarse muy bien el recuento de todas las series sanguíneas. Se está empleando en el tratamiento de la mielofibrosis, incluyendo la forma primaria, la secundaria a policitemia vera y la mielofibrosis post trombocitopenia esencial (80,81).

Sorafenib

Es un inhibidor de múltiples cinasas, que inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis por inhibición intracelular de las cinasas (CRAF, BRAF y BRAF mutante) y los receptores de superficie (VFGFR-1, 2 y 3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3 y RET). Se administra por vía oral, con una biodisponibilidad del 49%, pero que puede verse disminuida en presencia de alimentos grasos; sufre metabolismo hepático vía CYP3A4, alcanza una $t_{1/2}$ de 25 a 48 horas y su excreción es principalmente fecal (7,82,83). Hasta el 17% de los pacientes presentan hipertensión, pero además, fatiga, neuropatía sensitiva, alopecia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, incremento de lipasas y amilasas, dolor abdominal, linfopenia, trombocitopenia, incremento de INR, disfunción hepática, infarto de miocardio, depresión, anemia y artralgias (7, 82,83). Se está empleando en el tratamiento del cáncer de células renales, en cáncer hepatocelular no resecable, en el manejo de cáncer de tiroides avanzado, en angiosarcoma recurrente o metastásico y en los tumores GIST (7,82,83).

Bosutinib

Pertenece a la tercera generación de inhibidores de las cinasas. Se trata de un inhibidor de las cinasas Src y Abl, aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase blástica o acelerada, en pacientes intolerantes o resistentes a las dos primeras generaciones de estos fármacos. Ha demostrado su mayor efectividad en la resistencia a imatinib conferida por mutaciones BCR-ABL. Se administra también por vía oral y tiene un perfil de seguridad aceptable con casos de toxicidad hematológica con neutropenia, anemia, trombocitopenia; diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal, hemorragias por alteración en la

función plaquetaria. Se pueden presentar hiperglicemia, elevación de enzimas hepáticas, hipocalcemia, rash, fatiga e infecciones respiratorias altas (84).

1.3. Inhibidores de la cinasa BRAF

Vemurafenib

Es un potente inhibidor de la cinasa BRAF, lo cual inhibe los factores de crecimiento tumoral en melanomas por inhibición de la actividad de ciertas formas de cinasas BRAF mutadas, incluyendo la mutación V600E, que lleva al bloqueo de la proliferación de células de melanoma (cerca del 50% de melanomas). La administración es oral, con metabolismo hepático vía CYP3A4, 1A2 y 2D6, alcanza una $t_{1/2}$ de 57 horas y una eliminación fecal (94%) (85,86). Entre el 17% y 23% de pacientes presentan edemas periféricos, pero además, fatiga, fiebre, fotosensibilidad, alopecia, hiperqueratosis, papilomas de piel, carcinoma de piel de células escamosas, queratosis actínica, eritema, fibrilación auricular, hipotensión, prolongación de intervalo QT, vasculitis, parálisis facial, carcinoma basocelular, eritema nodoso y síndrome de Stevens-Johnson. Solo es útil en el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable que tengan la mutación BRAF V600E (85,86).

1.4. Inhibidores de receptores de factor de crecimiento epidérmico

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia ErbB de receptores transmembrana de la tirosina cinasa. El EGFR también se le conoce como HER1 y se requiere para el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales (1). En el tratamiento de tumores sólidos se están utilizando dos clases de fármacos importantes dirigidos a la vía EGFR. Gefitinib y erlotinib inhiben la tirosina cinasa del EGFR y bloquean su actividad, mientras que cetuximab y panitumumab, se unen específicamente al dominio extracelular de EGFR.

