



FARMACOLOGÍA

II

4º CURSO GRADO FARMACIA

Tema 1. Vacunas.



Introducción

- Las **vacunas** son preparaciones antigénicas capaces de producir anticuerpos frente a un agente infeccioso, o una toxina producida por dicho agente, de tal forma que inducen una respuesta inmunitaria pero no provocan la enfermedad infecciosa.
- La **vacunación** consiste en la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora mediante la administración de una vacuna.





- **Edward Jenner** fue el médico inglés que en 1796 descubrió la **vacuna frente a la viruela**, la primera vacuna efectiva y segura de la historia.
- La viruela fue una enfermedad con una elevada incidencia y mortalidad en el siglo XVIII.
- Jenner observó que, por un lado, las personas que habían sobrevivido a la enfermedad no volvían a contraerla y, por otro, que la viruela no afectaba a las personas que trabajaban con ganado vacuno.
- Con estas dos observaciones, Jenner inoculó viruela bovina a un niño sano que desarrolló fiebre y las lesiones leves de la variante animal.
- Dos meses después, inoculó el virus humano en ese mismo niño sin que desarrollara la enfermedad (inmunidad cruzada).

- Desde entonces hasta ahora, el desarrollo de la vacunología ha sido espectacular, especialmente a partir de los años 90 gracias a los avances en biología molecular y en el conocimiento del sistema inmunitario.
- Actualmente **existen vacunas para prevenir de forma efectiva 27 enfermedades**: ántrax, cólera, difteria, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas, enfermedad meningocócica, enfermedad neumocócica, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, gastroenteritis por rotavirus, gripe, *Haemophilus Influenzae* tipo b, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis E, parotiditis, poliomielitis, rabia, rubéola, sarampión, tétanos, tosferina, tuberculosis, varicela/herpes zoster, virus del papiloma humano (VPH) y covid.

2 CONCEPTOS DE LAS VACUNAS



- **inmunogenicidad** propiedad de la vacunas para inducir una respuesta inmunitaria detectable, es decir alcanzar el nivel de anticuerpos suficientes para estar protegidos frente a la enfermedad para la cual nos hemos vacunado.
- **reactogenicidad** reacciones adversas locales o sistémicas que la vacuna puede producir tras su administración.

Composición de las vacunas



Las vacunas están constituidas principalmente por:

- La **antígeno o parte activa** es el agente infeccioso completo atenuado, fragmentos del agente infeccioso, polisacáridos o proteínas de superficie y en el caso de vacunas frente a toxinas, el agente activo será la toxina inactivada, que recibe el nombre de toxoide.
- El **adyuvante** es la fracción de la vacuna que actúa como modulador de la respuesta inmune que genera la parte activa, también puede estimular de células presentadoras de antígeno y producir citoquinas. Los adyuvantes más habituales son sales de aluminio, polímeros y emulsiones oleosas.
- **Estabilizantes:** propiedades y potencia (azúcares, aa, proteínas)
- **Conservantes:** Hg (tiomersal) y antibióticos (Neomicina)
- **Tensioactivos** que mantienen mezclados los componentes de la vacuna.
- **Sustancias residuales**, infimas cantidades de sustancias usadas durante la fabricación. Proteínas de huevo, levaduras, antibióticos, ...
- **Diluyentes**, líquidos para diluir la vacuna en la concentración correcta. Agua esterilizada.

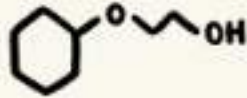
Tiomersal; compuesto mercurial, se emplea como conservante en vacunas, las vacunas de nuestro país no lo contienen. Ha estado en estudios por su relación con autismo y alt del desarr neurológico



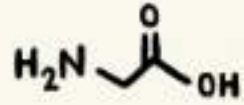
ANTÍGENO



COADYUVANTE



CONSERVANTES



ESTABILIZANTES



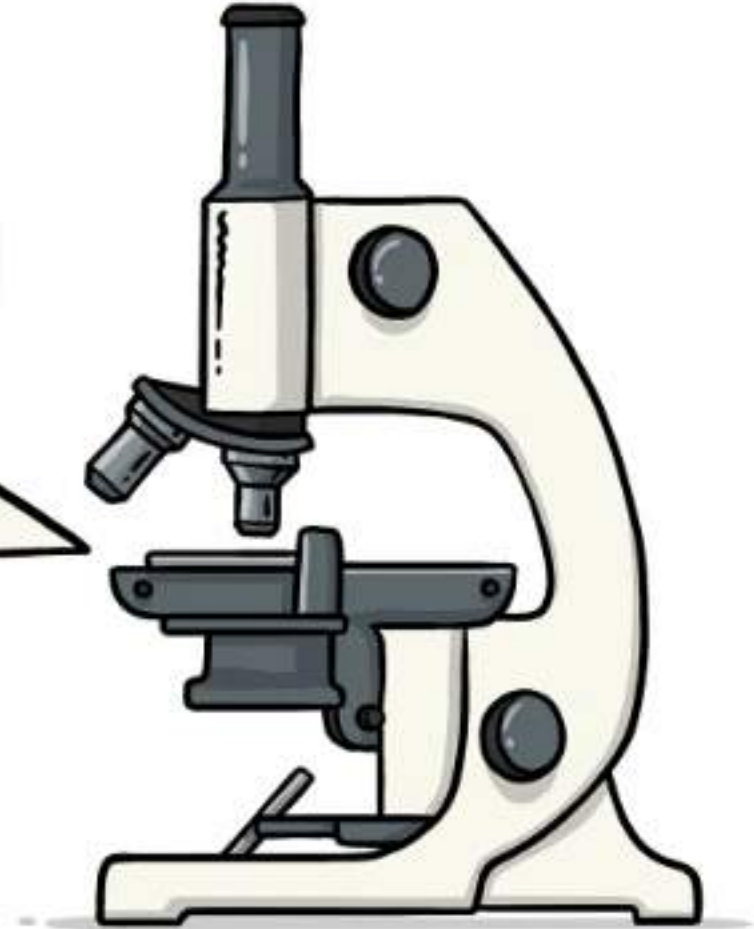
SUSTANCIA
TENSIOACTIVA



PRODUCTOS
RESIDUALES



DILUYENTE





La inmunidad que producen las vacunas es la denominada **inmunidad adquirida, adaptativa o específica**. Se caracteriza por no ser congénita, ya que se va desarrollando según el sistema inmunitario se va viendo expuesto a distintos agentes infecciosos, por producir una respuesta específica para cada antígeno concreto, por tener capacidad de aprendizaje, adaptación y de recordar ante posibles futuras exposiciones al antígeno.

En la **inmunidad celular**, los microorganismos y sus toxinas son atacados directamente por células.

En el caso de la **inmunidad humoral**, el ataque se produce con anticuerpos que inactivan y señalan los agentes más peligrosos para que sean destruidos.

Características de las vacunas

Las vacunas son productos biotecnológicos con un proceso de fabricación muy complejo que requiere de numerosos y rigurosos controles de calidad que garanticen su eficacia, efectividad y seguridad.

@elblogdepills

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE LAS VACUNAS

EFICACIA		Representa la reducción porcentual del riesgo de desarrollar la enfermedad que proporciona la vacuna, medida en condiciones controladas en el laboratorio (antes de su comercialización)
EFECTIVIDAD		Representa esta misma reducción medida en condiciones reales no controladas (una vez comercializada)
EFICIENCIA		Se evalúa comparando los beneficios que sobre la salud tiene la aplicación de la vacuna frente a los costos derivados de su implementación

Las vacunas tienen que cumplir con una serie de características:

- ser altamente inmunogénicas
- fáciles de administrar
- no producir la enfermedad que pretenden prevenir
- no tener efectos adversos o que éstos sean lo más leves posibles
- producir una protección duradera con el menor número posible de dosis
- tener una potencia medible
- ser más eficientes que el tratamiento, si existe, de la enfermedad que pretenden prevenir.

A esto habría que añadir factores como la globalización en la producción y dificultades para predecir la demanda, por lo que no es difícil encontrarse con problemas de abastecimiento de vacunas.

Conservación de las vacunas

- Cadena de frío
- 2 y 8°C
- Control temperaturas (almacenamiento)
- Las vacunas víricas atenuadas (triple vírica o varicela) son las más sensibles a cambios de temperatura.



Clasificación de las vacunas

- **Clasificación microbiológica**

Según el integrante antigénico: Vacunas bacterianas o víricas

	VIVAS / ATENUADAS	MUERTAS / INACTIVADAS
Bacterianas		
Enteras	Tuberculosis (vacuna BCG) Cólera oral Fiebre tifoidea oral	Cólera i.m. Tos ferina Fiebre tifoidea parenteral
Subunidades/toxoides		Tétanos Difteria
Polisacáridos capsulares		Meningococo A, C, Y, W135* Neumococo 23 valente
Conjugadas		Meningococo C Neumococo 7 valente <i>Haemophilus influenzae</i> b
Componentes acelulares		Tos ferina acelular
Víricas		
Enteras	Varicela Fiebre amarilla Polio oral Polio oral Sarampión Rubeola Paperas Rotavirus Herpes zóster	Rabia Gripe Polio inyectable Hepatitis A Encefalitis japonesa* Encefalitis Centroeuropea*
Subunidades		Hepatitis B Gripe Papilomavirus

* Solo disponibles a través de Sanidad Exterior y los Centros de Vacunación a Viajeros autorizados.

- **Clasificación según el método de fabricación**

- a) Atenuadas**

- A partir de microorganismos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo, pero que conservan su capacidad antigénica ya que son microorganismos vivos.

- Su inmunogenicidad suele ser de larga duración y muy intensa, parecida a la enfermedad natural, ya que inducen inmunidad celular y humoral.

- Suelen requerir dosis bajas de antígenos o incluso se podría reducir la cantidad de antígeno a administrar en dosis sucesivas, en muchos casos suele ser suficiente con una sola dosis (excep polio oral al menos tres dosis).

- Pueden ser **contagiosas** para el entorno favoreciendo la infección por el microorganismo atenuado en lugar del microorganismo salvaje, lo que sucede con la vacuna oral de polio → prudentes a la hora de la vacunación a inmunodeprimidos o su entorno.

b) Inactivadas.

- A partir de microorganismos muertos mediante procedimientos físicos o químicos (calor, formol, etc).
- Pueden ser a su vez de cuatro tipos: vacunas de microorganismos totales o enteros, con antígenos purificados, fracciones víricas o bacterianas, o con antitoxinas (toxoides o anatoxinas).
- Respuesta es menos intensa, menos duradera en el tiempo, es de tipo humoral, suele requerir varias dosis para la primovacunación y para mantener un nivel de anticuerpos óptimo.
- Ventajas: más estables, suelen llevar adyuvantes (facilita y potencia su respuesta), y no es posible la difusión de la infección en los no vacunados.

VACUNAS ATENUADAS

- Atenuación mediante pases en cultivos celulares o en medios bacteriológicos.
- Suelen requerir una sola dosis.
- Necesitan un número menor de microorganismos.
- Suelen ser menos estables.
- No requieren adyuvantes.
- Inducen respuesta humoral y celular.
- Hay la posibilidad de difusión de la infección entre no vacunados.

VACUNAS INACTIVADAS

- Pueden elaborarse a partir de microorganismos completamente virulentos.
- Requieren múltiples dosis.
- Necesitan gran número de microorganismos.
- Son más estables.
- Requieren adyuvantes.
- Inducen solo la producción de anticuerpos.
- No es posible la difusión de la infección a los no vacunados.
- Por lo general se administran por vía parenteral.

c) Recombinantes.

- A partir de la clonación de genes que codifican proteínas antigénicas específicas en una célula huésped.
- En cuanto a la inmunogenicidad y reactogenicidad se comportan como las vacunas inactivadas.

d) Sintéticas.

- A partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo. Al igual que en el caso anterior, los comentarios sobre inmunogenicidad y reactogenicidad son los mismos que en las vacunas inactivadas.

- **Clasificación según su composición**

- a) **Vacunas monovalentes.** Contienen un solo componente antigénico.
- b) **Vacunas polivalentes.** Contienen distintos tipos antigénicos de una misma especie, sin inmunidad cruzada entre ellos.
- c) **Vacunas combinadas.** Contienen una asociación de varios elementos antigénicos de distintas especies o microorganismos.

La inmunidad cruzada (cross-immunity) se define como la protección contra un patógeno obtenida mediante la inmunidad adquirida por una exposición previa a un patógeno relacionado o a sus antígenos. Esta protección reduce la gravedad de la enfermedad causada por el patógeno, sin prevenir necesariamente la infección.

- **Clasificación según su uso sanitario**

a) Vacunas sistemáticas. Vacunas que tienen un interés sanitario de tipo comunitario y que se aplican por tanto a la totalidad de la población, formando parte de los programas de vacunación de los distintos países.

Dentro de este grupo tenemos todas aquellas vacunas que de forma general se emplean en la infancia y que forman parte del **calendario vacunal**: poliomielitis, difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, meningitis por *Haemophilus influenzae* y meningococo C, rubeola, sarampión y paperas (triple vírica), eficaces frente a enfermedades frecuentes en la infancia.

Algunas como la vacuna oral de polio y la del sarampión están permitiendo en la actualidad incluso la erradicación de estas dos enfermedades.

b) Vacunas no sistemáticas. Vacunas que no tienen un interés comunitario sino individual, estando indicadas en función de factores de riesgo, personales o ambientales de cada individuo, o ante la aparición de brotes epidémicos.

Se aplican **fuera del calendario vacunal** y con más frecuencia en adultos.

Se incluye también la **vacunación del viajero**.

VACUNAS SISTEMÁTICAS	VACUNAS NO SISTEMÁTICAS
DTPa VPI (vacuna de polio inactivada) Triple vírica VHB (vacuna de hepatitis B) Hib (vacuna de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b) Antimeningocócica C Papilomavirus Varicela ¹ Antineumocócica conjugada ¹	Fiebre tifoidea BCG (vacuna contra la tuberculosis) Antineumocócica Cólera Gripe Rabia Fiebre amarilla Varicela VHA Encefalitis japonesa Rotavirus Antimeningocócica tetravalente (A+C+Y+W135)
1. Sólo en algunas Comunidades Autónomas	

La vacuna DTPa combina la protección contra el tétanos, difteria y tosferina.
La vacuna triple vírica combina rubeola, sarampión y paperas.

Normas generales sobre el uso de las vacunas

- Es necesaria la desinfección de la zona de punción. Se debe esperar a que ésta se seque antes de administrar las vacunas. **Se recomienda la limpieza con gasa o algodón empapada con armil, agua destilada o suero fisiológico y se deja secar.** Como norma **NO se recomienda utilizar alcohol o clorhexidina**, porque podría inactivar las vacunas vivas.

La recomendación general es:
Si camina, en el deltoides
Si no camina, en el muslo



- Tres **vías de administración: oral, intramuscular y subcutánea o hipodérmica**. Una u otra obedece a las indicaciones que las casas comerciales hacen en cada caso y que es conveniente seguir adecuadamente. Cada vía tiene sus peculiaridades y condiciona que las vacunas requieran a veces más de una dosis (polio **vía oral**, caso de vómito en los 5-10 minutos siguientes a la vacunación, requiere revacunación).
- En admon **intramuscular** debemos recordar que si bien es una buena vía de administración, ésta no se debe emplear en el caso de diátesis hemorrágica.
- Lugares más empleados por su seguridad y eficacia son el deltoides y el vasto externo (cara externa del muslo) en el caso de los niños menores de 18 meses.

- La vía **hipodérmica** o **subcutánea** es de absorción más lenta pero igual de eficaz y es la elegida en vacunas atenuadas como **triple vírica** o **fiebre amarilla**, aunque también se emplea en algunas inactivadas como **polio inyectable**, o incluso en vacunas de polisacáridos como la **antimeningocócica** y la **antineumocócica**.
- La vía **intradérmica**, pero ésta sólo se usa en el caso de la vacuna contra la **tuberculosis** que hoy por hoy tiene un uso restringido a los recién nacidos en un seno familiar de alto riesgo de contraer la enfermedad, y en el caso de la vacuna contra la **rabia** que en nuestro medio se emplea como profilaxis post-exposición.

Administración

Intramuscular (IM):
vacunas muertas

90°



Subcutánea (SC):
vacunas vivas (TV y varicela)

45°



Oral:
rotavirus, fiebre tifoidea y cólera

Intradérmica: BCG



Mecanismo de actuación de las vacunas

Hay tres respuestas secuenciales frente a la vacunación:

- a)** Inducción de cascadas proteolíticas que tratan de aislar el cuerpo extraño (complemento, calicreína y sistema de coagulación).
- b)** Reconocimiento y atrapamiento del microorganismo o el antígeno por las células fagocíticas.
- c)** Inducción de una respuesta humoral por liberación de péptidos antimicrobianos.

<https://www.youtube.com/watch?v=0NebEWKZ0ro>

Calendario vacunal

CALENDARIO VACUNAL INFANTIL

Vigente durante el año 2022



Región de Murcia
Consejería de Salud
Dirección General de Salud
Pública y Adicciones



EDAD		Difteria	Tétanos	Tosferina	H. influenzae b (Hib)	Hepatitis B (1)	Polio (inactivada)	Neumococo (conjugada)	Meningococo	Triple Virica	Varicela	Papilomavirus (VPH)
M E S E S	2	💧	💧	💧	💧	💧	💧	💧				
	4	💧	💧	💧	💧	💧	💧	💧	💧 (Men C)			
	11	💧	💧	💧	💧	💧	💧	💧				
	12								💧 (2) (Men ACWY)	💧		
	15										💧	
A Ñ O S	4									💧	💧 (3)	
	6	💧	💧	💧			💧 (4)					
	11-12								💧 (5) (Men ACWY) Vacunación Escolar		💧 (6) (2 dosis)	💧 (7) (2 dosis) Vacunación Escolar
	14	💧	💧									

- (1) En recién nacidos de madre portadora de AgsHB: 1.ª dosis de vacuna e inmunoglobulina al nacer, la 2.ª dosis de vacuna a los 2 meses, la 3.ª a los 4 meses y la 4.ª dosis a los 11 meses.
- (2) Nacidos a partir del 1 de marzo de 2021.
- (3) La dosis de los 4 años (2ª dosis de sarampión, rubeola, parotiditis y varicela) se administrará utilizando la vacuna Tetravirica.
- (4) En los niños nacidos a partir del 1 de Julio de 2016. Se utilizará una vacuna combinada en forma de tetravalente.
- (5) Vacunación sistemática a niñas y niños nacidos en el 2011. Recaptación de no vacunados previamente nacidos entre 2001 y 2010.
- (6) Para aquellos niños que no la hayan padecido y no hayan sido vacunados con anterioridad.
- (7) Vacunación sistemática a niñas nacidas en el 2011. Recaptación de no vacunados previamente nacidos entre 2004 y 2010. Esquema de vacunación 2 dosis (0 y 6 meses) con 14 años o menos y 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) para las de 15 o más años.

2022

CALENDARIO GRÁFICO DE VACUNACIONES. AÑO 2022

Edad	Vacunas
2 meses	  
4 meses	   
11 meses	  
12 meses	Nacidos A PARTIR de 01/03/2021   Nacidos ANTES de 01/03/2021  
15 meses	 
4 años	 
6 años ¡CAMBIO DE CALENDARIO!	Nacidos ANTES de 01/07/2016*    Nacidos A PARTIR de 01/07/2016 
11 años	  No a niños susceptibles (no vacunados o que no hayan pasado la enfermedad). 1 dosis con intervalo de 3 meses.
6.º de E. Primaria 11 - 12 años (Vacunación Escolar)	   Vacunación: cervicalar en niños nacidos en 2011. 2 dosis con un intervalo de 12 meses.
14 años	  

En los cuadros en rojo se muestra la codificación en OMI-AP de las vacunas y los laboratorios.

Beneficios derivados de la introducción de programas de vacunación

- **Erradicación y control de enfermedades:** eliminación de la viruela y reducción en un 99% del número de casos de poliomielitis.

Las vacunas han permitido reducir la morbilidad asociada y aumentar la calidad de vida. Esto es especialmente relevante en pacientes crónicos que resultan más susceptibles de desarrollar complicaciones derivadas.

- **Inmunidad de rebaño:** las vacunas ofrecen protección no sólo al individuo vacunado sino también al resto de la comunidad.
- **Prevención de enfermedades relacionadas y cáncer:** las vacunas han demostrado ofrecer protección no sólo ante la enfermedad diana sino también contra enfermedades relacionadas. Por ejemplo, la vacuna frente a la gripe confiere protección frente a otitis, la del sarampión frente a la disentería o la neumonía y, como es bien conocido, la vacuna del VPH protege frente a distintos tipos de cáncer.

- **Reducción de resistencias antimicrobianas:** la vacunación es una estrategia preventiva, evitaría la infección y uso de antibióticos evitando la aparición de resistencias (vacunación frente gripe puede reducir hasta en un 64% el uso de AB).
- **Repercusión sobre los sistemas sociales:** por reducción de costes producidos por enfermedades que son inmunoprevenibles (costes indirectos por pérdida de productividad, bajas laborales, ausencia escolar,...)

Las **tasas y coberturas de vacunación** son los principales **indicadores del éxito** de la implementación de los **programas de vacunación**. Por el contrario, unas cifras bajas pueden suponer un problema de salud pública.

En España, las tasas de vacunación en la infancia son muy elevadas (96%) siendo el país de referencia en Europa, aunque estos valores van descendiendo paulatinamente, primero en la adolescencia (79%) y posteriormente en la edad adulta (56%).