Gefitinib, Erlotinib

Estos dos fármacos inhiben la tirosina cinasa del EGFR por bloqueo competitivo de la unión de ATP; se administran por vía oral logrando concentraciones máximas entre 1 y 7 horas con una biodisponibilidad del 60%, sufren metabolismo hepático vía CYP3A4 y cuentan con una $t_{1/2}$ de 36 a 41 horas. Más del 50% de pacientes que los toman presenta diarrea y un exantema, además pueden asociarse con piel seca, acné, vómito, prurito, anorexia, edemas periféricos, fatiga y además se ha descrito una neumopatía intersticial (7,87,88). Algunos ensayos clínicos no encontraron diferencias en la supervivencia de pacientes que tomaban gefitinib comparado con placebo, lo que llevó a que su uso se restringiera solo a pacientes que en el pasado hubiesen obtenido beneficios clínicos con este fármaco en el tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado o metastásico después de la falla de terapias con compuestos con platino o docetaxel. Con erlotinib también se presentaron problemas para demostrar su superioridad

en supervivencia, por lo que está actualmente aprobado para pacientes con cáncer broncopulmonar no microcítico, que sea metastásico y en cáncer pancreático localmente avanzado de pacientes no susceptibles a resección quirúrgica o con metástasis (7,87,88).

Cetuximab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido a un dominio extracelular del EGFR que evita la señalización dependiente del ligando y la dimerización del receptor, con lo que antagoniza el crecimiento celular y las señales de supervivencia. Además, puede mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra las células tumorales. Específicamente se trata de una inmunoglobulina G₁ quimérica recombinante humana y murina. Debe ser administrado por vía intravenosa y logra el equilibrio terapéutico en tres semanas, con $t_{1/2}$ de unas 112 horas y la eliminación se presenta a través de la degradación por el sistema retículo endotelial (7,89,90). Las reacciones adversas son bastante comunes y se ha detallado fatiga hasta en 89% de pacientes, cefalea, insomnio, fiebre, ansiedad, depresión, una forma de rash acneiforme en 88%, hipomagnesemia, dolor abdominal, dispepsia, tos, infecciones, reacciones en el sitio de la infusión, paro cardiopulmonar y sepsis. Se han reportado reacciones infusionales serias hasta en 3% de pacientes con algunos raros desenlaces fatales, lo que debe obligar a la pronta suspensión de la infusión. Está aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico positivo para EGFR solo o asociado con irinotecan, también en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, solo o en combinación con fármacos basados en platino o con radioterapia. Además, en la terapia del cáncer pulmonar de células no pequeñas (7,89,90).

Panitumumab

Se trata de un anticuerpo IgG_{2k} completamente humanizado, recombinante que se une y bloquea el dominio extracelular del EGFR y que no media la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. También se administra por vía intravenosa y tiene una $t_{1/2}$ de 7,5 días (90). Los efectos secundarios son similares a los de cetuximab, encabezados con fatiga, toxicidad dermatológica (90%), eritema, rash acneiforme. Algunas de las manifestaciones en piel pueden complicarse con infecciones, sepsis y abscesos. Se ha reportado la posibilidad de que se presenten reacciones severas infusionales hasta en el 1% de los casos. Se usa en la monoterapia del tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal refractario y metastásico (90).

Edrecolomab

Es un anticuerpo monoclonal de origen murino del tipo IgG_{2a} dirigido contra una glicoproteína transmembranal expresada en muchos adenocarcinomas, con lo que media la supresión tumoral a través de citotoxicidad celular

dependiente de anticuerpos, mediada por células y por complemento con lo que lleva a lisis de las células neoplásicas. Se administra en infusión intravenosa. Se emplea en el tratamiento de cáncer colorrectal (91).

Nimotuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el dominio extracelular del EGFR, con lo cual ha demostrado propiedades antiproliferativas, proapoptóticas y además efectos antiangiogénicos en tumores que sobre expresan este receptor. Ha demostrado ser eficaz en mejorar la sobrevida hasta por 16 meses en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, en tumores nasofaríngeos, gliomas en adultos y niños y en cáncer esofágico avanzado (92,93).

1.5. Inhibidores de HER2/neu

Trastuzumab

Fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de tumores sólidos. El mecanismo de acción tiene que ver con su capacidad de unirse a un dominio extracelular del EGFR (HER-2) y así mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por inhibición de la proliferación de células, las cuales tienen sobreexpresada la proteína HER-2. La farmacocinética del trastuzumab depende de la dosis y tiene una $t_{1/2}$ de 5,8 días, logrando concentraciones de equilibrio entre la semana 16 y 32 de tratamiento (7). Las reacciones adversas son múltiples y muy variadas; se ha observado disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF: 4% a 22%), dolor, fiebre, diarrea, anorexia, cansancio, dolor lumbar, disnea y faringitis; reacciones infusionales, edemas, taquicardia, arritmias, hipertensión, depresión, infecciones de tracto urinario, artralgias, parestesias, reacciones alérgicas y síndrome similar a cuadro gripal (7,94).

La exposición a trastuzumab durante el embarazo puede llevar a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, malformaciones esqueléticas y muerte neonatal. Por sus efectos cardiovasculares se ha asociado a disminución en la LVEF y falla cardíaca. Se han podido observar eventos pulmonares agudos (síndrome de distrés respiratorio) las cuales en su mayoría ocurren con la primera aplicación. Se emplea en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión HER-2; también en pacientes con adenocarcinoma gástrico o gastroduodenal con sobreexpresión HER-2 que no han recibido tratamiento previo (94-96).

Lapatinib

Se comporta como inhibidor de la tirosina cinasa bloqueando la actividad de EGFR (ErbB1) y HER-2 (ErbB2) por unión reversible a la enzima con lo que bloquea la fosforilación y activación de los segundos mensajeros (Erk1/2 y Akt), lo que regula la proliferación y sobrevida celular en tumores que expresan ErbB- y

ErbB2. Tras su administración oral, presenta absorción incompleta y variable, metabolismo hepático vía CYP3A4 en mayor medida generando metabolitos inactivos. Tiene una $t_{1/2}$ de 24 horas y la excreción es principalmente fecal (7). Entre 10% y 20% de pacientes se quejan de fatiga y ha sido descrita eritrodisestesia palmo-plantar, rash, piel seca, alopecia, dolor abdominal, estomatitis, anemia, neutropenia y trombocitopenia, incremento de enzimas hepáticas, disnea, epistaxis, disminución de LVEF y prolongación del intervalo QT. También se ha reportado hepatotoxicidad grave con elevación tres veces mayor de las transaminasas que puede incluso ser letal. Se utiliza en combinación con capecitabina en el tratamiento del cáncer de seno avanzado o metastásico con sobreexpresión HER-2 en pacientes que hayan recibido terapia previa (con antraciclina, taxanos o trastuzumab). También en combinación con trastuzumab en pacientes con cáncer de seno con sobreexpresión HER-2 que han progresado a pesar de recibir previamente trastuzumab (7,97).

Pertuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER-2, en un dominio de la porción extracelular del mencionado receptor pero diferente al que se une trastuzumab y bloquea la dimerización del HER-2. Se ha investigado para ser asociado al trastuzumab buscando una ventaja teórica al bloquear dos blancos terapéuticos diferentes del mismo receptor, con lo que se han logrado mayores sobrevivencias, lo que sugiere que esta combinación es más eficaz en el tratamiento de cánceres mamarios HER-2 positivos que el uso de uno solo. En los estudios ha mostrado algún nivel de cardiotoxicidad, diarrea, rash, inflamación de mucosas y piel seca (98,99).

3. Inhibidores del proteasoma

Bortezomib

Es un inhibidor de proteasomas, un complejo de enzimas que regula la homeostasis de proteínas dentro de la célula. Específicamente, se une a la subunidad beta 5 del núcleo 20S del proteasoma 26S y produce inhibición de su actividad similar a la quimiotripsina, llevando a la activación de una cascada de señales, frenado del ciclo celular y apoptosis. Se administra por vía intravenosa, es transportado unido a proteínas, sufre metabolismo hepático vía CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2 a metabolitos inactivos; la $t_{1/2}$ tras múltiples dosis puede ser hasta de 193 horas (7). Se han presentado algunos efectos de tipo cardiovascular como edemas, hipotensión, falla cardíaca, con edema pulmonar y choque cardiogénico. También se han observado alteraciones psiquiátricas, ansiedad, fiebre, insomnio, trombocitopenia, neutropenia, neuropatía periférica, dolor óseo, mialgias, infecciones de tracto respiratorio superior e infecciones por herpes virus. Es un agente de riesgo que puede causar neuropatía periférica especialmente de tipo sensitivo. Se ha asociado con prolongación del intervalo QT. Puede provocar hiper

o hipoglicemia y es necesario ajustar las dosis de los antidiabéticos en pacientes con esta morbilidad. Es un medicamento aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple y el linfoma de células del manto refractario. Además se ha ensayado en la macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células T periféricas, linfomas de células T cutáneas (micosis fungoides) y amiloidosis de cadenas ligeras (7,100).