Vacunación en situaciones de post-accidente o exposiciones inevitables



Vacunación antitetánica

La mayoría de los casos acontecen en la población adulta y que además la mortalidad de los mismos es muy elevada

La prevención frente a tétanos debe realizarse pre-exposición mediante los programas de inmunización infantil, dejando para la profilaxis post-exposición el menor número de casos.

Además de que se complete el calendario vacunal se cumpla la revacunación de la población adolescente y adulta cada 10 años.

Si esto no se ha hecho hay vacunar a aquellos sujetos que requieren asistencia sanitaria por un determinado problema y que sean susceptibles de contraer la enfermedad → profilaxis post-exposición.



	HERIDA LIMPIA	HERIDA SUCIA
No vacunado Vacunación dudosa Menos de 3 dosis	Vacunación	Vacunación IGT
Vacunación completa	Nada (pacientes vacunados hace menos de 10 años). Vacunación (pacientes vacunados hace más de 10 años).	Nada (pacientes vacunados hace menos de 5 años). Vacunación (pacientes vacunados hace más de 5 años).

Tabla 7. Actuación en caso de herida tetanígena.



Vacunación antirrábica

En España no se han declarado casos de rabia humana desde 1995, si bien no podemos descuidar nuestra atención ante una enfermedad que constituye un importante problema de salud Pública en nuestro medio. la rabia, que sólo afecta al hombre de forma secundaria, previo contacto con animales, es fiel reflejo de la distribución de la enfermedad en los animales y del grado de contacto del hombre con estos.

La vacuna antirrábica indicaciones :

- a)** Prevención pre-exposición en sujetos con alto riesgo por motivos laborales.
- b)** Viajeros que vayan a permanecer más de un mes en zonas endémicas donde corra el peligro de no recibir tratamiento adecuado, sobre todo en el caso de niños.
- c)** Profilaxis post-exposición.

- En el caso que nos ocupa de la profilaxis post-exposición sólo está indicada si realmente se ha producido exposición, entendida ésta como cualquier circunstancia que permita la entrada del virus en el organismo, a través de soluciones de continuidad de la piel o membranas mucosas.
- La probabilidad de la infección varía según la naturaleza de la exposición, distinguiéndose entre mordedura y no mordedura.

- la primera actuación en la profilaxis post-exposición es la de hacer un tratamiento local de la herida que debe de ir orientada a la limpieza y lavado de la misma con agua y jabón. este hecho tan simple llega a reducir el riesgo de la enfermedad hasta en un 90%.
- De forma simultánea al tratamiento de la herida, se debe proceder a la administración de la inmunoglobulina, dentro de las primeras 24 horas, que nos confiere una protección de unos 21 días, por lo que es necesario empezar la inmunización activa con la vacuna lo antes posible.
- En el caso de haber recibido la vacuna de rabia en los 5 años anteriores no es necesaria la vacunación.

Lameduras sobre piel intacta	• No hacer nada.
Mordeduras de piel descubierta, arañazos o erosiones leves sin sangrado.	• Zonas de alto riesgo: vacunación inmediata. • Zonas de bajo riesgo: se puede esperar, haciendo observación directa del animal si es doméstico; en caso de no serlo habría que sacrificarlo. Si el animal sigue sano tras 10 días de observación veterinaria o si las muestras analizadas de los animales sacrificados son negativas, no será necesario vacunar al paciente.
Mordeduras o arañazos con lesión de mucosas y sangrado	• Zonas de alto riesgo: vacunación inmediata con administración de Ig específica. • Zonas de bajo riesgo: se puede esperar, haciendo observación directa del animal si es doméstico; en caso de no serlo habría que sacrificarlo. Si el animal sigue sano tras 10 días de observación veterinaria o si las muestras analizadas de los animales sacrificados son negativas, no será necesario vacunar al paciente.

Tabla 37. Pautas de actuación para la prevención antirrábica.

Vacunación en Viajeros

- Viajes a destinos donde el alojamiento es de mala calidad y la higiene es inadecuada, donde no hay agua potable, ni recursos médicos accesibles, pueden suponer un riesgo grave para la salud del viajero.
- Tener en cuenta la epidemiología de las enfermedades infecciosas en los países de destino.
- El viajero debe acudir a un **centro especializado en Viajes Internacionales y Medicina del Viajero**. esta consulta debe producirse idealmente como mínimo de 4-6 semanas antes del inicio del viaje, ya que muchas de las pautas de vacunación o quimioprofilaxis requieren de este tiempo para ser efectivas. Los profesionales de estos centros realizarán recomendaciones de vacunación y profilaxis en función de las características del viaje, las particularidades del viajero, la disponibilidad de profilaxis o tratamiento para cada enfermedad en destino, el acceso a servicios médicos y los riesgos para la salud Pública asociados.

Vacunas de uso selectivo

Se deben administrar sólo a aquellos viajeros que se dirigen a destinos específicos. La decisión de recomendar la vacuna dependerá de la valoración individual del riesgo: cólera, hepatitis a, encefalitis japonesa, enfermedad meningocócica, rabia, encefalitis de tick-Borne, fiebre tifoidea y fiebre amarilla.

Vacunas de uso obligatorio

El hecho de que un país no exija la vacunación obligatoria de una enfermedad, no significa que no exista riesgo de exposición en ese país.

- a) fiebre amarilla. algunos países en los que no hay fiebre amarilla, pero está presente el mosquito vector y los huéspedes primates no humanos, exigen certificado de vacunación de fiebre amarilla a los viajeros. es válida desde 10 días después de la vacunación durante 10 años.
- b) enfermedad meningocócica.
- c) Poliomielitis.

Quimioprofilaxis malaria

la quimioprofilaxis recomendada en viajes internacionales se centra básicamente en el paludismo. las zonas del planeta en las que existe riesgo de contagio se localizan en África subsahariana, centroamérica y sudamérica, sudeste asiático, subcontinente indio, oriente Medio y la península arábiga.

La profilaxis se recomendará cuando exista riesgo de contagio. las dosis de administración son:

- a) **cloroquina**. 300 mg una vez por semana el mismo día de la semana o 100 mg 6 días en semana. la pauta comienza una semana antes del viaje, durante todo el viaje y 4 semanas después del regreso.
- b) **Proguanil**. 200 mg diarios desde el inicio del viaje hasta 4 semanas después del regreso.
- c) **Mefloquina**. 250 mg una vez por semana el mismo día de la semana. la pauta comienza una semana antes del viaje, durante todo el viaje y 4 semanas después del regreso.
- d) **Doxiciclina**. 100 mg una vez al día desde el inicio del viaje hasta 4 semanas después del regreso.
- e) **Primetamina**. 25 mg una vez por semana. el tratamiento comenzará inmediatamente antes de ir al área endémica, y se mantendrá 4 semanas después del regreso.

En España se ha utilizado también mucho la **mefloquina** (lariam®), medicamento que se adquiere a través de medicamentos extranjeros. la dosis recomendada es de 250 mg una vez por semana el mismo día de la semana. La pauta comienza una semana antes del viaje, durante todo el viaje y 4 semanas después del regreso.

Vacunación en personal sanitario

TABLA 1. Principales riesgos biológicos del personal sanitario y vacunas disponibles

Transmisión sérica HIV/sida Hepatitis B* Hepatitis C	Transmisión entérica Hepatitis A* Rotavirus* <i>Salmonella</i> */ <i>Shigella</i>
Transmisión respiratoria Tuberculosis* Gripe* Sarampión* Tos ferina* Parotiditis* Rubéola* Virus respiratorio sincitial Infección meningocócica* Parvovirus B19	Transmisión por contacto Herpes simple Herpes varicela-zóster* <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> grupo A Escabiosis Conjuntivitis vírica

*Vacuna disponible.

Tabla 6: Vacunas en sanitarios

**Vacunas especialmente
recomendadas**

Hepatitis B.

Gripe.

Triple vírica.

Varicela.

Tétanos-difteria.

**Vacunas con recomendaciones
específicas**

Hepatitis A.

Polio.

Tos ferina.

Meningococo.

Neumococo.

Fiebre tifoidea.

Tuberculosis.

Seguridad vacunal: acontecimientos adversos después de la vacunación (AADV)

La mayoría de las vacunas pueden presentar algún tipo de reacción adversa, si bien es cierto que rara vez se consideran de carácter grave. sin embargo siempre hay que valorar la relación riesgo/beneficio en la administración de vacunas. sirvan algunos ejemplos ilustrativos:

- a) beneficio alto y riesgo bajo. Es la situación ideal. por ejemplo la vacuna anti-vHb.
- b) beneficio alto y riesgo elevado. se podría considerar buscar una alternativa, como se ha conseguido al sustituir la vacuna dtp de células enteras por la vacuna dtp acelular.
- c) beneficio poco claro y riesgo bajo. vacuna frente a cólera.
- d) beneficio no demostrado y riesgo elevado. Es una situación inaceptable.

Es importante conocer que después de la vacunación se prefiere el término evento adverso a reacción adversa porque conviene puntualizar que la relación temporal entre la administración de la vacuna y el evento adverso no implica una asociación causal (causa-efecto). Recientemente otros autores y en este mismo sentido acuñan el término de **acontecimiento adverso después de la vacunación (aadv)**.

Clasificación de AADV

según su extensión o afectación podemos clasificar los aadv en:

- a) Reacciones locales.** como dolor, induración, enrojecimiento. aparecen hasta en el 50% de las dosis administradas. suelen aparecer a las 48 horas tras la inyección y su naturaleza suele ser leve a autolimitada. son más frecuentes en vacunas inactivadas, sobre todo si tienen coadyuvantes (dtp).
- b) Reacciones sistémicas.** como fiebre, malestar, dolor muscular o articular, dolor de cabeza, anorexia, convulsiones, etc. son reacciones adversas de carácter muy variado, que suelen aparecer tras la administración de la vacuna. su naturaleza suele ser leve. son raras con las vacunas inactivadas, y más frecuentes en vacunas vivas atenuadas.
- c) Reacciones alérgicas.** pueden cursar con urticaria, rinitis, broncoespasmo o anafilaxia. son causadas por el antígeno de la vacuna o cualquier otro componente de la misma (conservante, estabilizante, antibiótico, etc.). aunque son infrecuentes ($<1/500.000$ dosis), pueden ser fatales. Su riesgo se disminuye con una adecuada anamnesis de la persona a la que se le administrará la vacuna.
- d) Reacciones teratogénicas.** la teratogenia es una posibilidad siempre a tener en cuenta. como norma general se recomienda no administrar vacunas en el primer trimestre del embarazo, y salvo excepciones, evitar la administración de vacunas atenuadas durante la gestación.

Según su posible relación de causalidad tendríamos distintas situaciones:

a) AADV inducidos por la vacuna. se asocian a las características intrínsecas del preparado vacunal y a la respuesta del vacunado. biológicamente no se espera que ocurra sin la vacunación. por ejemplo, la poliomielitis asociada con la vacuna oral antipoliomielítica de virus atenuados.

b) AADV potenciados por la vacuna. son reacciones que podrían ocurrir en cualquier caso en personas susceptibles, pero se ven precipitadas por la vacunación. por ejemplo convulsiones febriles en niños.

c) AADV por error en la fabricación o manipulación. se deben a anomalías en la producción (como en caso de productos contaminados), fallos en almacenamiento o manejo (en caso de interrupción de la cadena del frío) o por fallos en la administración de la vacuna:

- administración de la vacuna a un grupo de edad inadecuado.
- utilización de una vía de administración incorrecta.
- utilización de dosis y/o calendario vacunal no recomendado.

d) AADV coincidentes con la vacuna. ocurren después de la vacunación pero no cumplen ninguno de los criterios anteriores. reflejan una relación temporal, pero no existe suficiente evidencia para establecer causalidad.

AADV y su relación con las principales vacunas

En España con los registros de tarjeta amarilla del sistema Español de Farmacovigilancia, durante un periodo de tiempo de 10 años, se atribuye a las vacunas el 11,9% (n = 291) del total de reacciones adversas presentadas.

En este sentido, la OMS elabora un listado de los aavd más comunes que aparecen tras la administración de las vacunas

VACUNA	REACCIÓN LOCAL	FIEBRE	IRRITABILIDAD, MALESTAR
Tuberculosis	Común	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	5-10%	2-10%	—
Hepatitis B	30% (adultos) 5% (niños)	1-8%	—
SRP	Hasta 10%	Hasta 5%	Hasta 5%
VPO	0	< 1%	< 1% ¹
Tétanos / DT	Hasta 10% ²	Hasta 10%	Hasta 25%
DTPe ³	Hasta 50%	Hasta 50%	Hasta 60%

1. Diarrea, cefalea y dolores musculares.

2. Es probable que las tasas de reacciones locales aumenten con las dosis de refuerzo entre el 50-85%.

3. Para la vacuna antitosferinosa de células enteras. Las tasas para la vacuna antitosferinosa acelular son más bajas.

Tabla 6I. Reacciones adversas más comunes asociadas a las vacunas (Datos de OMS).

Contraindicaciones de las vacunas

- ¡¡ SON **EFICACES** Y **SEGURAS** !!
 - No en hipersensibilidad (reacción anafiláctica previa a la vacuna o a algún componente)
 - Reacción anafiláctica alergia huevo (no gripe, fiebre amarilla, tripe vírica?)
 - Anafilaxia a gelatina (no triple vírica, varicela)
 - Alérgicos a levadura (no hepatitis B, papiloma humano)
 - Fiebre > 38 °C, infección aguda
 - Inmunodeprimido o Embarazo no vacunas con gérmenes vivos atenuados
- Anafilaxia. Tto:
 - Adrenalina 1/1000 (1mg=1ml)
dosis 0,01 ml/kg, hasta un max de 0,5 ml
vía intramuscular

Falsas contraindicaciones de las vacunas

- Enfermedad febril aguda leve
- Tratamiento antibiótico simultáneo
- Convalecencia de una enfermedad
- Exposición reciente a una enfermedad infecciosa
- Embarazo de la madre y vacunación de los convivientes
- Alergia a la penicilina u otros antibióticos, excepto neomicina (no triple vírica, gripe, poliomielitis inactivada) o estreptomicina (poliomielitis inactivada)
- Antecedente familiar de convulsiones, muerte súbita del lactante, reacciones graves a vacunas
- Desnutrición
- Prematuridad
- Reacción vacunal previa leve o moderada
- Vacunación de la madre que esté lactando

Movimientos antivacunas

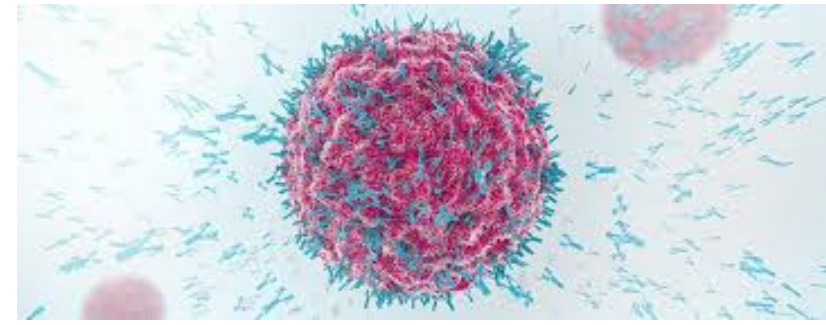


- Necesidad continua de información sobre eficacia y seguridad de las vacunas en un contexto donde la aparición reciente de los llamados *grupos antivacunas*, que se manifiestan abiertamente en contra de la vacunación colectiva de la población, podría acarrear consecuencias nefastas.
- Nos movemos en una sociedad cada vez más informada que desea que su opinión se tenga en cuenta en la toma de decisiones, sobre todo si afectan como es nuestro caso a la información sobre vacunas.
- *The New England Journal of Medicine* publicó un editorial señalando una serie de eventos adversos no fundamentados en relación a las vacunas

VACUNA	EFFECTO ADVERSO
Sarampión	Autismo, alteraciones relacionadas con el desarrollo.
DTP	Síndrome de la muerte súbita del lactante, epilepsia.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Diabetes mellitus.
VPI	Poliomielitis paralítica.
Hepatitis B	Esclerosis múltiple.
Carbunco	Fatiga, síndrome de la Guerra del Golfo.
Enfermedad de Lyme	Artritis inflamatoria crónica.
Restos de vacunas	Problemas sistémicos múltiples
Vacunación múltiple	Efectos inmunológicos nocivos sin definir provocados por interacción entre vacunas.

Tabla 62. Reacciones adversas a vacunas no fundamentados (Tomado de N Engl J Med. 2002; 347: 1477-82).

Estrategia de vacunación COVID-19



- La vacunación frente a la COVID-19 constituye actualmente la mejor herramienta para evitar la carga de enfermedad y salvar vidas, al aumentar los niveles de inmunidad de la población.
- La vacuna frente al COVID-19 reduce el riesgo de infectarse por SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y en caso de enfermar reduce la probabilidad de desarrollar enfermedad grave y de morir. Las personas vacunadas deberán continuar adoptando las medidas preventivas para reducir la transmisión (lavado de manos, uso de mascarilla y distancia interpersonal).

- La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con distintas mutaciones, pueden aumentar su capacidad de infección y transmisión, así como disminuir la efectividad de las vacunas actualmente disponibles.
- Respuesta inmune deficiente en personas inmunocomprometidas, y de una pérdida de la efectividad de las vacunas con el paso del tiempo tras la vacunación, especialmente en algunos grupos de población.
- La Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España se ha ido modificando a medida que se han ido autorizando y recibiendo vacunas en nuestro país, de acuerdo al avance de los conocimientos científicos y los cambios en la pandemia.

Vacunas disponibles frente a COVID-19

- Producir una vacuna segura y eficaz ha sido un elemento clave en la estrategia de control de la pandemia. Por ello, se ha realizado un esfuerzo colectivo sin precedentes en el que participan países, instituciones, investigadores y compañías de todo el mundo.



3 tipos de vacunas disponible:

- Las primeras que estuvieron disponibles (**Comirnaty**, de **Pfizer/BioNTech** y **Spikevax**, vacuna de **Moderna**) tienen como componente principal el ARNm que codifica para la producción de la proteína S de SARS-CoV-2.
- Las vacunas **Vaxzevria** de **Astrazeneca** y de **Janssen**, son vacunas de vector vírico no replicativo, ambas de adenovirus, aunque de diferente tipo, que contiene el material genético (ADN) que codifica para la producción de la proteína S de SARS-CoV-2.
- **Nuvaxovid** del laboratorio **Novavax** (también conocida como NVX-CoV2373) es la primera vacuna autorizada basada en una plataforma de proteínas recombinantes.

Vacunas de ARNm contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna

Para las vacunas de ARNm se usa un ARNm creado en un laboratorio para enseñar a nuestras células a producir una proteína, o tan solo una porción de una proteína, que desencadena la respuesta inmunitaria de nuestros organismos. El ARNm de las vacunas se descompone a los pocos días de la vacunación, y el organismo lo elimina.

Coadministración de vacunas. Las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con cualquier vacuna, en lugares anatómicos diferentes, incluida la vacuna frente a gripe y neumococo. No es necesario guardar ningún intervalo temporal entre la administración de vacunas COVID-19 y otras vacunas.

ARNm dentro de una envoltura aceitosa

La vacuna usa ARN mensajero, el material genético que nuestras células leen para producir proteínas. La molécula — abreviada como ARNm — es frágil y nuestras enzimas naturales la harían pedazos si se inyectara directamente en el cuerpo. Para proteger la vacuna, Moderna envuelve al ARNm en burbujas aceitosas hechas de nanopartículas de lípidos.