4. Bloqueadores selectivos de la coestimulación de células -T

Belatacept

Se trata de una proteína de fusión la cual actúa como un bloqueante selectivo de la coestimulación de las células T por unión a los receptores CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígenos (APC), inhibiendo la interacción requerida que es mediada por CD28 entre las APCs y los linfocitos T, la cual es necesaria para su activación. La estimulación de células T resulta en producción y proliferación de citoquinas, los cuales son mediadores del rechazo inmune asociado al trasplante de riñón. Se administra por vía intravenosa y alcanza una $t_{1/2}$ de unos 10 días (1,7).

Las reacciones reportadas son obtenidas de ensayos clínicos en que se ha comparado belatacept con ciclosporina. Se ha asociado con edema periférico, hipertensión, hipotensión, hipocalcemia, hipercalemia, dislipidemia, hiperglicemia, infecciones de tracto urinario, anemia, leucopenia, artralgias, incremento de creatinina, fibrilación auricular, hiperuricemia, hematomas, nefropatía crónica por aloinjertos, reacciones infusionales y estenosis de la arteria renal (7). Está contraindicado en pacientes que desconozcan su estado de infección por virus de Epstein Barr. Se han reportado desordenes linfoproliferativos post-trasplante (PTLD), en especial en SNC. También incrementa el riesgo de infecciones por oportunistas, sepsis, tuberculosis, y algunos virus asociados a leucoencefalopatía multifocal. Se ha reportado un incremento de malignidades, en particular de piel. Se utiliza en la profilaxis del rechazo de órganos junto a basiliximab, micofenolato y corticoides en pacientes receptores de un trasplante renal que sean seropositivos para virus de Epstein Barr (7).

Consideraciones finales

En los últimos meses se han autorizado por la FDA, el INVIMA y las demás agencias responsables en el mundo una gran cantidad de medicamentos de origen biotecnológico para el manejo de múltiples patologías, en especial para el cáncer y sus formas de mal pronóstico que no tenían tratamientos efectivos, con lo cual se ha modificado incluso la expectativa y la calidad de vida de estos pacientes (1-3). Condiciones impensables hace años, como lograr sobrevividas al parecer bastante prolongadas en pacientes con LMC Ph+ son posibles ahora, al igual que para el cáncer mamario (69,95). Además, se han presentado avances significativos en el

tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato y otros antirreumáticos modificadores de enfermedad, logrando disminuir el daño articular y las secuelas incapacitantes (47,50).

Incluso se han desarrollado medicamentos útiles para hacerle frente a la guerra biológica, donde el ántrax fue un protagonista en la década pasada, o se ha avanzado contra algunas dolencias que si bien no son mortales, generan incapacidad y afectan la calidad de vida como el asma, la osteoporosis y la psoriasis en placas (57,58,60-62). Algunos de estos medicamentos ofrecieron alternativas de uso para las cuales no fueron creados, como el caso de la degeneración macular relacionada con la edad y el bevacizumab (37,38).

No existen dudas, que el mayor desarrollo de los nuevos medicamentos se ha enfocado en el tratamiento del cáncer, lo cual está ligado con la importante morbilidad y mortalidad que genera en el mundo entero (101). Pero también se han convertido en generadores de terapias costosísimas que están poniendo en aprietos a los sistemas de salud de todos los países, incluyendo aquellos de elevados ingresos, quienes han comenzado a preguntarse cuanto están dispuestos a pagar por aumentar una año de vida a un paciente, o un año de vida con calidad para ese mismo paciente (102,103).

La discusión se hace crítica, cuando hablamos del manejo de condiciones no mortales como el asma, la osteoporosis, la psoriasis o la misma artritis reumatoide, donde los costos que se están generando parecen sobrepasar la capacidad financiera que tiene el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia y están consumiendo los recursos que pueden ser prioritarios para la atención de problemas más prevalentes (103).