Coronavirus



Nanopartículas
de lípidos rodean
el ARNm



Espigas

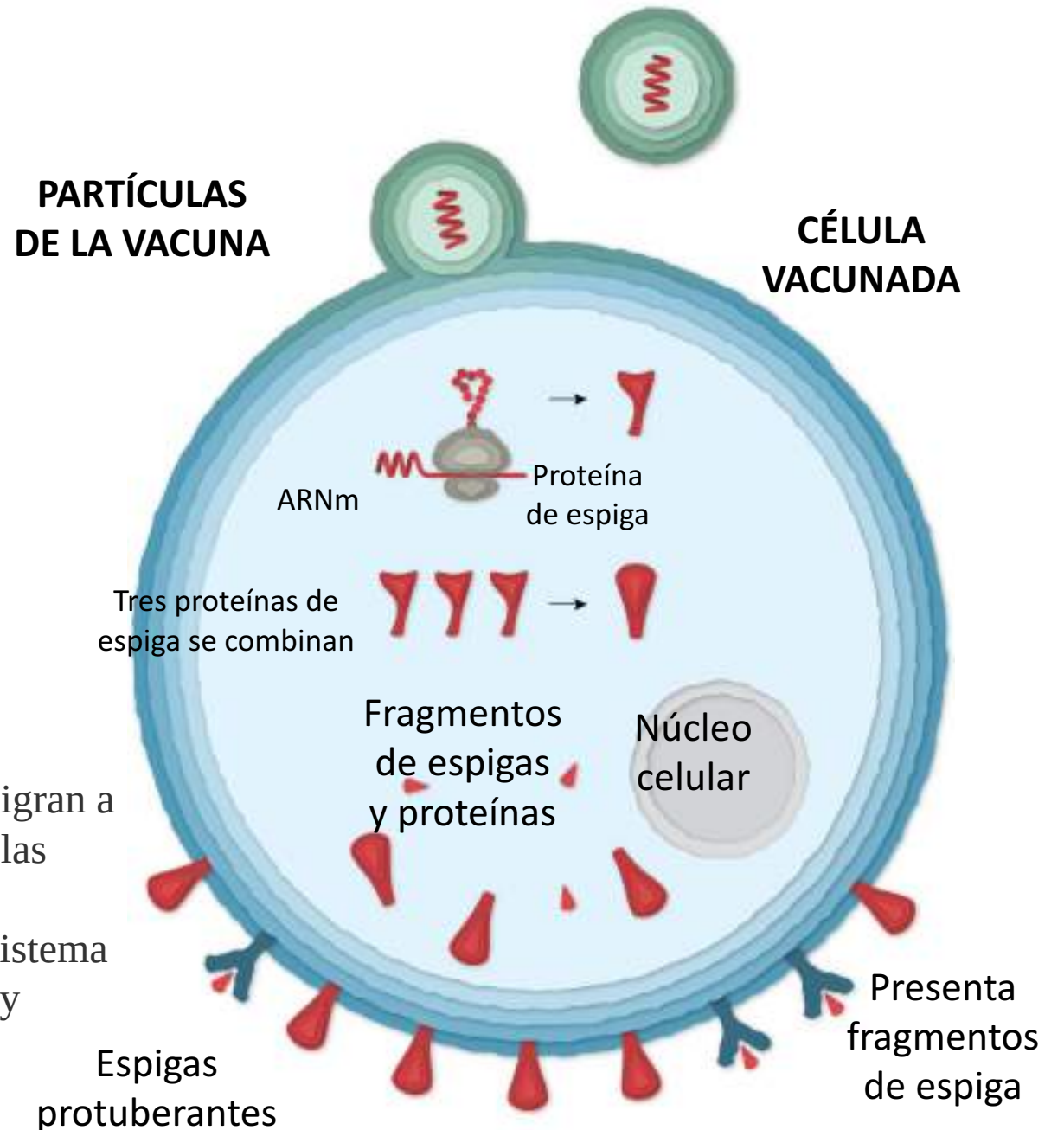
Gen de
proteína de
la espiga

Ingreso a la célula

Tras la inyección, las partículas de la vacuna chocan con las células, se fusionan con ellas y liberan el ARNm. Las moléculas de la célula leen su secuencia y arman proteínas de espiga.

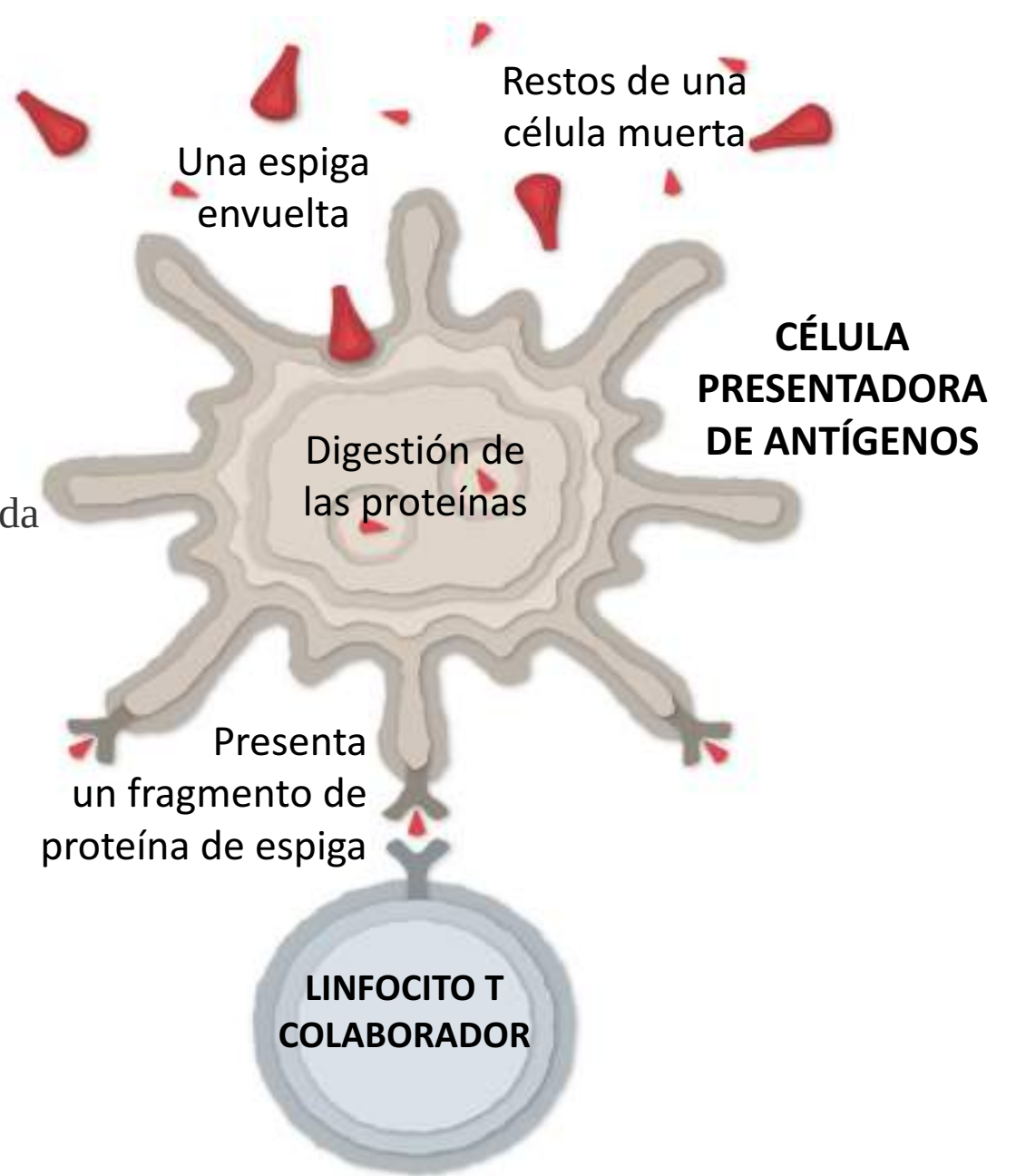
Al final la célula destruye el ARNm de la vacuna, por lo que no queda ningún rastro permanente.

Algunas de las proteínas de espiga forman espigas que migran a la superficie de la célula y extienden sus puntas. Las células vacunadas también separan algunas de las proteínas en fragmentos que presentan en su superficie. Entonces, el sistema inmunitario puede reconocer estas espigas protuberantes y fragmentos de proteínas de espiga.



Detección del intruso

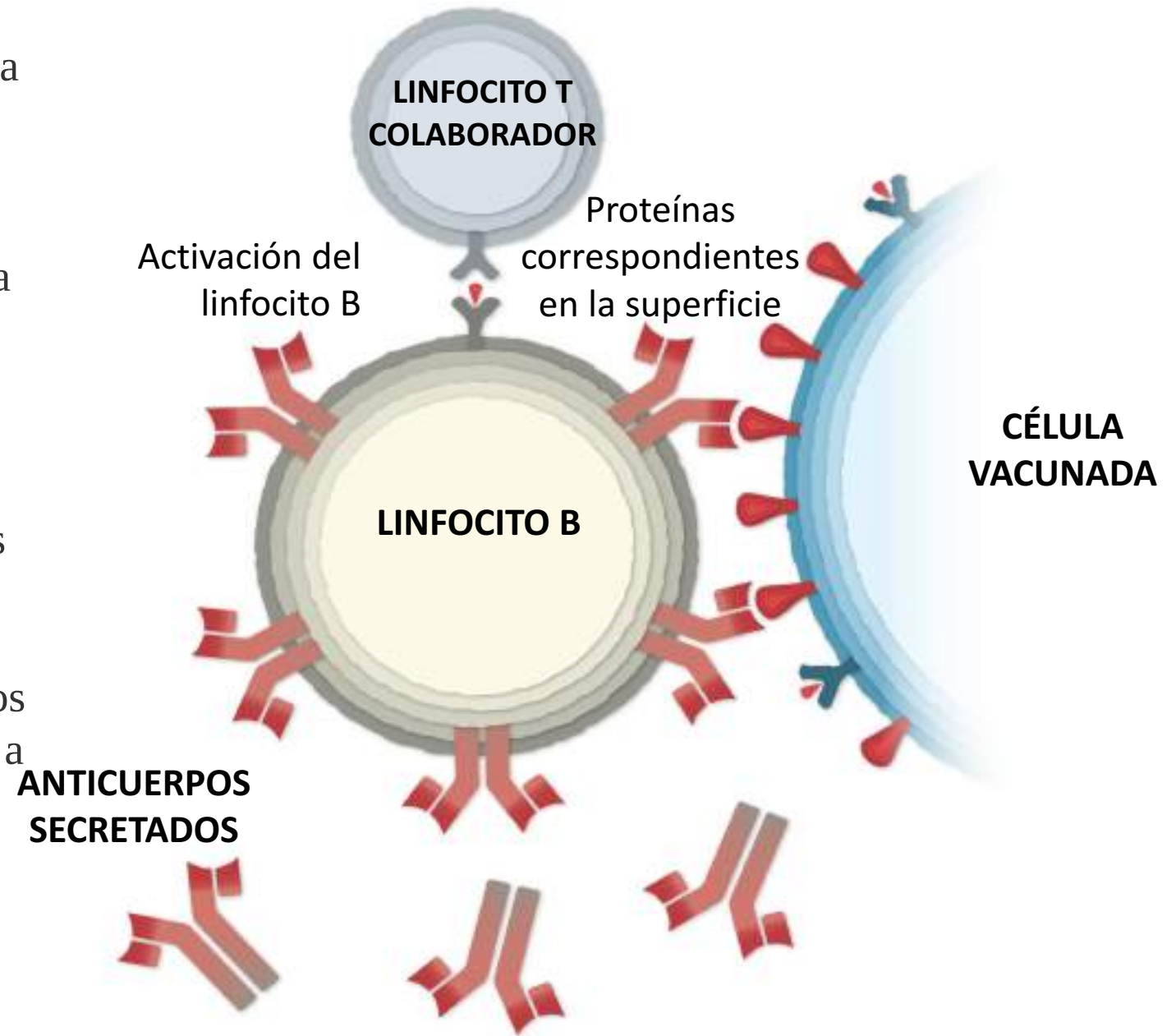
Cuando una célula vacunada muere, sus restos contienen muchas proteínas de espiga y fragmentos de proteínas que después pueden captar un tipo de célula inmunitaria llamada célula presentadora de antígenos.



La célula presenta fragmentos de la proteína de espiga en su superficie. Cuando otras células llamadas linfocitos T colaboradores detectan estos fragmentos, los linfocitos T colaboradores pueden hacer sonar la alarma y ayudar a convocar a otras células inmunitarias para combatir la infección.

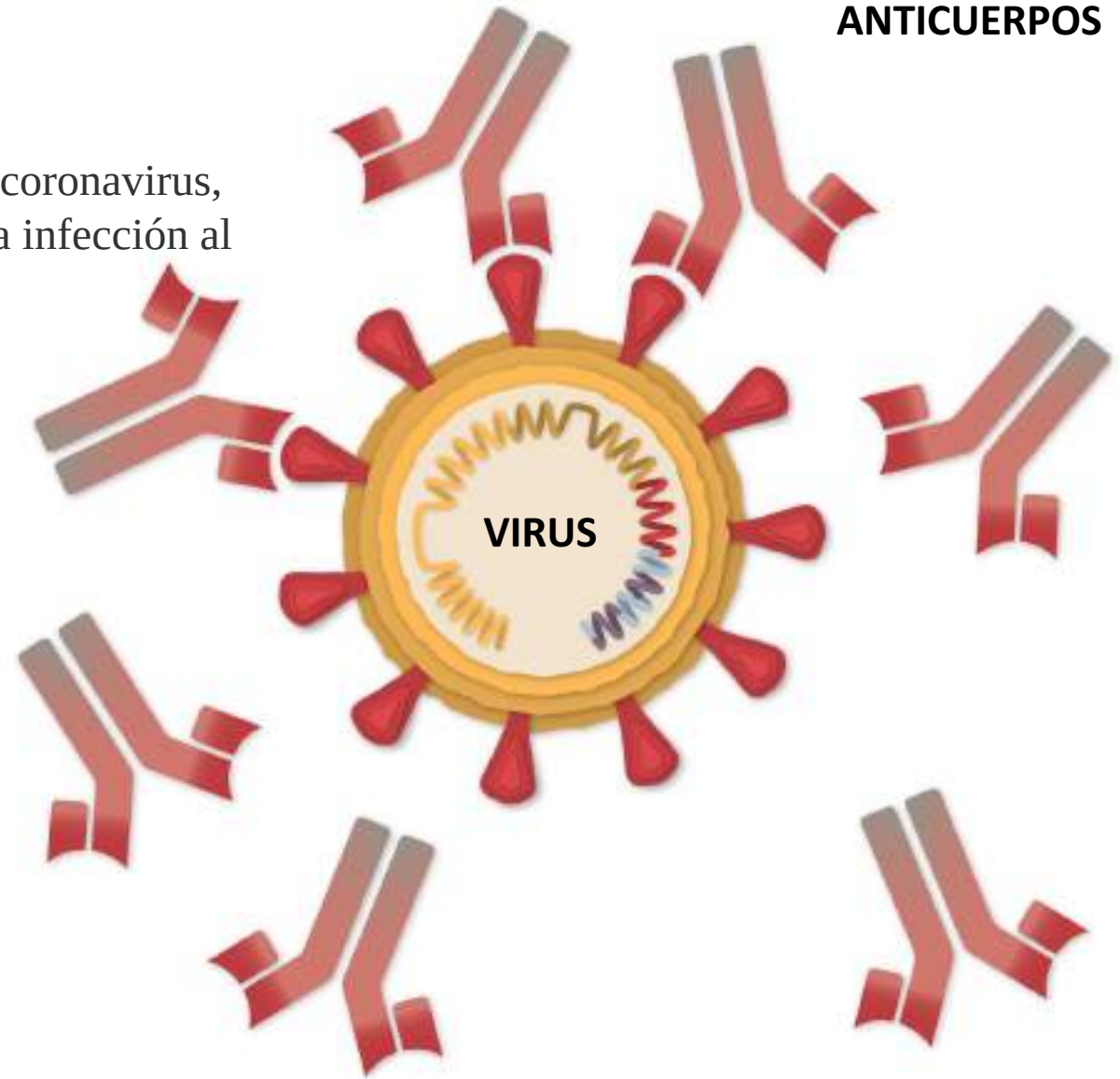
Creación de anticuerpos

Otras células inmunitarias, llamadas linfocitos B, podrían chocar con las espigas del coronavirus en la superficie de las células vacunadas, o con fragmentos de proteínas de espiga que estén flotando. Unos cuantos linfocitos B quizá logren adherirse a las proteínas de espiga. Después, si los linfocitos T colaboradores activan estos linfocitos B, comenzarán a proliferar y secretar anticuerpos que atacarán a la proteína de espiga.



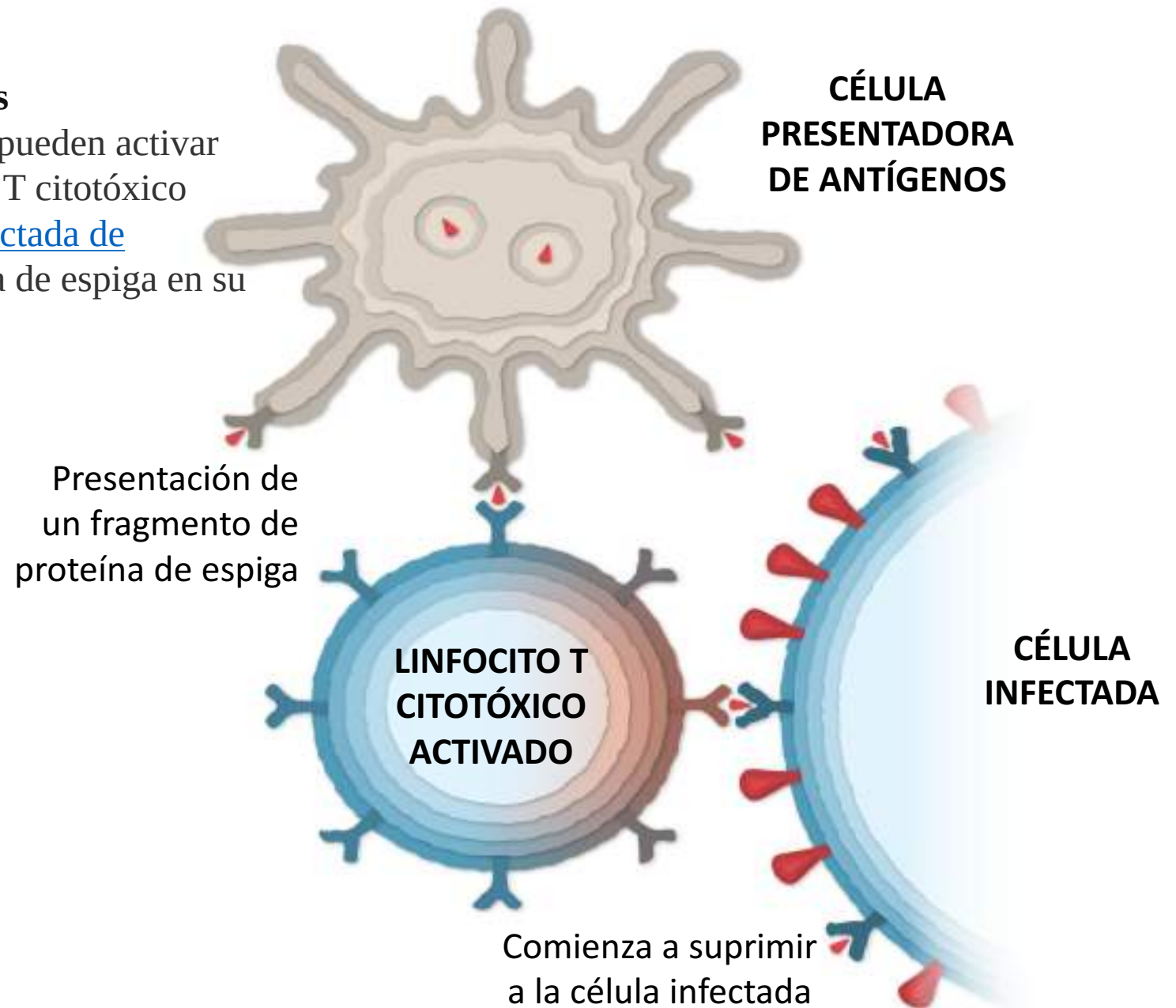
Alto al virus

Los anticuerpos pueden adherirse a las espigas del coronavirus, marcar el virus para que sea destruido y bloquear la infección al impedir que las espigas se adhieran a otras células.



Supresión de células infectadas

Las células presentadoras de antígenos también pueden activar otro tipo de célula inmunitaria llamada linfocito T citotóxico para que busque y destruya cualquier [célula infectada de coronavirus](#) que presente fragmentos de proteína de espiga en su superficie.



Vacuna contra el COVID-19 de vector viral Janssen de Johnson & Johnson (J&J/Janssen)

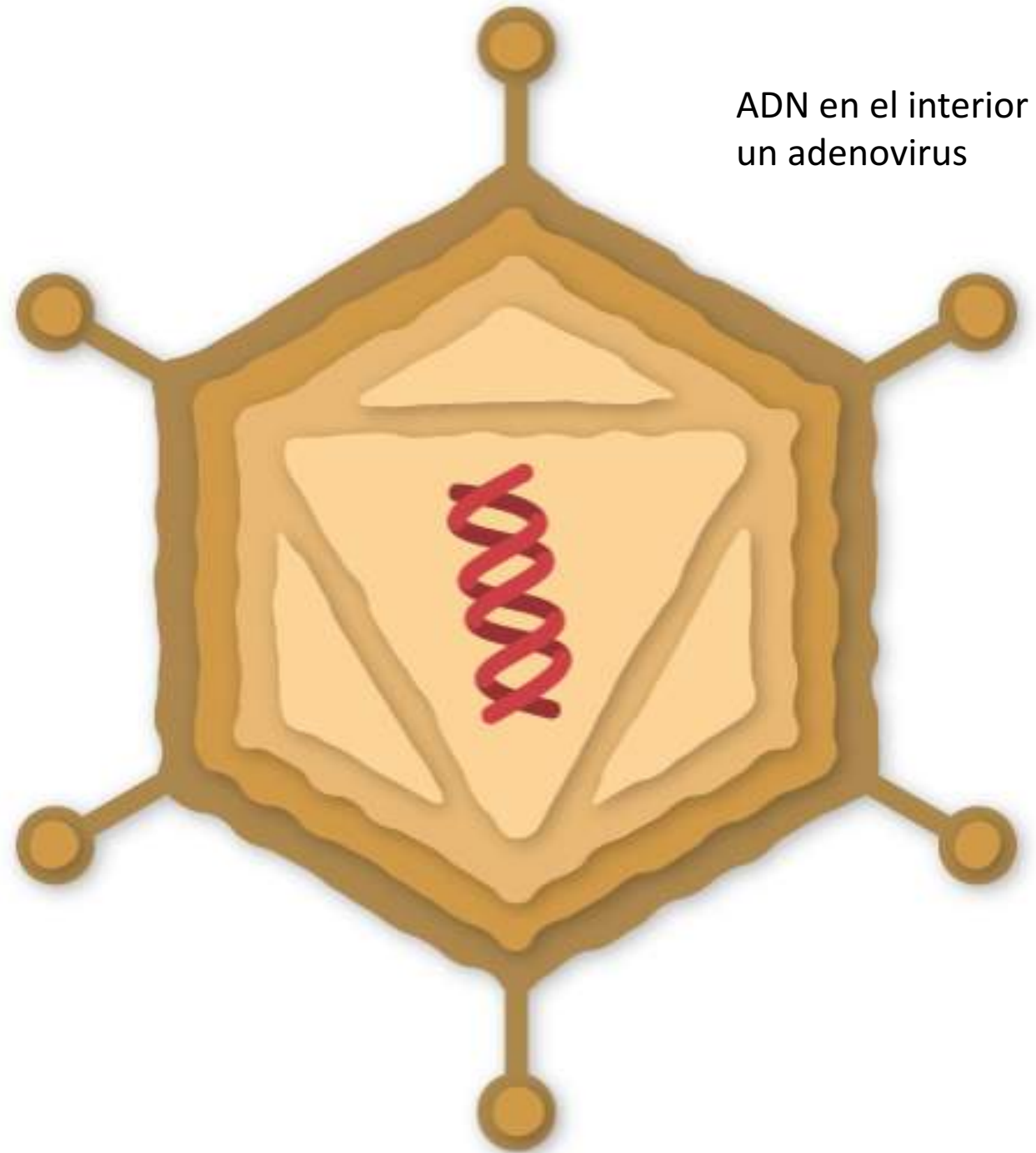
Las vacunas de vectores virales utilizan una versión modificada e inocua de un virus diferente (un vector viral) que no causa el COVID-19. El vector viral da instrucciones importantes a nuestras células sobre cómo reconocer y combatir el virus que causa el COVID-19.

Las vacunas para la COVID-19 basadas en adenovirus son más resistentes que las de ARNm de Pfizer y Moderna. El ADN no es tan frágil como el ARN, y la resistente cubierta proteica del adenovirus ayuda a proteger el material genético que contiene. Como resultado, la vacuna de Johnson & Johnson puede ser refrigerada hasta tres meses a 2-8°C (36-46°F).

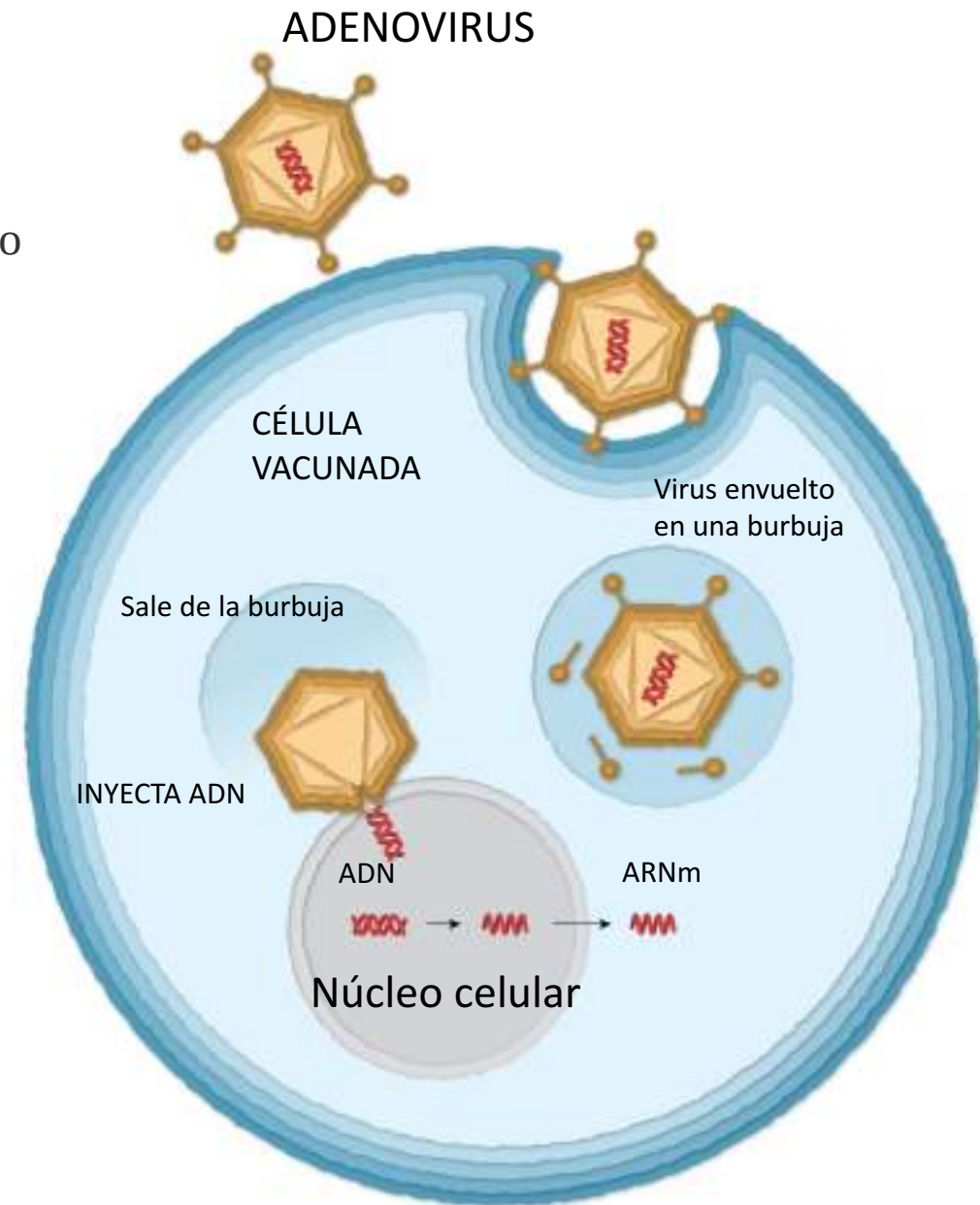
ADN dentro de un adenovirus

- Los investigadores añadieron el gen de la proteína de espiga del coronavirus a otro virus llamado [*Adenovirus 26*](#).
- Los adenovirus son virus comunes que suelen causar resfriados o síntomas similares a los de la gripe.
- **El equipo de Johnson & Johnson** utilizó un adenovirus modificado que puede entrar en las células pero no puede replicarse en su interior ni causar la enfermedad.

ADN en el interior
un adenovirus

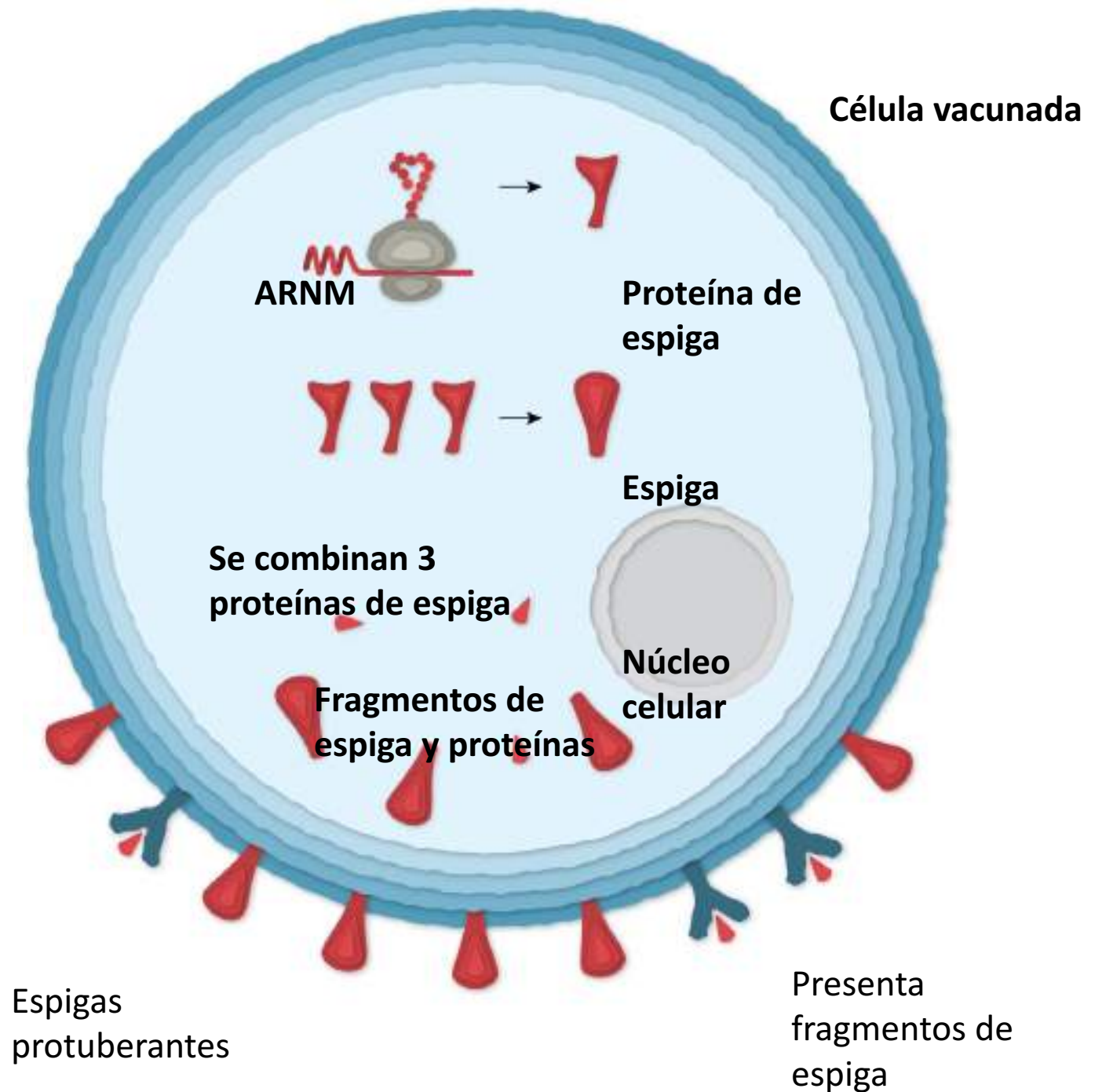


El adenovirus introduce su ADN en el núcleo. El adenovirus está diseñado para que no pueda hacer copias de sí mismo, pero el gen de la proteína de espiga del coronavirus puede ser leído por la célula y copiado en una molécula llamada ARN mensajero, o ARNm.

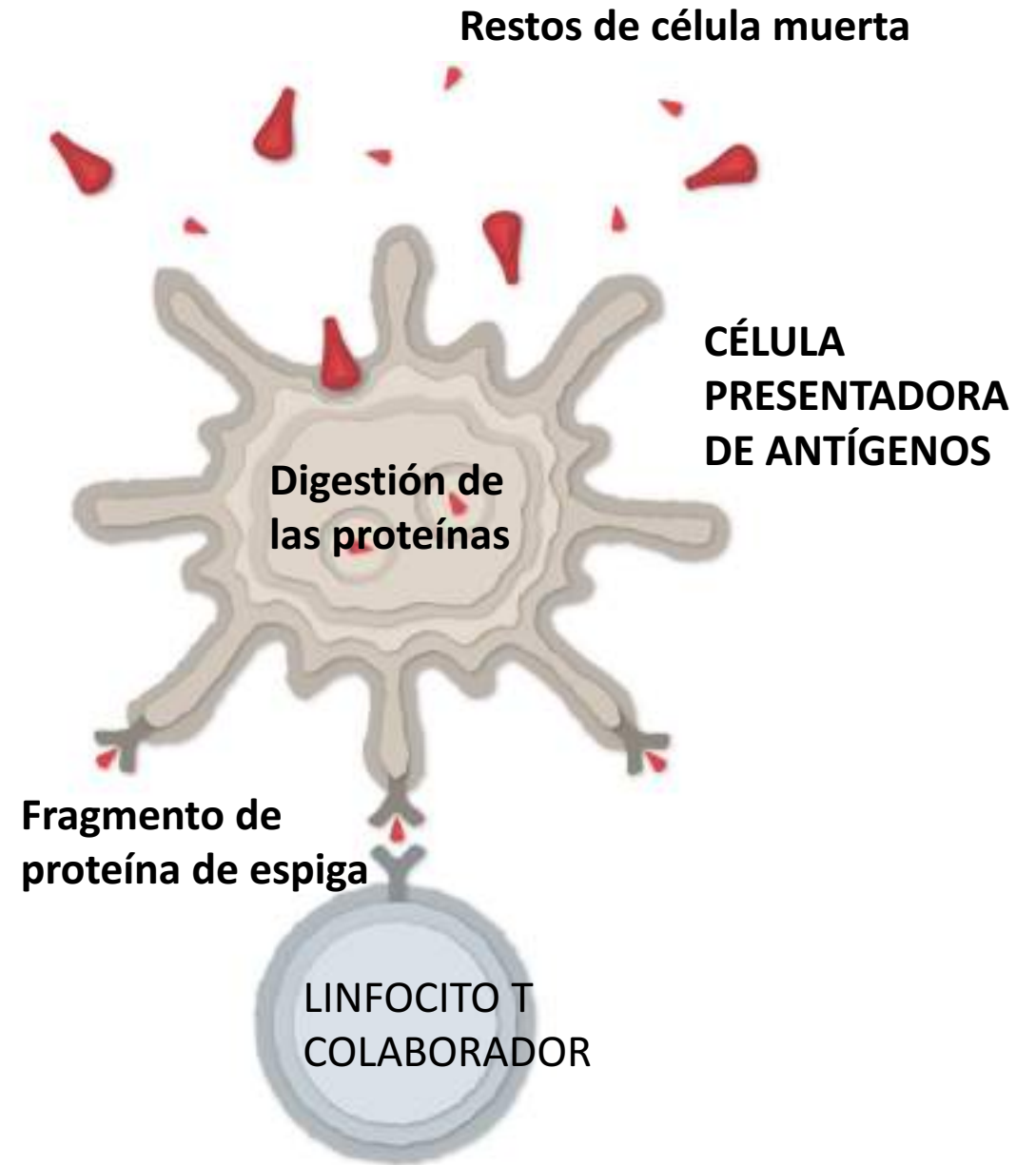


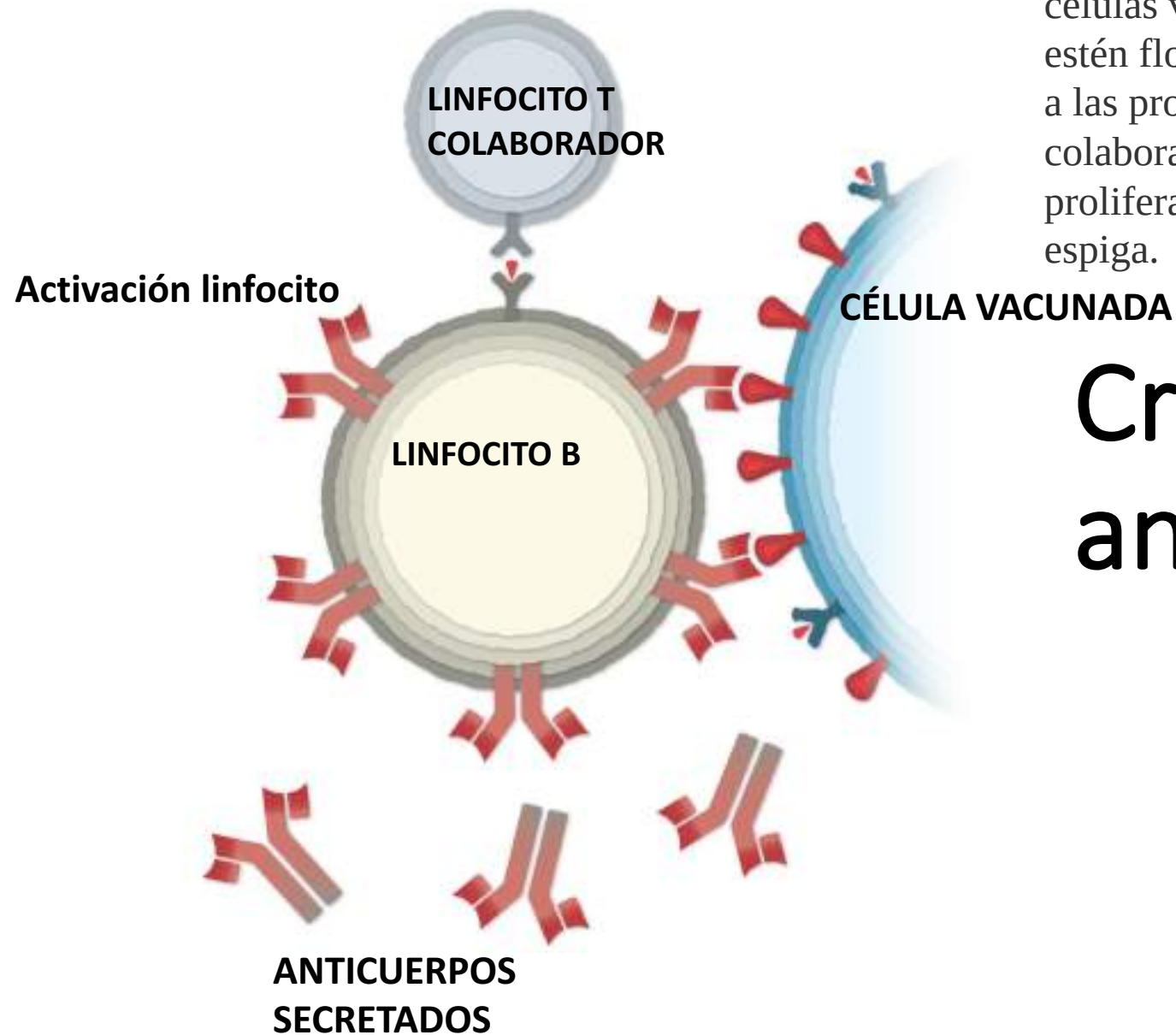
Algunas de las proteínas de espiga producidas por la célula forman espigas que migran a la superficie y extienden sus puntas. Las células vacunadas también separan algunas de las proteínas en fragmentos que presentan en su superficie. Entonces, el sistema inmunitario puede reconocer estas espigas protuberantes y fragmentos de proteínas de espiga.

El adenovirus también provoca al sistema inmunitario al activar los sistemas de alarma de la célula. La célula envía señales de alerta para activar las células inmunitarias cercanas. Al activar esta alarma, la vacuna de Johnson & Johnson hace que el sistema inmunitario reaccione con más fuerza a las proteínas de espiga.



Cuando una célula vacunada muere, sus restos contienen muchas proteínas de espiga y fragmentos de proteínas que después pueden captar un tipo de célula inmunitaria llamada célula presentadora de antígenos.