A todo esto, se debe sumar que no han resultado ser tratamientos inocuos y exentos de toxicidad. Con ellos se han descubierto nuevas reacciones adversas y se han reportado algunas lo suficientemente graves como para condicionar su utilización no solo a la disponibilidad de recursos, sino a la toxicidad aguda y los efectos a largo plazo de elevar la tensión arterial o favorecer la aparición de malignidades (1,2,7,9,23,24,46,67,102). El futuro de estos medicamentos es promisorio y todos los médicos deben estar al día en su conocimiento.

REFERENCIAS

1. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. McGraw-Hill Education. 2012; pp 1731-53
2. Casanova Estruch B. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurologia* **28**(3), 169-178 (2013).
3. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* **11**, 88 (2013).

4. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, Oyee J, Beale S, et al. Rituximab for the First-Line Maintenance Treatment of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma : A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* **31**(5), 403-13 (2013).
5. Niyazi M, Maihoefer C, Krause M, Rödel C, Budach W, Belka C. Radiotherapy and "new" drugs-new side effects? *Radiat Oncol* **6**, 177 (2011).
6. Yan L. Molecular targeted agents--where we are and where we are going. *Chin J Cancer* **32**(5), 225-32 (2013).
7. American Pharmacists Association. *Drug Information Handbook*. 21st Edition. Lexicomp 2012
8. Tak P, Kalden J. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther* **13**(Suppl 1), S5 (2011).
9. Dyer MJ. Safety and efficacy of ofatumumab in patients with fludarabine and alemtuzumab refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ther Adv Hematol* **3**(4), 199-207 (2012).
10. Wu M, Akinleye A, Zhu X. Novel agents for chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* **6**, 36 (2013).
11. Warner JL, Arnason JE. Alemtuzumab use in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: a history and discussion of future rational use. *Ther Adv Hematol* **3**(6), 375-89 (2012).
12. Kousin-Ezewu O, Coles A. Alemtuzumab in multiple sclerosis: latest evidence and clinical prospects. *Ther Adv Chronic Dis* **4**(3), 97-103 (2013).
13. Feldmann G, Brossart P, Zipfel M, von Lilienfeld-Toal M. Mixed response to ipilimumab in a melanoma patient with brain metastases: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* **6**(1), 229-35 (2013).
14. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* **369**(2), 122-33 (2013).
15. Chiche L, Jourde N, Thomas G, Bardin N, Bornet C, Darque A, et al. New treatment options for lupus - a focus on belimumab. *Ther Clin Risk Manag* **8**, 33-43 (2012).
16. Kim SS, Kirou KA, Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* **3**(1), 11-23 (2012).
17. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med* **369**(2), 134-44 (2013).
18. Beck A, Reichert JM. Marketing approval of mogamulizumab: a triumph for glyco-engineering. *MAbs* **4**(4), 419-25 (2012).
19. Tobinai K, Takahashi T, Akinaga S. Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* **7**(3), 235-40 (2012).
20. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* **11**, 404 (2011).
21. Barosi G, Bosi A, Abbraccio MP, Danesi R, Genazzani A, Corradini P, et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* **96**(7), 937-42 (2011).
22. Agarwal R, Abidi MH. Successful autologous stem cell collection with filgrastim and plerixafor after long-term lenalidomide therapy for multiple myeloma. *Hematol Rep* **4**(4), e26 (2012).
23. Arora S, Bhargava A, Jasnosz K, Clark B. Relapsing acute kidney injury associated with pegfilgrastim. *Case Rep Nephrol Urol* **2**(2), 165-71 (2012).
24. Cesaro S, Nesi F, Tridello G, Abate M, Panizzolo IS, Balter R, et al. A randomized, non-inferiority study comparing efficacy and safety of a single dose of pegfilgrastim versus daily filgrastim in pediatric patients after autologous peripheral blood stem cell transplant. *PLoS One* **8**(1), e53252 (2013).
25. Jawad M, Yu N, Seedhouse C, Tandon K, Russell NH, Pallis M. Targeting of CD34+CD38- cells using Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in combination with tipifarnib (Zarnestra) in Acute Myeloid Leukaemia. *BMC Cancer* **12**, 431 (2012).
26. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials. *Haematologica* **98**(8), 1232-6 (2013).