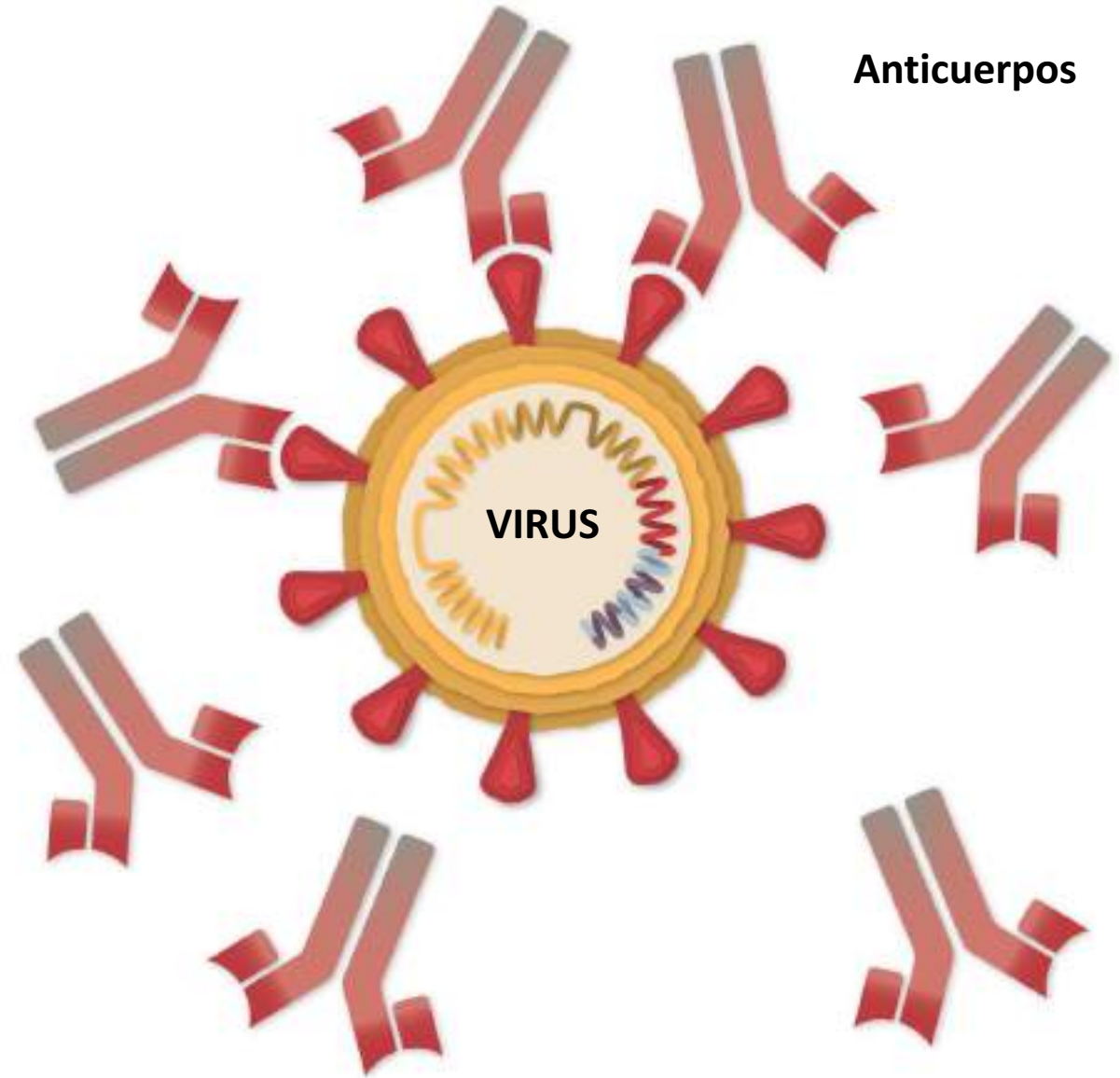




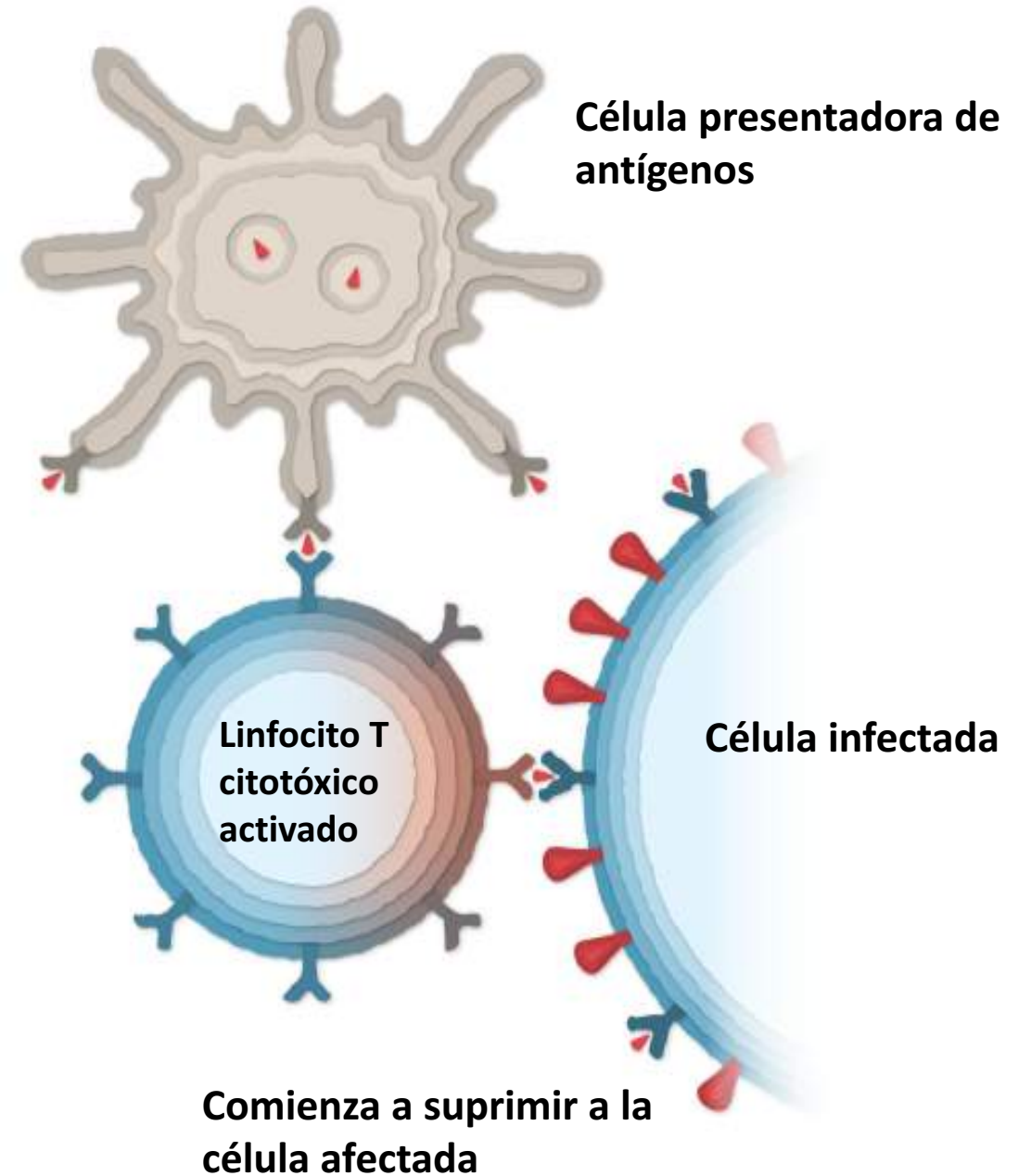
Otras células inmunitarias, llamadas linfocitos B, podrían chocar con las espigas del coronavirus en la superficie de las células vacunadas, o con fragmentos de proteínas de espiga que estén flotando. Unos cuantos linfocitos B quizá logren adherirse a las proteínas de espiga. Después, si los linfocitos T colaboradores activan estos linfocitos B, comenzarán a proliferar y secretar anticuerpos que atacarán a la proteína de espiga.

Creación de anticuerpos

Los anticuerpos pueden adherirse a las espigas del coronavirus, marcar el virus para que sea destruido y bloquear la infección al impedir que las espigas se adhieran a otras células.



Las células presentadoras de antígenos también pueden activar otro tipo de célula inmunitaria llamada linfocito T citotóxico para que busque y destruya cualquier [célula infectada de coronavirus](#) que presente fragmentos de proteína de espiga en su superficie.



Vacunas contra el COVID-19 con subunidades de proteínas de Novavax

Las vacunas con subunidades de proteínas contienen partes (proteínas) del virus que causa el COVID-19. Las partes del virus son la proteína S, producida mediante tecnología de recombinación de ADN utilizando un sistema de expresión del baculovirus en una línea celular de insectos que se deriva de células Sf9 de la especie *Spodoptera frugiperda*, y adyuvante Matrix- M.

La vacuna contra el COVID-19 de Novavax contiene otro ingrediente llamado coadyuvante. Ayuda al sistema inmunitario a responder a esa proteína S. Tras aprender a responder a la proteína S, el sistema inmunitario podrá responder rápidamente a la proteína S del virus real y protegerlo contra el COVID-19.

- Se recomienda la utilización de la vacuna Nuvaxovid, de Novavax, para personas de 18 y más años de edad que no se han podido vacunar o que han recibido vacunación incompleta por reacciones adversas graves a las vacunas de ARNm, por antecedentes de alergia a alguno de sus componentes, por otras indicaciones médicas que recomiendan evitar la vacunación con estas vacunas

Seguridad de las vacunas contra el COVID-19

Estas vacunas se administran como inyecciones en el músculo de la parte superior del brazo o en el muslo si se trata de un niño pequeño. Se considera que los ingredientes de la vacuna contra el COVID-19 son seguros para la mayoría de las personas. Casi todos los ingredientes de las vacunas contra el COVID-19 son ingredientes presentes en muchos alimentos, como grasas, azúcares y sales. **Ninguna de las vacunas contra el COVID-19 afectan ni interactúan con nuestro ADN.**

- **No contienen conservantes** como timerosal o mercurio, ni otros conservantes.
- **No contienen antibióticos** como sulfonamida u otros antibióticos.
- **No contienen medicamentos ni otros productos terapéuticos** como ivermectina u otros medicamentos.
- **No contienen tejido** como células de fetos abortados ni otros materiales de ningún animal.
- **No contienen proteínas de alimentos** como huevo o derivados del huevo, gluten, cacahuates, nueces, derivados de frutos secos ni productos secundarios a los frutos secos. (Las vacunas contra el COVID-19 no se fabrican en instalaciones que producen o procesan alimentos).
- **No contienen metales** como hierro, níquel, cobalto, titanio ni aleaciones de tierras raras. Tampoco contienen ningún producto manufacturado como artículos de microelectrónica, electrodos, nanotubos de carbono ni otras nanoestructuras o nanocables semiconductores.
- **No contienen látex.** Los tapones de los viales de la vacuna tampoco contienen látex.



Efectos secundarios

- [Los efectos secundarios](#) que suceden dentro de los 7 días posteriores a la vacunación son comunes pero mayormente leves. A veces pueden incidir en la capacidad de una persona para realizar sus actividades diarias.
- Los efectos secundarios (como fiebre, escalofríos, cansancio y dolor de cabeza) en todo el cuerpo fueron más comunes después de recibir la segunda dosis de la vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech, Moderna, o Novavax.

Reacciones adversas

- poco frecuentes.
- Existe un riesgo poco frecuente de [miocarditis y pericarditis](#) asociado a las vacunas contra el COVID-19 de ARNm, principalmente entre personas de sexo masculino de entre 12 y 39 años de edad. El riesgo poco frecuente puede reducirse incluso más si el intervalo entre la primera y la segunda dosis es más prolongado.
- También se han notificado casos de miocarditis y pericarditis en personas que recibieron la vacuna contra el COVID-19 de Novavax.
- Hay una posible relación causal entre la vacuna contra el COVID-19 J&J/Janssen y una reacción adversa poco frecuente pero grave. Se trata de coágulos sanguíneos con recuento bajo de plaquetas ([síndrome de trombosis-trombocitopenia TTS](#)). El TTS tiene una frecuencia de unos 4 casos por cada millón de dosis de Janssen de Johnson & Johnson, y en algunos casos ha resultado en la muerte. Debido al riesgo, se prefiere la vacunación con cualquier otra vacuna contra el COVID-19 que no sea la de J&J/Janssen.
- Por ahora, ninguno de los acontecimientos adversos notificados ha variado el balance beneficio- riesgo de las diferentes vacunas frente a la COVID-19 como para modificar sus condiciones de autorización.

Recomendación de vacunación frente a la COVID-19 2022

VACUNA	PRIMOVACUNACION			DOSIS DE RECUERDO		
	1ª dosis	Intervalo mínimo entre dosis	2ª dosis	Tipo vacuna de recuerdo	Tiempo mínimo desde última dosis	Edad para el recuerdo
Pauta de vacunación sin antecedente de infección por SARS Cov2						
Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) Vacuna ARNm	X	21 días	X	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
Moderna (Spikevax®) Vacuna ARNm	X	28 días	X	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
AstraZeneca (Vaxzevria®) (pauta homóloga)	AZ	10-12 semanas	AZ	Vacuna ARNm	3 meses	18 y más años
AstraZeneca (Vaxzevria®) + Vacuna ARNm (pauta heteróloga)	AZ	10-12 semanas	ARNm	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
Janssen	X	No procede		Vacuna ARNm	3 meses	18 y más años
Pfizer/BioNTech PEDIATRICA (5-11 años)	X	8 semanas	X			No procede
Pauta de vacunación con infección por SARS Cov2 antes de la vacunación*						
Pfizer o Moderna	X	1 dosis (4 semanas tras la recuperación) se considera pauta completa por antecedente de infección	**	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
AstraZeneca o Janssen	X	1 dosis (4 semanas tras la recuperación) se considera pauta completa por antecedente de infección	**	Vacuna ARNm	3 meses	18 y más años
Pfizer/BioNTech PEDIATRICA (5-11 años)	X	Primera dosis a las 8 semanas tras la infección. Se recomienda segunda dosis a las 8 semanas de la primera dosis	X			No procede
Pauta de vacunación con infección por SARS Cov2 después de completar la primovacunación						
AstraZeneca (pauta homóloga con dos dosis) o Janssen (1 dosis)	X	Según vacuna	X (Según vacuna)	Vacuna ARNm	5 meses tras el diagnóstico de la infección	18 y más años
AstraZeneca + Vacuna ARNm (pauta heteróloga) o dos dosis de vacuna ARNm	X	Según vacuna	X	Vacuna ARNm	5 meses tras el diagnóstico de la infección	18 y más años

Vacunación de embarazadas, puerperio y lactancia

- Mayor riesgo de COVID grave en las mujeres embarazadas, así como de parto prematuro, preeclampsia y eventos trombóticos, independientemente de las condiciones de riesgo que presente la mujer.
- Se recomienda la vacunación frente a COVID-19 a las mujeres embarazadas. La vacuna evita complicaciones durante el embarazo, especialmente si existen factores de mayor riesgo como pueden ser obesidad, edad mayor de 35 años, hipertensión arterial, diabetes o preeclampsia.
- No existe contraindicación para la vacunación frente a COVID-19 en ningún trimestre del embarazo.
- Se debe facilitar que las mujeres embarazadas lleguen completamente vacunadas al periodo de máximo riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19 (finales del 2o trimestre y 3o trimestre del embarazo).
- Se debe priorizar la vacunación de las mujeres embarazadas por su mayor riesgo frente a COVID-19 fomentando estrategias de captación específicas para mujeres embarazadas.



- Se utilizarán vacunas de ARNm, independientemente de la edad de la gestante. Si la mujer tiene un esquema incompleto con Vaxzevria se completará la pauta con una vacuna de ARNm.
- Es importante también que las personas del entorno de la embarazada estén correctamente vacunadas frente a COVID-19 y que, tanto embarazadas como convivientes, refuercen las medidas de prevención: Limitar al máximo los contactos; Usar mascarilla; Lavarse las manos; Ventilar los espacios; Mantener la distancia interpersonal; Evitar las aglomeraciones.
- Si se está planificando un embarazo, es conveniente completar la vacunación antes.
- Puede consultar el mejor momento para vacunarse con su profesional sanitario.



- Respecto a la vacunación durante la lactancia, en leche materna no se han encontrado componentes de las vacunas, pero sí anticuerpos que podrían conferir protección a los recién nacidos que reciben lactancia materna de mujeres que han recibido ARNm, por lo que también se recomiendan estas vacunas para su administración a mujeres en periodo de lactancia y en aquellas que deseen quedarse embarazadas.
- Las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con otras vacunas, en lugares anatómicos diferentes, incluida la vacuna frente a la gripe y dTpa.

Vacunación frente a COVID-19 en población infantil de 5 a 11 años

- La vacunación en la población infantil disminuiría la carga de enfermedad en este colectivo y puede disminuir la transmisión en el entorno familiar, en los centros educativos y en la comunidad, contribuyendo a la protección de las poblaciones más vulnerables. Además, un estudio de modelización muestra que países como el nuestro, con altas coberturas de vacunación en población adulta, pueden alcanzar un mayor beneficio para el control de la pandemia con la vacunación infantil, pudiendo reducir hasta un 16% la diseminación del coronavirus.
- La presentación pediátrica de la vacuna Comirnaty (Pfizer/BioNTech) ha mostrado una eficacia frente a COVID-19 sintomático del 90,7% en los ensayos clínicos con niños y niñas entre 5 y 11 años. La reactogenicidad (frecuencia en la que se producen reacciones adversas) es, en general, inferior a la observada en el grupo de 16 a 25 años. La protección más elevada con la vacuna, se obtiene transcurridos 7 días después de la segunda dosis.



- Coadministración con otras vacunas del calendario de vacunación infantil: las vacunas de ARNm frente a COVID-19 para población infantil se pueden administrar de manera concomitante con cualquier vacuna, en lugares anatómicos diferentes. Si no se administran de forma concomitante, no es necesario esperar ningún intervalo entre las diferentes vacunas.



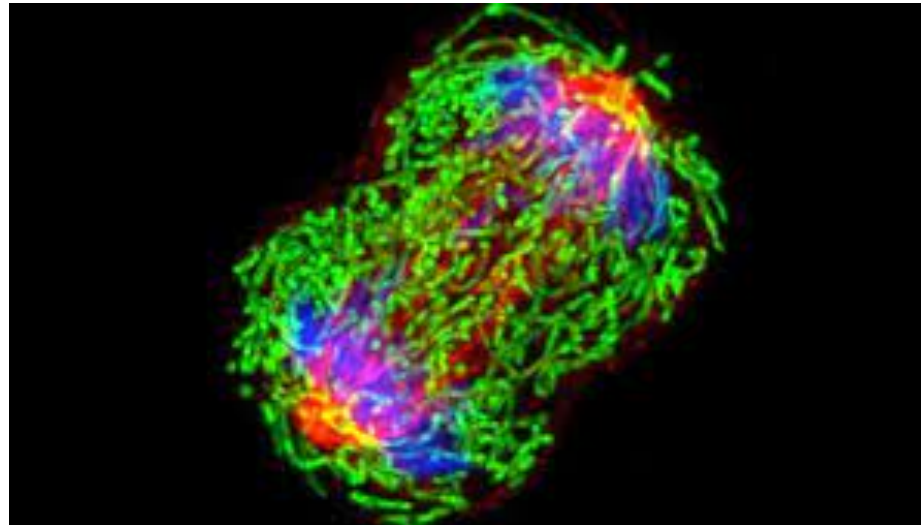


FARMACOLOGÍA

II

4º CURSO GRADO FARMACIA

Temas 2, 3, 4, 5, 6, 7. Cáncer.



INTRODUCCIÓN

- **Cáncer:** enfermedad en la que tiene lugar una multiplicación y una diseminación incontroladas de formas anormales de las propias células del cuerpo.
- **2ª causa de muerte más frecuente en los países desarrollados**
(1ª enfermedades cardiovasculares)
1 de cada 3 personas será diagnosticada de cáncer a lo largo de su vida.
- Tipos más frecuentes son los cáncer de **colon** y **pulmón**, seguidos de los tumores malignos de **próstata** y **mama**.
- **Incidencia** durante los últimos 100 años parece estar **aumentando** en los países occidentales, pero es una enfermedad predominante en personas de edad avanzada y la **esperanza de vida** también ha aumentado.

¿Existe una "Epidemia" de Cáncer?

MITO

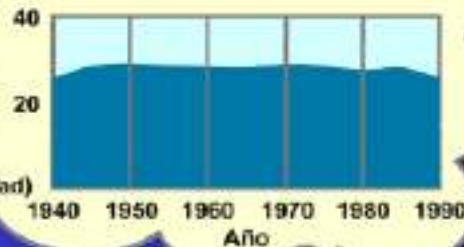
☐ *Las Noticias* 50¢

**Las Tasas de Cáncer
Alcanzan Proporciones
Epidémicas**



REALIDAD

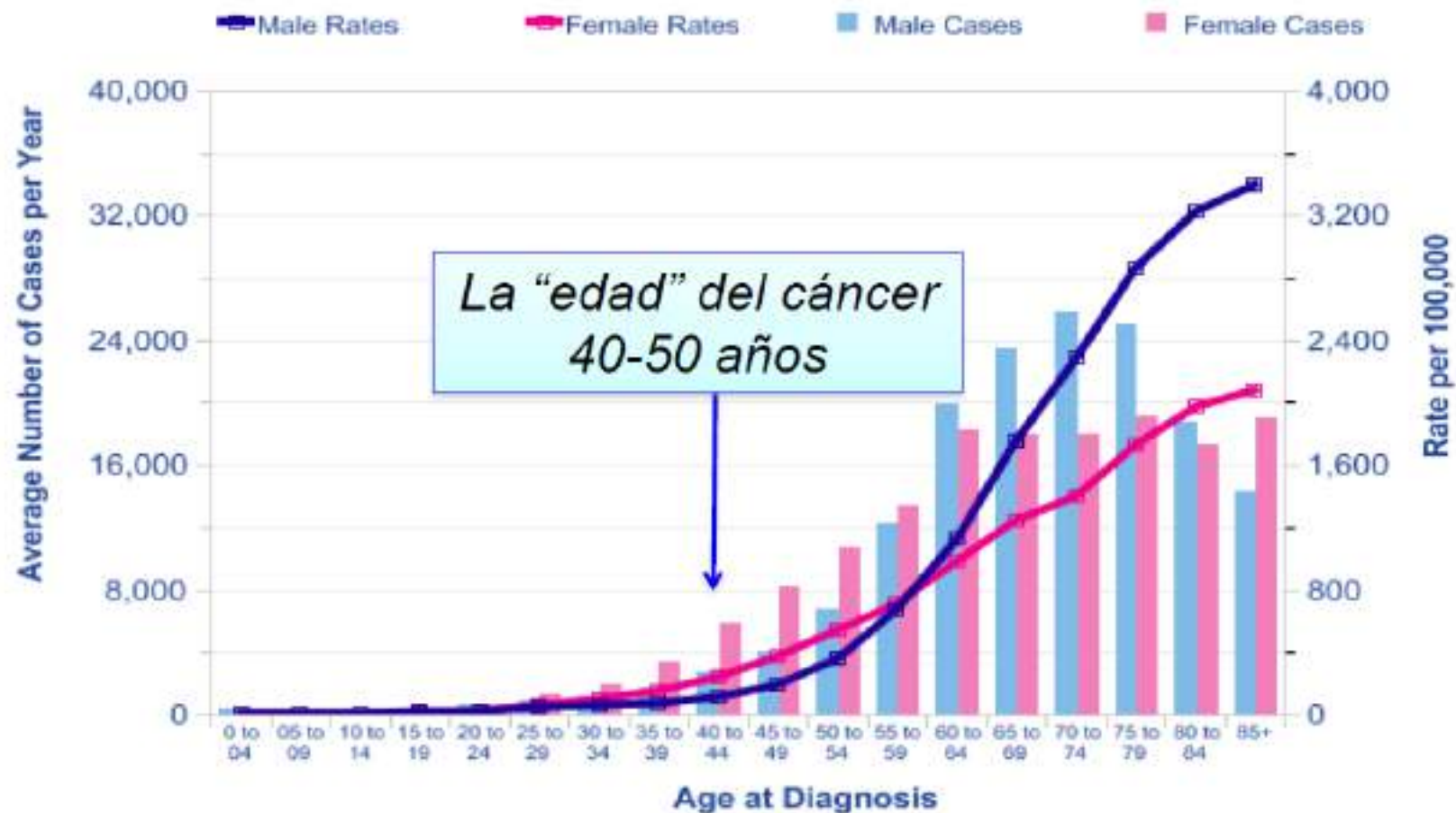
Muertes
debidas
al cáncer
de colon
(por
100,000
hombres,
ajustado
para la edad)



Adapted by Joanne Kelly, © 2004.

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

***El mayor factor de riesgo para desarrollar cualquier enfermedad
(incluido el cáncer) es el envejecimiento***

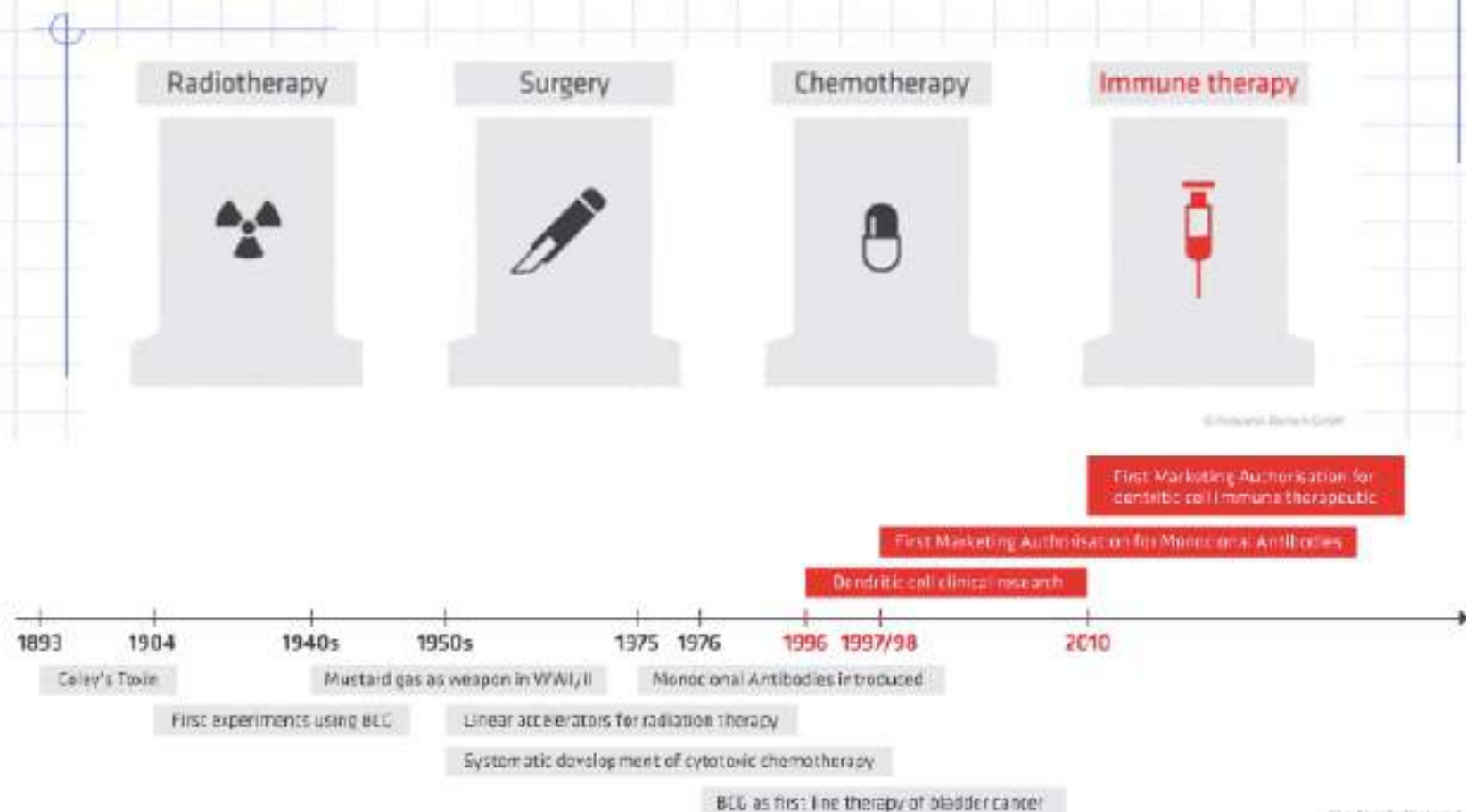


- **cáncer = neoplasia maligna = tumor maligno.**
- Tumores benignos y malignos → proliferación incontrolada.
- 3 métodos de **tratamiento del cáncer**:
 - **resección quirúrgica**
 - **irradiación**
 - Farmacoterapia → **quimioterapia**

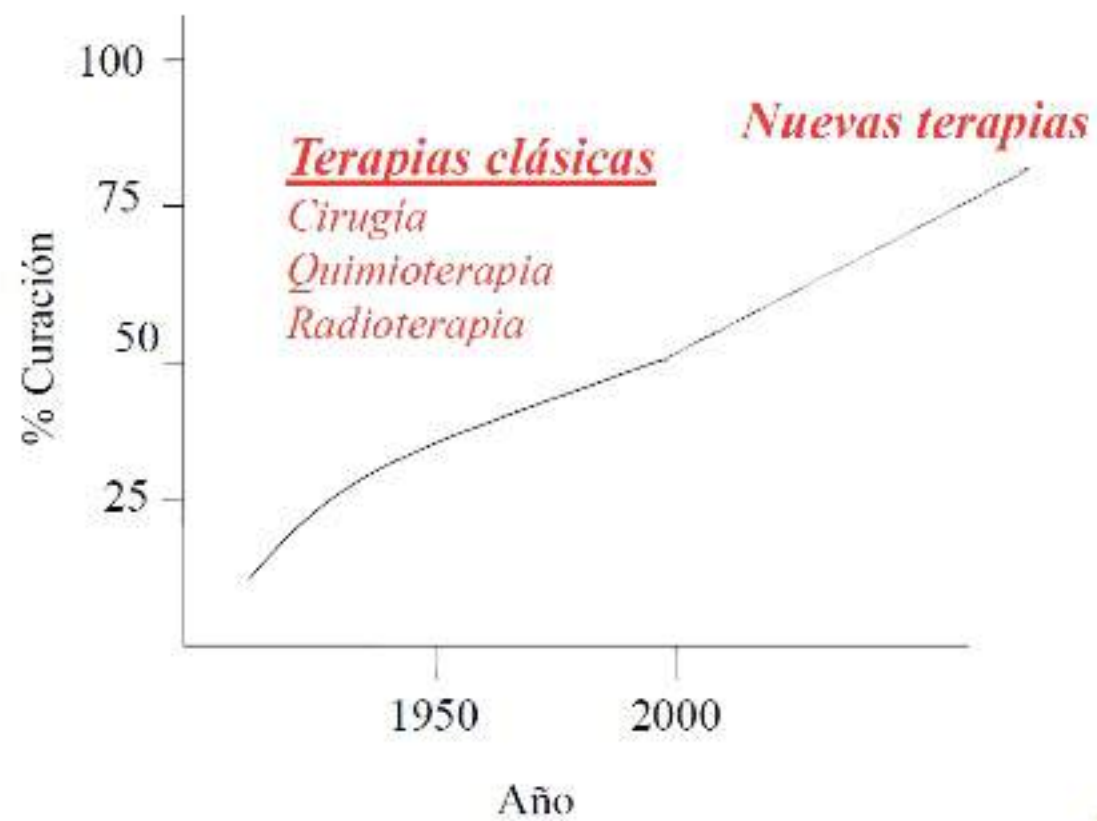
Dependiendo del tipo de tumor y del estadio de su desarrollo.

Se puede utilizar la quimioterapia aislada o como complemento de otras formas de tratamiento.

Los cuatro pilares del tratamiento antineoplásico



CANCER: PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS



PATOGENIA DEL CÁNCER

Las **células cancerosas** manifiestan, en grados variables, **4 características** que las distinguen de las células normales:

Proliferación incontrolada.

Desdiferenciación y pérdida de la función.

Invasividad.

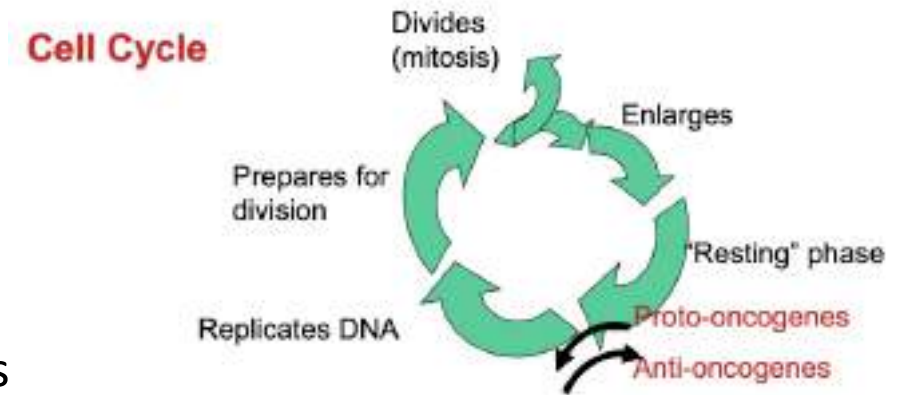
Metástasis.

GÉNESIS DE UNA CÉLULA CANCEROSA

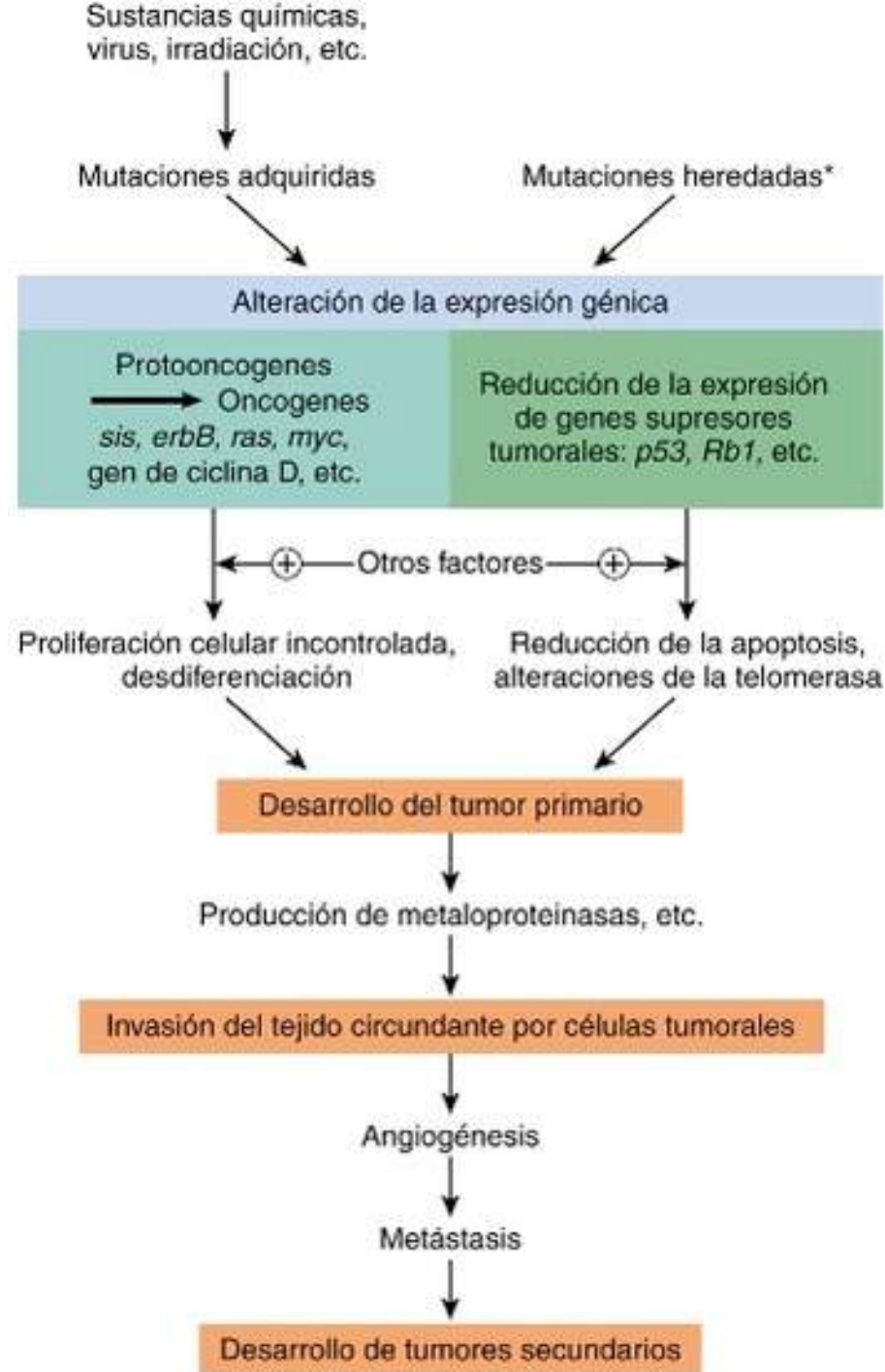
- Una célula normal se convierte en cancerosa debido a una o más mutaciones de su ADN, que pueden ser heredadas o adquiridas, generalmente a través de la exposición a virus o carcinógenos (tabaco, amianto).
- Carcinogénesis es un proceso complejo, más de un cambio genético y una serie de factores epigenéticos adicionales (hormonales, cocarcinógenos y efectos promotores de los tumores), que no ocasionan el cáncer por sí mismos, pero aumentan la probabilidad de que la mutación (o mutaciones) genética acabe provocando este trastorno.

Dos categorías principales de cambios genéticos:

1. Activación de **protooncogenes** a **oncogenes**. Los protooncogenes son genes que normalmente controlan la división celular, la apoptosis y la diferenciación, pero se pueden convertir en oncogenes, que inducen la transformación maligna de las células, mediante la acción de virus o carcinógenos.
2. Inactivación de genes supresores de tumores. Las células normales contienen genes con la capacidad de suprimir los cambios malignos, denominados genes supresores de tumores (**antioncogenes**), y las mutaciones de estos genes intervienen en muchos cánceres diferentes. La pérdida de función de los genes supresores de tumores puede ser el acontecimiento crítico de la carcinogénesis.



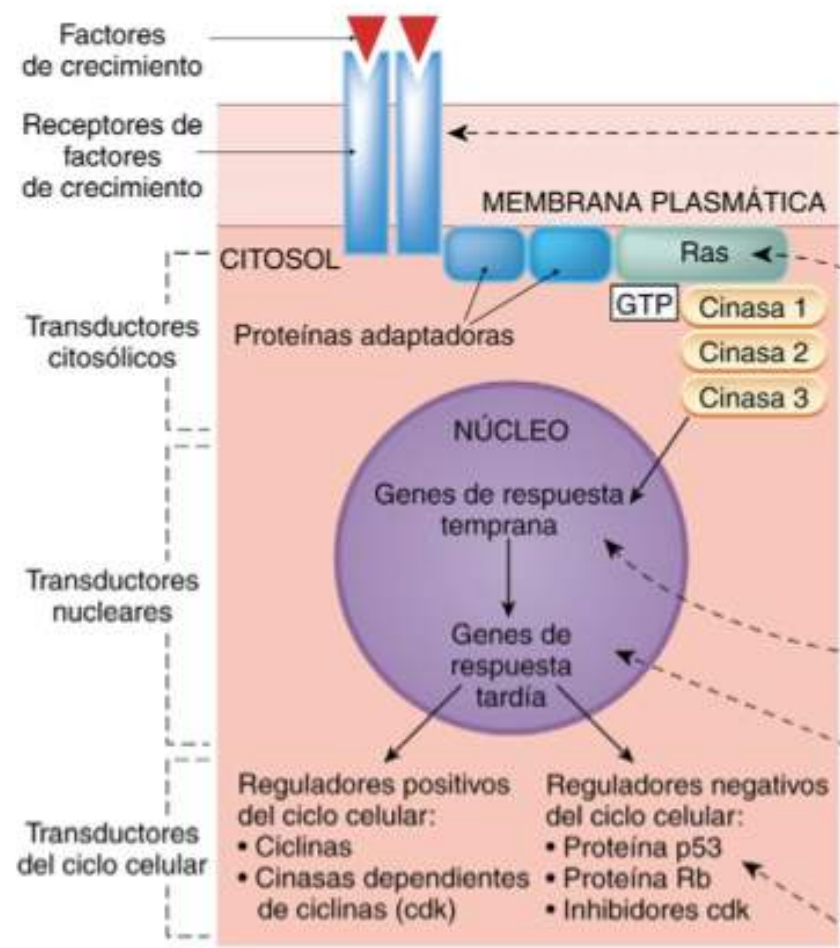
**Representación simplificada
de la génesis del cáncer.**



*Lo que se hereda no es el cáncer, sino un gen que ha mutado y que predispone al cáncer.

- Se han identificado alrededor de 30 genes supresores de tumores y 100 oncogenes dominantes.
- Los cambios que producen la transformación maligna son consecuencia de
 - mutaciones puntuales
 - amplificación génica
 - translocación cromosómicacon frecuencia debidas a la acción de ciertos virus o carcinógenos químicos.

Vías de transducción de señales iniciadas por los factores de crecimiento y su relación con el desarrollo de cáncer.



Protooncogén	Productos del protooncogén	Cáncer	Anti-neoplásicos
Genes de factores de crecimiento (p. ej., de IGF)	Factores de crecimiento (p. ej., IGF)	Próstata, mama, colorrectal, etc.	Investigación en progreso. PA
Gen de receptores de EGF (p. ej., <i>c-erbB</i>)	Her2* (una tirosina cinasa receptora)	Mama	Inhibido por trastuzumab
Gen de PDGF (<i>c-sis</i>)	PDGF (una tirosina cinasa receptora)	Leucemia mielocítica crónica	Inhibido por imatinib
<i>c-ras</i>	Proteína Ras	30% de todos los tumores	Inhibidores de Ras en estudios clínicos
<i>abl</i>	Abl tirosina cinasa (citoplásmica)	Leucemia mielocítica crónica	Inhibido por imatinib
<i>c-src</i>	Tirosina cinasa citoplásmica	Mama, páncreas, hueso	Investigación en progreso PA
Genes de JAK, Lck		Leucemias	
<i>c-jun/c-fos</i>	Factores de transcripción (Jun, Fos, Myc)	Colorrectal	
<i>c-myc</i>		Pulmón, tejido nervioso	

La mutación de los protooncogenes nucleares de respuesta retardada... puede alterar la expresión de los reguladores del ciclo celular; por ejemplo, más del 50% de los tumores humanos presentan mutaciones en el gen supresor de tumores que codifica la proteína p53

- Ejemplos de protooncogenes y de los productos que codifican, con ejemplos de los cánceres que se asocian a su conversión en oncogenes.
- Muchos receptores de factores de crecimiento son receptores asociados a tirosina cinasas y los transductores citosólicos incluyen proteínas adaptadoras que se unen a los residuos fosforilados de tirosina de los receptores.

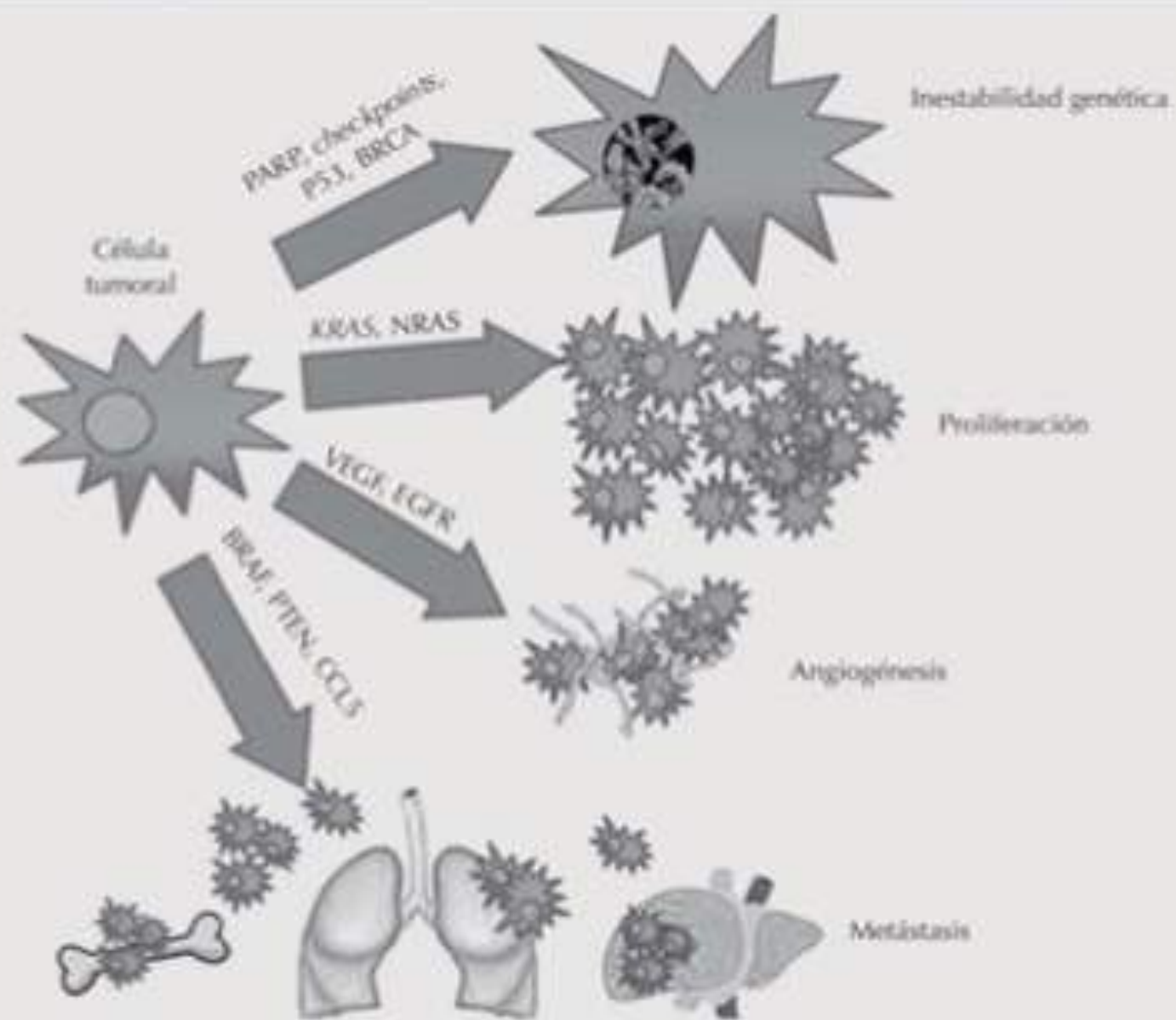


Figura 1. Marcadores moleculares relacionados con estabilidad genética, proliferación, angiogénesis y metástasis de células tumorales.