27. Vaklavas C, Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* **3**(4), 209-25 (2012).
28. Stevens PL, Oluwole O, Reddy N. Advances and application of radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Am J Blood Res* **2**(2), 86-97 (2012).
29. Chamrathy MR, Williams SC, Moadel RM. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: from the 'magic bullets' to 'radioactive magic bullets'. *Yale J Biol Med* **84**(4), 391-407 (2011).
30. Weiss GR, Grosh WW, Chianese-Bullock KA, Zhao Y, Liu H, Slingluff CL Jr, et al. Molecular insights on the peripheral and intratumoral effects of systemic high-dose rIL-2 (aldesleukin) administration for the treatment of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* **17**(23), 7440-50 (2011).
31. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Nowakowski GS, Nikcevich DA, et al. Denileukin diftitox in combination with rituximab for previously untreated follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* **26**(5), 1046-52 (2012).
32. Prince HM, Martin AG, Olsen EA, Fivenson DP, Duvic M. Denileukin diftitox for the treatment of CD25 low-expression mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* **54**(1), 69-75 (2013).
33. Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, Lowe PJ, Floch D, Gram H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet* **51**(6), e1-18 (2012).
34. Saghafi h, Rahbar K, Nobakht haghghi A, Qoreishi M , Safdari F. Efficacy of Anti-Interleukin-2 Receptor Antibody (Daclizumab) in Reducing the Incidence of Acute Rejection After Renal Transplantation. *Nephro-Urol Mon* **4**(2), 475-7 (2012).
35. Chanvillard C, Jacolik RF, Infante-Duarte C, Nayak RC. The role of natural killer cells in multiple sclerosis and their therapeutic implications. *Front Immunol* **4**, 63 (2013).
36. Jain L, Vargo CA, Danesi R, Sissung TM, Price DK, Venzon D, et al. The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors. *Mol Cancer Ther* **8**(9), 2496-508 (2009).
37. Akar EE, Oner V, Küçükerdönmez C, Aydın Akova Y. Comparison of subconjunctivally injected bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib for inhibition of corneal neovascularization in a rat model. *Int J Ophthalmol* **6**(2), 136-40 (2013).
38. Li J, Zhang H, Sun P, Gu F, Liu ZL. Bevacizumab vs ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Int J Ophthalmol* **6**(2), 169-73 (2013).
39. Sun M, Shariat SF, Trinh QD, Meskawi M, Bianchi M, Hansen J, et al. An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* **5**(2), 121-8 (2013).
40. Matsumiya W, Honda S, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A. Effectiveness of intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration (AMD): comparison between typical neovascular AMD and polypoidal choroidal vasculopathy over a 1 year follow-up. *BMC Ophthalmol* **13**, 10 (2013).
41. Sabour-Pickett S, Loughman J, Nolan JM, Stack J, Pesudovs K, Meagher KA, et al. Visual performance in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing treatment with intravitreal ranibizumab. *J Ophthalmol* **2013**, 268438 (2013).
42. Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* **7**, 495-501 (2013).
43. Ohr M, Kaiser PK. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis* **3**(4), 153-61 (2012).
44. Saeed MU, Gkaragkani E, Ali K. Emerging roles for antiangiogenesis factors in management of ocular disease. *Clin Ophthalmol* **6**, 533-43 (2013).
45. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and Safety of Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. *Jpn J Clin Oncol* **43**(6), 616-28 (2013).
46. Busquets N, Carmona L, Surís X. [Systematic review: safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients]. *Reumatol Clin* **7**(2), 104-12 (2011).
47. Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res Ther* **13** Suppl 1, S2 (2011).

48. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **108**(1), 40-7 (2013).
49. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* **15**(10), 1-329 (2011).
50. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* **72**(4), 517-24 (2013).
51. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* **7**(1), e30275 (2012).
52. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm* **17**(9 Suppl B), S14-8 (2011).
53. Simsek I. TNF inhibitors - new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* **68**(3), 204-10 (2010).
54. Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults--an update. *J Manag Care Pharm* **18**(4 Supp C), S1-18 (2012).
55. Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin* **8**(2), 78-83 (2012).
56. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther* **13**(6), R204 (2011).
57. Reichert JM. Marketed therapeutic antibodies compendium. *MAbs* **4**(3), 413-5 (2012).
58. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med* **368**(26), 2455-66 (2013).
59. Lebre MC, Jonckheere CL, Kraan MC, van Kuijk AW, Bos JD, de Rie M, et al. Expression of IL-20 in synovium and lesional skin of patients with psoriatic arthritis: differential response to alefacept treatment. *Arthritis Res Ther* **14**(5), R200 (2012).
60. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, et al; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* **367**(16), 1519-28 (2012).
61. Migone TS, Subramanian GM, Zhong J, Healey LM, Corey A, Devalaraja M, et al. Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax. *N Engl J Med* **361**(2), 135-44 (2009).
62. Mazumdar S. Raxibacumab. *MAbs* **1**(6), 531-8 (2009).
63. Ruf P, Kluge M, Jäger M, Burges A, Volovat C, Heiss MM, et al. Pharmacokinetics, immunogenicity and bioactivity of the therapeutic antibody catumaxomab intraperitoneally administered to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* **69**(6), 617-25 (2010).
64. Xu L, Kohli N, Rennard R, Jiao Y, Razlog M, Zhang K, et al. Rapid optimization and prototyping for therapeutic antibody-like molecules. *MAbs* **5**(2), 237-54 (2013)
65. Sebastian M. Review of catumaxomab in the treatment of malignant ascites. *Cancer Manag Res* **2**, 283-6 (2010).
66. Seimetz D. Novel monoclonal antibodies for cancer treatment: the trifunctional antibody catumaxomab (removab). *J Cancer* **2**, 309-16 (2011).
67. Diaz JF, Cardenal R, Gomez-Manchero A, Sanchez-Gonzalez C. Safety and efficacy of tirofiban as adjunctive therapy for patients with ST-elevation myocardial infarction: a comparison versus placebo and abciximab. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* **9**(3), 147-53 (2011).
68. Michelson AD. Advances in antiplatelet therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2011**, 62-9 (2011).
69. Klamová H, Poláková KM, Mužík J, Ráčil Z, Záčková D, Steinerová K, et al. Evaluation of 5-year imatinib treatment of 458 patients with CP-CML in routine clinical practice and prognostic impact of different BCR-ABL cutoff levels. *Cancer Med* **2**(2), 216-25 (2013).