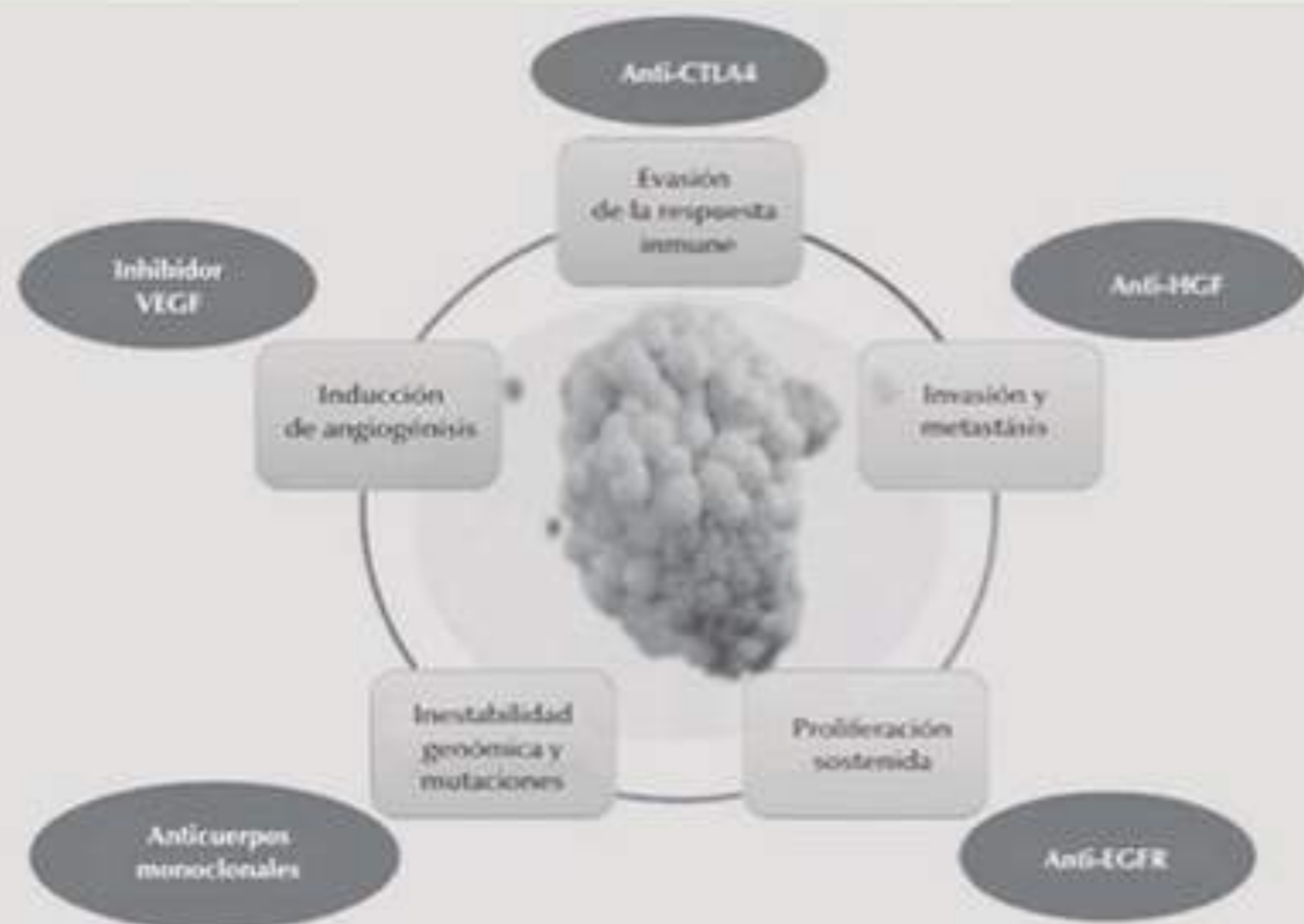


Figura 2. Rasgos característicos principales y los tratamientos actuales dirigidos. CTLA4, antígeno 4 del linfocito T citotóxico; EGFR, factor de crecimiento epidérmico; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

PROLIFERACIÓN INCONTROLADA

- No proliferan más rápido que las células normales, sino que su proliferación no está sujeta a los procesos reguladores normales de la división celular y el crecimiento tisular.
- La inactivación de genes supresores de tumores y la transformación de los protooncogenes en oncogenes → autonomía de crecimiento a una célula → proliferación incontrolada al ocasionar alteraciones en varios sistemas celulares:
 - Factores de crecimiento, sus receptores y vías de transmisión de señales.
 - Transductores del ciclo celular (p. ej., ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas [cdc] o inhibidores de cdc).
 - Maquinaria apoptótica que normalmente eliminan las células anormales.
 - Expresión de telomerasa. Alrededor del 95% de los tumores malignos en fase terminal expresan la telomerasa, y se ha demostrado que esta enzima puede conferir «inmortalidad» a una célula cancerosa.
 - Vasos sanguíneos locales, debidos a la angiogénesis provocada por el tumor.
- Todos los genes que codifican los componentes arriba mencionados se pueden considerar oncogenes o genes supresores de tumores
- Es necesaria la transformación neoplásica de varios componentes para que surja un cáncer.

DESDIFERENCIACIÓN Y PÉRDIDA DE LA FUNCIÓN

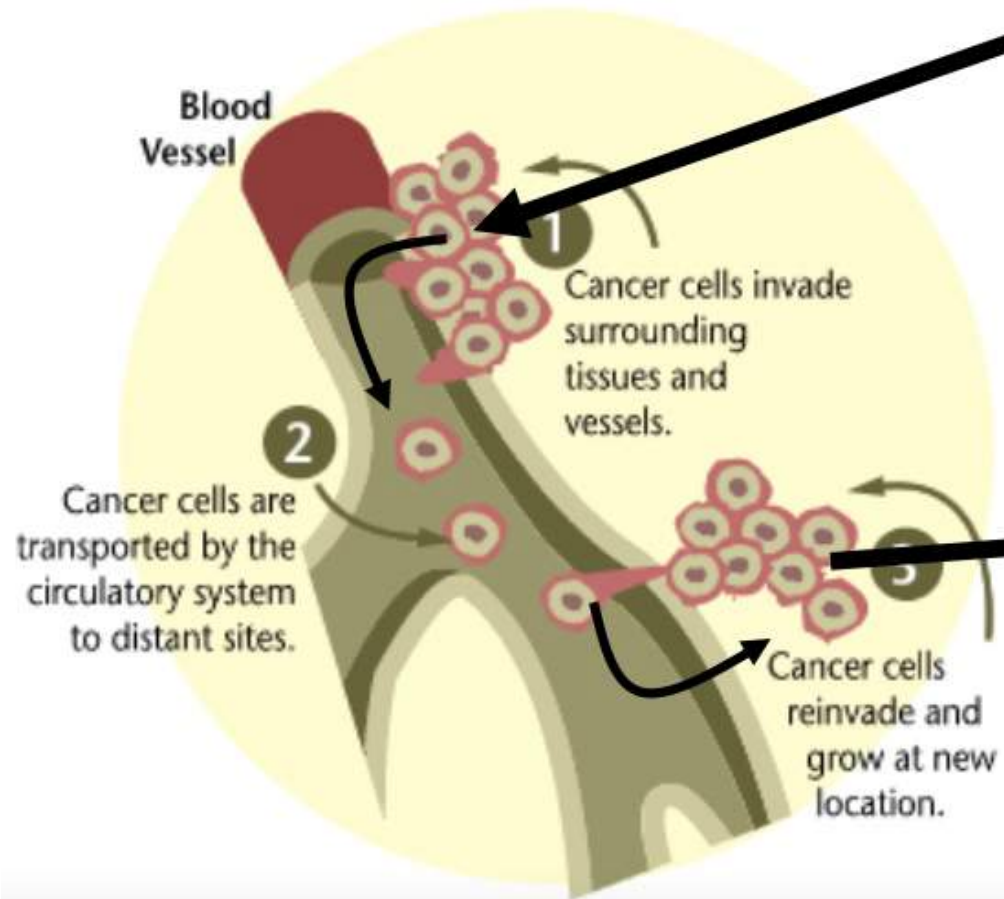
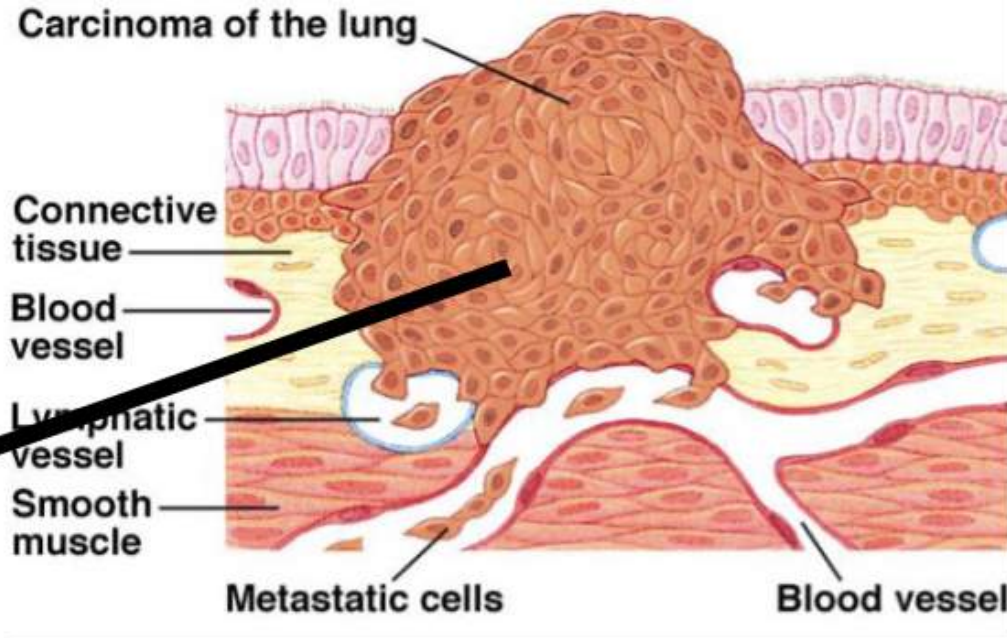
- La multiplicación de las células normales supone la división de las células pluripotenciales en un tejido concreto para dar lugar a células hijas, que finalmente se diferencian para convertirse en las células maduras del tejido en cuestión y estar preparadas para realizar sus funciones programadas.
- Una de las principales características de las células cancerosas es que se desdiferencian, en un grado variable en los diferentes tumores.
- En general, los cánceres mal diferenciados se multiplican más deprisa y tienen un peor pronóstico que los bien diferenciados.

INVASIVIDAD

- Las células normales no se encuentran fuera de su tejido «designado» de origen porque, durante la diferenciación y el crecimiento de los tejidos y órganos, las células normales desarrollan ciertas relaciones espaciales entre sí.
- Estas relaciones se mantienen mediante varios factores de supervivencia, específicos de cada tejido, que impiden la apoptosis. De este modo, las células que escapan de manera accidental pierden estas señales de supervivencia y mueren.
- Las células cancerosas han perdido, mediante mutación, las restricciones que actúan sobre las células normales y también presentan una particular tendencia a secretar enzimas que lisan la matriz extracelular, permitiendo que las células cancerosas puedan desplazarse.

METÁSTASIS

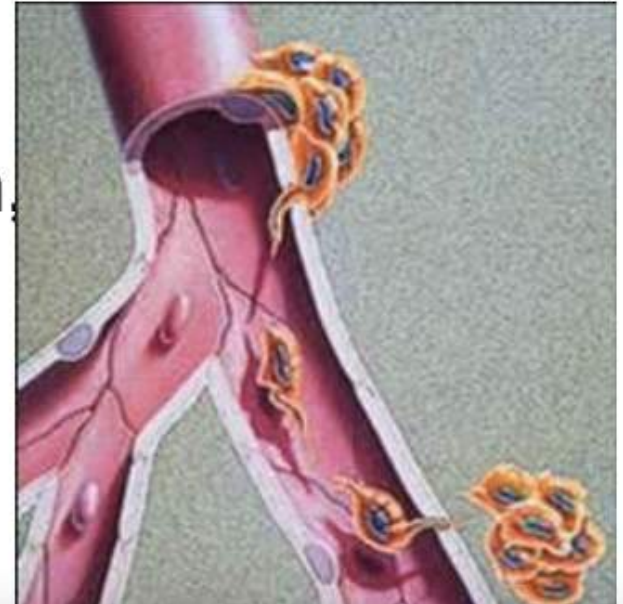
- Las metástasis son tumores secundarios originados por células que se han liberado desde el tumor inicial o primario y que han alcanzado otras localizaciones por medio de los vasos sanguíneos o linfáticos, por transporte a través de otras células o como consecuencia de «descamación» del tumor primario en cavidades corporales.
- Ppal causa mortalidad y morbilidad en la mayoría de los cánceres
- problema importante para el tratamiento antineoplásico.
- Los tumores secundarios aparecen con más frecuencia en algunos tejidos que en otros. Por ejemplo, las metástasis de los cánceres de mama se localizan con frecuencia en pulmón, hueso y cerebro. El motivo es que las células del cáncer de mama expresan receptores de quimiocinas, como el CXCR4, en la superficie. Las quimiocinas que reconocen estos receptores se expresan en altas concentraciones en algunos tejidos, pero no en otros (p. ej., riñón), lo que facilita la acumulación selectiva en estas zonas.



Multiple nodules of a colon cancer that has metastasized to liver.

How Do Cancers Harm or Kill Us?

- Use nutrients, but do not contribute to function.
- Expand causing pressure on other organs, distorting them, or interfering with their blood, lymphatic, or nervous access.
- Invade and weaken bone.
- Produce chemicals that disrupt function (anorexia, inflammation, coagulation, pain, blood pressure)



PRINCIPIOS GENERALES DE LOS CITOTÓXICOS ANTINEOPLÁSICOS

- Los regímenes quimioterápicos de los tumores deben producir una muerte celular tan próxima al total como sea posible porque, a diferencia de lo que ocurre con los microorganismos infecciosos, se tiene poca confianza en la eficacia de los mecanismos de defensa inmunitaria del huésped frente a las células cancerosas que quedan.
- Las células de un tumor sólido pueden pertenecer a alguno de los tres compartimentos:
 1. El compartimento A está formado por células en división, que probablemente se encuentran continuamente en el ciclo celular.
 2. El compartimento B consta de células en reposo (fase G0): células que, aunque no se están dividiendo, sí pueden hacerlo.
 3. El compartimento C está constituido por células que ya no se pueden dividir, pero que contribuyen al volumen tumoral.

- Solo las células del compartimento A (5% de algunos tumores sólidos), son sensibles a los principales fármacos citotóxicos.
- Las células del compartimento C no suponen un problema.
- Las células del compartimento B la que hace que la quimioterapia antineoplásica sea difícil, porque estas células no son muy sensibles a los fármacos citotóxicos, pero pueden volver a entrar en el compartimento A después de un ciclo de quimioterapia.

La mayoría de los fármacos antineoplásicos, especialmente los citotóxicos, **afectan solo a la división celular incontrolada**, pero carecen de efectos inhibidores específicos sobre la invasividad, la pérdida de la diferenciación o la tendencia a producir metástasis.

Efectos tóxicos de citotóxicos antineoplásicos

- **Debido a su efecto principal sobre la división celular**, todos afectan a tejidos normales que se dividen y originan, en mayor o menor medida, los siguientes **efectos tóxicos** como
 - toxicidad sobre la médula ósea (**mielodepresión**) con reducción de la producción de leucocitos y, por tanto, de la resistencia a la infección.
 - **alteren la cicatrización, retrasen el crecimiento, produzcan esterilidad y alopecia y sean teratogénicos.**
- Pueden ser **carcinogénicos**.
- **Naúseas y vómitos** → «el disuasor incorporado» del cumplimiento del paciente

CLASIFICACIÓN ANTINEOPLÁSICOS

Los principales fármacos antineoplásicos se pueden dividir en las siguientes categorías generales:

- **Fármacos citotóxicos**
 - **Alquilantes y relacionados**, forman enlaces covalentes con el ADN e impiden de esta manera su replicación.
 - **Antimetabolitos**, bloquean o interrumpen una o más vías metabólicas que intervienen en la síntesis de ADN.
 - **Antibióticos citotóxicos**, sustancias de origen bacteriano que impiden la división de las células de mamíferos.
 - **Derivados de plantas** (alcaloides de la vinca, taxanos, camptotecinas): la mayoría afecta de manera específica a la función de los microtúbulos y, por tanto, a la formación del huso mitótico.
- **Hormonas**, las más importantes los esteroides, principalmente glucocorticoides, estrógenos y andrógenos, y fármacos que suprimen la secreción de hormonas o que antagonizan su acción.
- **Anticuerpos monoclonales**: se suelen utilizar solo en determinados tipos de cáncer.
- **Inhibidores de las proteína cinasas**: estos fármacos inhiben las proteína cinasas (habitualmente tirosina cinasas) que actúan como transductores de señales de crecimiento en células de división rápida. Son de uso más bien limitado.
- **Otros fármacos**
- **Nuevas perspectivas**
 - Terapias CAR-T
 - Virus oncolíticos

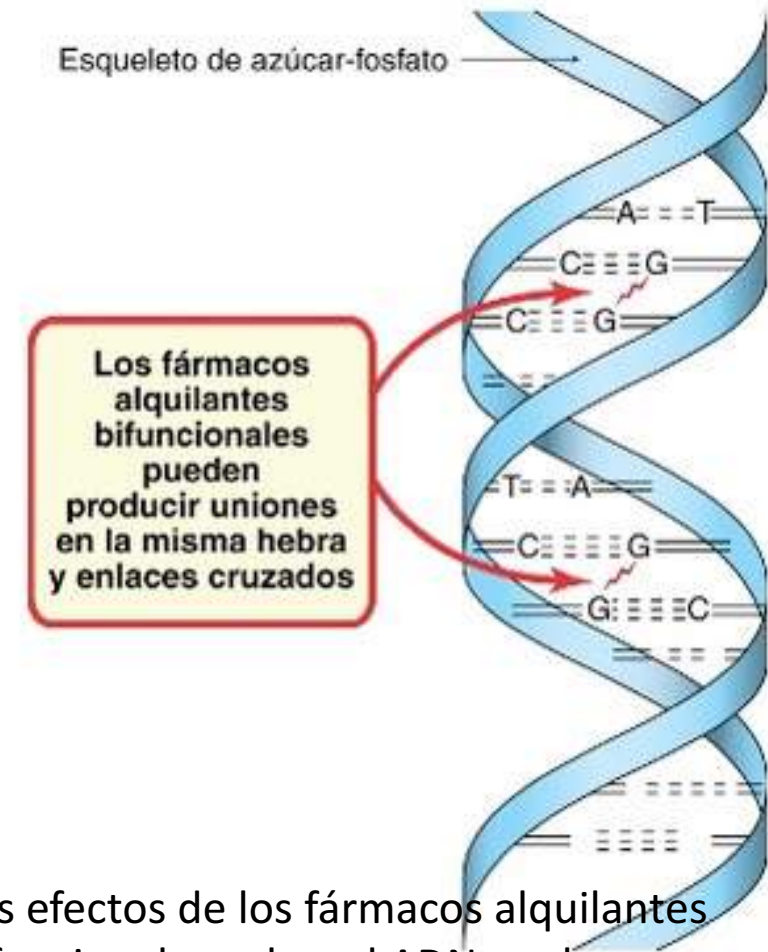
Tipo	Grupo	Ejemplo	Principal mecanismo
Fármacos alquilantes y afines	Mostazas nitrogenadas Nitrosoureas Compuestos de platino	Ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, melfalán, estramustina Lomustina, carmustina Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino	Enlaces cruzados entre cadenas de ADN
	Otros	Busulfano, treosulfán, tiotepa, dacarbacina, procarbacina, temozolomida	
Antimetabolitos	Antagonistas de folato	Metotrexato, raltitrexed, pemetrexed	Bloqueo de la síntesis de ADN y/o ARN
	Vía de las pirimidinas	Fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, tegafur	
	Vía de las purinas	Fludarabina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, clofarabina, nelarabina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclinas	Daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina (mitoxantrina), (amascrina)	Múltiples efectos sobre la síntesis de ADN y acción de topoisomerasa
	Otros	Bleomicina, dactinomycin, mitomicina	
Derivados de plantas	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Ensamblaje de microtúbulos; evita la formación de husos Inhibición de la topoisomerasa
	Alcaloides de vinca Camptotecinas	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina Irinotecán, topotecán, trabectedina	
	Otros	Etopósido	
Hormonas/antagonistas	Hormonas/análogos	Dietilestilbestrol, etinilestradiol, medroxiprogesterona, megestrol, noretisterona, goserelina, leuprorelina, triptorelina, lanreótido, octreótido	Actúan como antagonistas fisiológicos o como inhibidores de la síntesis de hormonas para interrumpir el crecimiento tumoral dependiente de dichas hormonas
	Antagonistas	Tamoxifeno, toremifina, fulvestrant, ciproterona, flutamida, bicalutamida	
	Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol, letrozol, exemestina	
Inhibidores de las proteína cinasas	Inhibidores de las tirosina cinasas Inhibidores de las pan cinasas	Dasatinib, erlotinib, imatinib, nilotinib, sunitinib Sorafenib	Inhibición de las cinasas implicadas en la transducción de señales de receptores de factores de crecimiento
Anticuerpos monoclonales	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumab, trastuzumab	Bloqueo de la proliferación celular
	Anti-CD20/CD52	Rituximab, alemtuzumab	Inhibición de la proliferación de linfocitos
	Anti-VEGF	Bevacizumab	Prevención de la angiogénesis

Los fármacos entre paréntesis presentan efectos farmacológicos similares pero no están necesariamente relacionados desde el punto de vista químico.