70. Bhamidipati PK, Kantarjian H, Cortes J, Cornelison AM, Jabbour E. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* **4**(2), 103-17 (2013).
71. Breccia M, Alimena G. Second-generation tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment strategy in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Curr Cancer Drug Targets* **12**(4), 391-401 (2012).
72. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J, Eaton V, Hirji I, et al. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and nilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* **2**(1), 5 (2013).
73. Breccia M, Salaroli A, Molica M, Alimena G. Systematic review of dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther* **6**, 257-65 (2013).
74. Piccaluga PP, Paolini S, Bertuzzi C, De Leo A, Rosti G. First-line treatment of chronic myeloid leukemia with nilotinib: critical evaluation. *J Blood Med* **3**, 151-6 (2012).
75. Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng YL, Brooun A, et al. Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* **368**(25), 2395-401 (2013).
76. Roberts PJ. Clinical use of crizotinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Biologics* **7**, 91-101 (2013).
77. Pennell NA. Treating Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lung Cancer in the Weeks After the US Food and Drug Administration Approval of Crizotinib. *J Oncol Pract* **8**(3 Suppl), 34s-7s (2012).
78. Rajendra R, Jones RL, Pollack SM. Targeted treatment for advanced soft tissue sarcoma: profile of pazopanib. *Onco Targets Ther* **6**, 217-22 (2013).
79. Heudel P, Cassier P, Derbel O, Dufresne A, Meeus P, Thiesse P, et al. Pazopanib for the treatment of soft-tissue sarcoma. *Clin Pharmacol* **4**, 65-70 (2012).
80. Harrison C, Vannucchi AM. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Ther Adv Hematol* **3**(6), 341-54 (2012).
81. Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, Wu G, Yan Y, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. *Exp Ther Med* **5**(3), 927-931 (2013).
82. Cohen GS, Black M. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma: a model for therapy. *J Multidiscip Healthc* **6**, 189-95 (2013).
83. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, et al. Meta-analysis of the Efficacy of Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* **14**(2), 691-4 (2013).
84. Amsberg GK, Schafhausen P. Bosutinib in the management of chronic myelogenous leukemia. *Biologics* **7**, 115-22 (2013).
85. Mena F. Latest approved therapies for metastatic melanoma: what comes next? *J Skin Cancer* **2013**, 735282 (2013).
86. Sapkota B, Hill CE, Pollack BP. Vemurafenib enhances MHC induction in BRAF(V600E) homozygous melanoma cells. *Oncoimmunology* **2**(1), e22890 (2013).
87. Vergnenègre A, Borget I, Chouaid C. Update on the treatment of non-small-cell lung cancer: focus on the cost-effectiveness of new agents. *Clinicoecon Outcomes Res* **5**, 137-41 (2013).
88. Chen X, Liu Y, Røe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, et al. Gefitinib or Erlotinib as Maintenance Therapy in Patients with Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *PLoS ONE* **8**(3), e59314 (2013).
89. Sonoda H, Mekata E, Shimizu T, Endo Y, Tani T. Safety and efficacy of panitumumab therapy after metastatic colorectal cancer progression with cetuximab: Experience at a single Japanese institution. *Oncol Lett* **5**(4), 1331-34 (2013).
90. Muhammad S, Jiang Z, Liu Z, Kaur K, Wang X. The role of EGFR monoclonal antibodies (MoABs) cetuximab/panitumab, and BRAF inhibitors in BRAF mutated colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* **4**(1), 72-81 (2013).
91. Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS, Compton CC, Kemeny NE, Benson AB 3rd, et al. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol* **29**(23), 3146-52 (2011).
92. Zhao L, He LR, Xi M, Cai MY, Shen JX, Li QQ, et al. Nimotuzumab promotes radiosensitivity of EGFR-overexpression esophageal squamous cell carcinoma cells by upregulating IGFBP-3. *J Transl Med* **10**, 249 (2012).
93. Perez R, Crombet T, de Leon J, Moreno E. A view on EGFR-targeted therapies from the oncogene-addiction perspective. *Front Pharmacol* **4**, 53 (2013).

94. Nahta R. Molecular Mechanisms of Trastuzumab-Based Treatment in HER2-Overexpressing Breast Cancer. *ISRN Oncol* **2012**, 428062 (2012).
95. Gunturu KS, Woo Y, Beaubier N, Remotti HE, Saif MW. Gastric cancer and trastuzumab: first biologic therapy in gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol* **5**(2), 143-51 (2013).
96. Qin T, Yuan Z, Peng R, Bai B, Shi Y, Teng X, et al. HER2-positive breast cancer patients receiving trastuzumab treatment obtain prognosis comparable with that of HER2-negative breast cancer patients. *Onco Targets Ther* **6**, 341-7 (2013).
97. Stebbing J, Payne R, Reise J, Frampton AE, Avery M, et al. The Efficacy of Lapatinib in Metastatic Breast Cancer with HER2 Non-Amplified Primary Tumors and EGFR Positive Circulating Tumor Cells: A Proof-Of-Concept Study. *PLoS ONE* **8**(5), e62543 (2013).
98. Diessner J, Bruttel V, Becker K, Pawlik M, Stein R, Häusler S, et al. Targeting breast cancer stem cells with HER2-specific antibodies and natural killer cells. *Am J Cancer Res* **3**(2), 211-20 (2013).
99. Tinoco G, Warsch S, Glück S, Avancha K, Montero AJ. Treating breast cancer in the 21st century: emerging biological therapies. *J Cancer* **4**(2), 117-32 (2013).
100. Chen F-T, Yang C-M, Yang C-H. The Protective Effects of the Proteasome Inhibitor Bortezomib (Velcade) on Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat Retina. *PLoS ONE* **8**(5), e64262 (2013).
101. Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, Sautès-Fridman C, Zitvogel L, Kroemer G, et al. Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* **2**(1), e22789 (2013).
102. Machado J, Moncada JC, Pineda R. [Profile of use of anti tumor necrosis factor in Colombian patients]. *Biomedica* **31**(2), 250-7 (2011).
103. Machado Alba JE, Moncada Escobar JC. [Evolution of consumption of high-cost drugs in Colombia]. *Rev Panam Salud Publica* **31**(4), 283-9 (2012).