FÁRMACOS ALQUILANTES Y COMPUESTOS RELACIONADOS

- Contienen grupos químicos que pueden formar enlaces covalentes con determinadas sustancias nucleófilas de la célula
- Paso principal es la formación de un ión carbonio, un átomo de carbono con solo seis electrones en su capa externa. Estos iones son muy reactivos y reaccionan de manera instantánea con un donante de electrones, como los grupos amino, hidroxilo o sulfihidrilo.
- La mayoría son bifuncionales (dos grupos alquilantes).

- El nitrógeno en posición 7 (N7) de la guanina, que es muy nucleófilo, probablemente es la principal diana molecular de la alquilación del ADN, aunque el N1 y el N3 de la adenina y de la citosina también se pueden afectar.
- Un fármaco bifuncional (reacciona con dos grupos) puede establecer enlaces cruzados en una misma cadena o entre dos cadenas, lo que interfiere en la transcripción y en la replicación.
- Otros efectos de la alquilación del N7 de la guanina son.
 - escisión de la base de guanina con la rotura de la cadena principal
 - emparejamiento de la guanina alquilada con timina, en lugar de citosina
 - sustitución final del par GC por un par AT.
- Su principal efecto tiene lugar durante la síntesis de ADN; la lesión resultante del ADN desencadena la apoptosis.

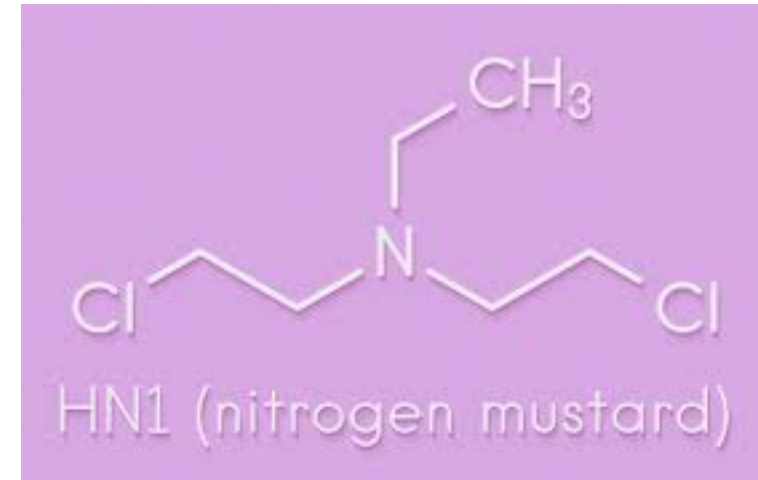


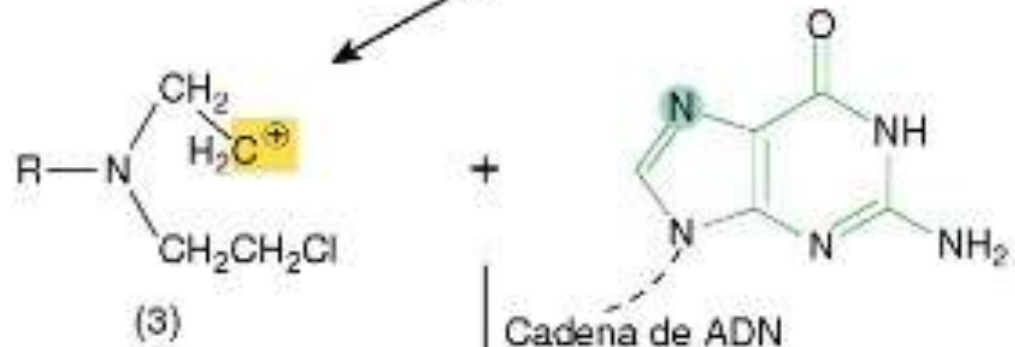
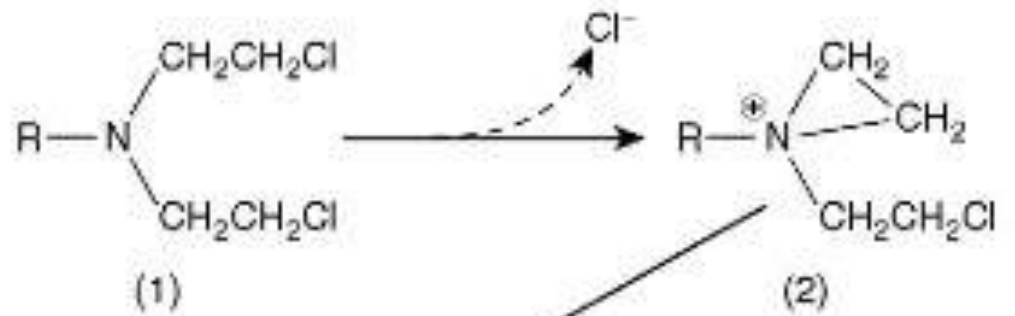
Los efectos de los fármacos alquilantes bifuncionales sobre el ADN: enlaces cruzados que unen dos guaninas.
 A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timidina.

- RA:
 - **deprimen la función de la médula ósea**
 - **trastornos digestivos.**
 - Con utilización prolongada → inhibición de la **gametogénesis** (sobre todo en varones) → esterilidad
 - aumento del **riesgo de leucemia aguda no linfocítica** y de otros tumores malignos.

Mostazas nitrogenadas

- Se relacionan con «gas mostaza» (Primera Guerra Mundial)
- fórmula básica R-N-bis-(2-cloroetilo)
- En el cuerpo, cada cadena lateral de 2-cloroetilo sufre una ciclación intramolecular con la liberación de un Cl^- . El derivado de etileno imonio que se forma de esta manera y que es muy reactivo interactúa con el ADN y con otras moléculas.





Ejemplo de la alquilación y formación de enlaces cruzados en el ADN por una mostaza nitrogenada.

Una bis(cloroetilo)amina (1) sufre una ciclación intramolecular y forma un catión etileno imonio inestable (2) y, tras liberar Cl^- , la amina terciaria se transforma en un compuesto de amonio cuaternario.

El anillo del intermediario de etileno imonio sometido a tensión se abre para formar un ión carbonio reactivo (cuadro amarillo) (3), que reacciona inmediatamente con el N7 de guanina (círculo verde) para generar 7-alkilguanina (el enlace se señala en azul) y el N7 se convierte en el nitrógeno de un amonio cuaternario.

Estas reacciones se pueden repetir con el otro brazo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ para dar lugar a un enlace cruzado.



Ciclofosfamida

- fármaco alquilante + empleado.
- Inactivo hasta que se metaboliza en el hígado mediante las oxidasas de función mixta del citocromo P450.
- Efecto pronunciado sobre los linfocitos y se puede emplear como inmunodepresor.
- Admon vo, iv o im.
- RA: náuseas y vómitos, mielodepresión y cistitis hemorrágica (producida por el metabolito acroleína y se puede atenuar aumentando la ingestión de líquidos y administrando compuestos donantes de sulfhidrilo, como la N-acetilcisteína o el mesna, que interactúan con la acroleína, formando un compuesto atóxico).

Melfalán

Clorambucilo.

Estramustina: combinación de clormetina (mustina) con un estrógeno. Acción citotóxica y hormonal. **Cáncer de próstata.**

Nitrosoureas

Iomustina y carmustina.

- Son liposolubles → atraviesan la BHE → tumores del cerebro y las meninges.
- la mayoría efecto mielodepresor acumulativo, comienza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento.



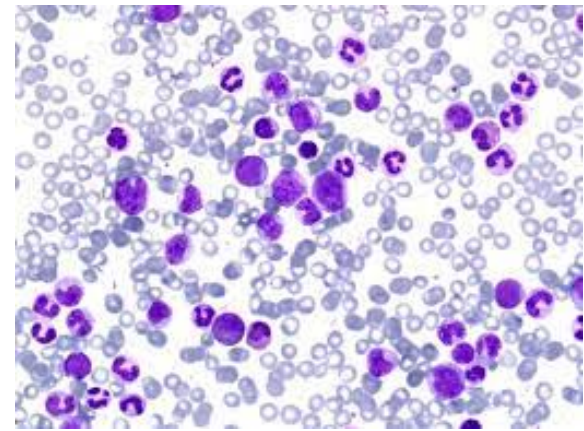
Otros fármacos alquilantes

busulfano

- Efecto selectivo sobre la médula ósea, inhibiendo la formación de granulocitos y plaquetas en dosis bajas y de hematíes en dosis mayores.
- Efecto escaso o nulo sobre el tejido linfoide o el aparato digestivo.
- Se utiliza en la **leucemia granulocítica crónica**.

Dacarbacina

- profármaco, es activada en el hígado y el compuesto resultante es posteriormente escindido en la célula diana a fin de liberar el derivado alquilante.
- RA. mielotoxicidad y náuseas y vómitos intensos.



procarbicina

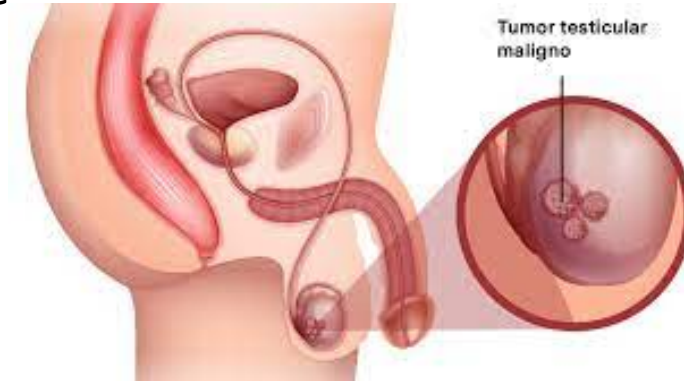
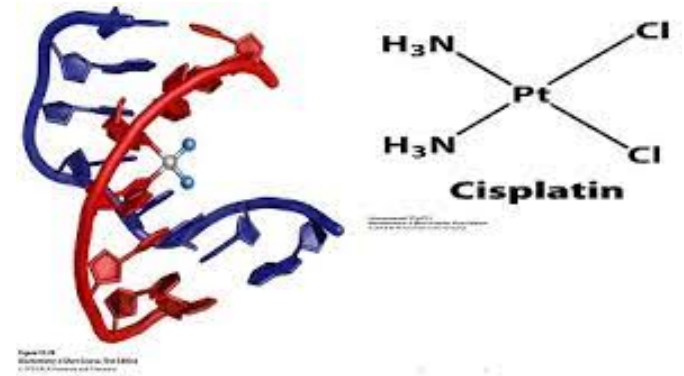
- inhibe la síntesis de ADN y ARN e interfiere con la mitosis en la interfase. Sus efectos pueden estar mediados por sus metabolitos activos.
- Se administra por vía oral
- Indicación habitual tto **enfermedad de Hodgkin**.
- RA:
 - reacciones similares a las del disulfiram cuando se consume alcohol
 - exacerba los efectos de los depresores del sistema nervioso central
 - Hipertensión, al ser un inhibidor débil de la monoaminooxidasa, si se administra junto con determinados fármacos simpaticomiméticos .
 - efectos adversos habituales
 - leucemógena, carcinógena y teratógena.
 - reacciones alérgicas cutáneas que pueden obligar a interrumpir el tratamiento.

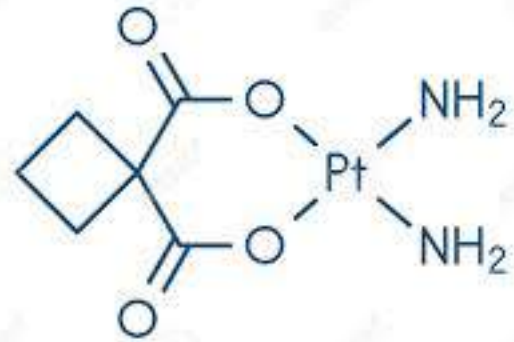


Compuestos derivados del platino

cisplatino

- Acción es análoga a fcos alquilantes. Cuando entra en la célula, el Cl^- se disocia, lo que deja un complejo reactivo que reacciona con el agua y que posteriormente interactúa con el ADN. Produce enlaces cruzados en el interior de las hebras, probablemente entre el N7 y el O6 de moléculas adyacentes de guanina, lo que da lugar a la desnaturalización local de la cadena de ADN.
- Tto de **tumores sólidos testiculares y de ovario**.
- Admon inyección o infusión intravenosa lenta.
- RA
 - muy nefrotóxico, salvo que se instauren regímenes de hidratación y diuresis.
 - mielotoxicidad es baja
 - náuseas y vómitos muy intensos. Se previenen con antagonistas del receptor 5-HT3 (ondansetrón).
 - acúfenos e hipoacusia en el rango de altas frecuencias
 - neuropatía periférica
 - hiperuricemia
 - reacciones anafilácticas





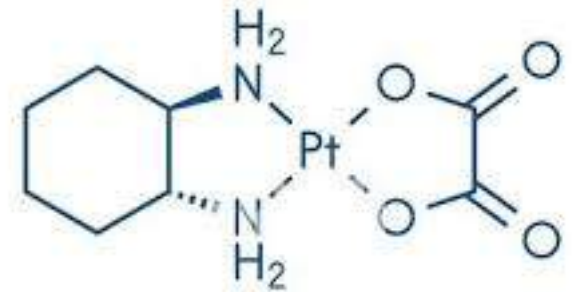
carboplatin

carboplatino

- derivado del cisplatino.
- menos nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad, náuseas y vómitos menos intensos que el cisplatino pero más mielotóxico.
- a veces se administra de forma ambulatoria.

oxaliplatino

- otro compuesto derivado del platino
- aplicaciones limitadas.



oxaliplatin

ANTIMETABOLITOS

Antagonistas de folato



Metotrexato

- Ppal antagonista del folato, de los antimetabolitos que + se utilizan en la quimioterapia antineoplásica.
- Los folatos son esenciales para la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidilato, a su vez son fundamentales para la síntesis de ADN y la división celular.
- Ppal acción → interferir en la síntesis de timidilato.

Inhibe la dihidrofolato reductasa, impidiendo la producción de tetrahidrofolato → interferencia en la síntesis de timidilato.

El metotrexato es captado hacia el interior de las células por el transportador de folato y, al igual que el folato, se convierte en la forma poliglutamato.

Las células normales que se ven afectadas por dosis altas pueden ser «rescatadas» con ácido folínico.

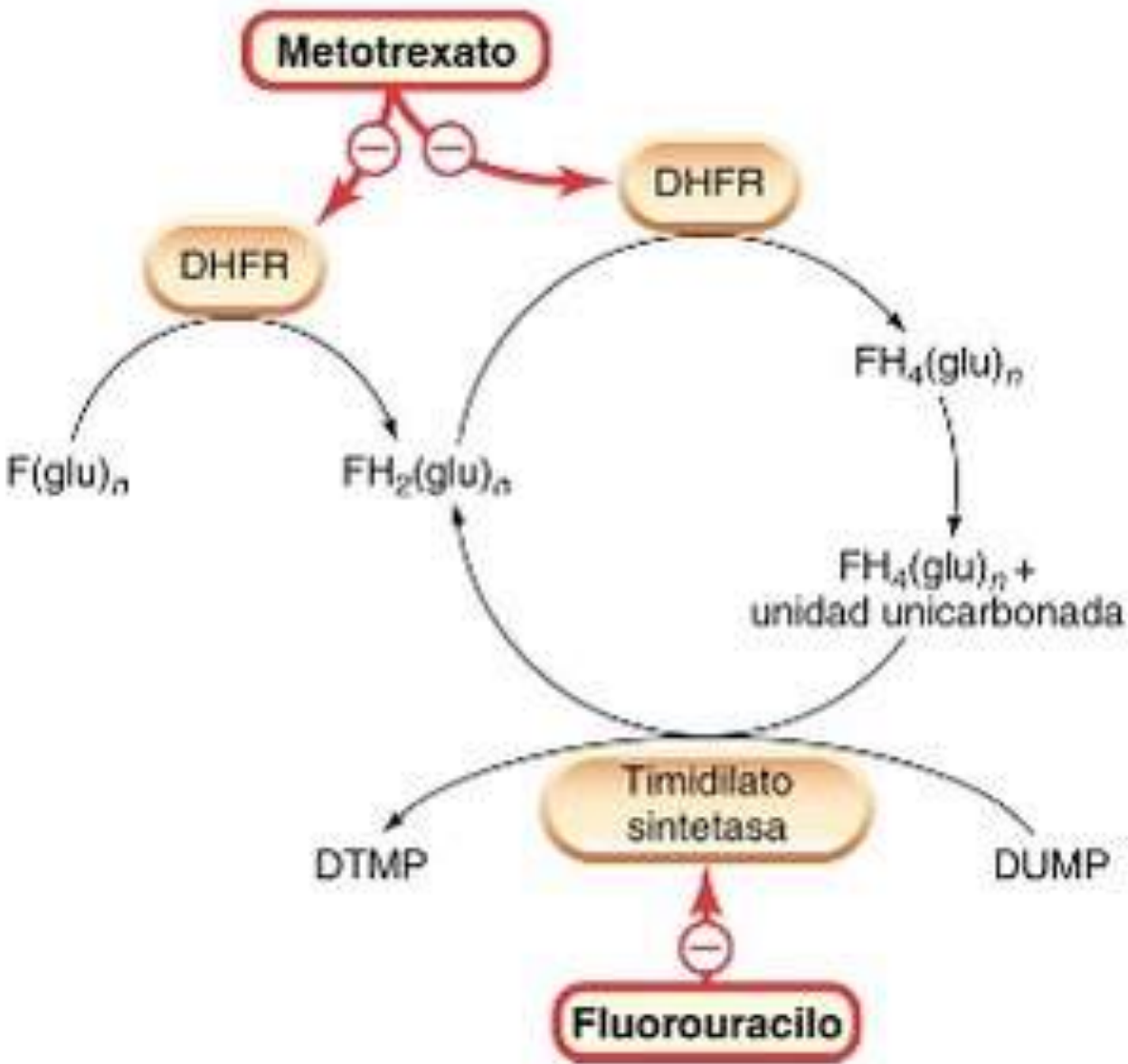


Diagrama de la acción del metotrexato y del fluorouracilo sobre la síntesis de timidilato.

Los folatos se deben reducir a tetrahidrofolato FH_4 , reacción es catalizada por la dihidrofolato reductasa DHFR y tiene lugar en dos etapas: en primer lugar se forma dihidrofolato FH_2 y posteriormente tetrahidrofolato FH_4 .

El FH_4 actúa como cofactor en la metilación del 2'-desoxiuridilato $DUMP$ para formar 2'-desoxitimidilato $DTMP$ y, por tanto, para la síntesis de ADN y de purinas.

Durante la formación de $DTMP$ a partir de $DUMP$, el FH_4 se convierte de nuevo en FH_2 , lo que permite que se repita el ciclo.

El metotrexato presenta una mayor afinidad por la DHFR que el FH_2 así inhibe la enzima y produce una disminución de la concentración intracelular de FH_4 .

La reacción más sensible al agotamiento de las reservas de FH_4 es la formación de $DTMP$.

- RA: mielodepresión, lesión epitelio digestivo, neumonitis y posible nefrotoxicidad.
- Los regímenes de dosis altas deben ir seguidos de un «rescate» con ácido folínico (una forma de FH4).
- vía oral, tb vía im, iv o intratecal.
- baja liposolubilidad → no atraviesa fácilmente BHE.
- Se puede desarrollar una resistencia al metotrexato en las células tumorales en la que intervienen diversos mecanismos.
- Tb se emplea como inmunosupresor para tratar la artritis reumatoide y otros trastornos autoinmunitarios.

raltitrexed inhibe también la timidilato sintetasa.

pemetrexed inhibe la timidilato transferasa.

Análogos de la pirimidina

Fluorouracilo

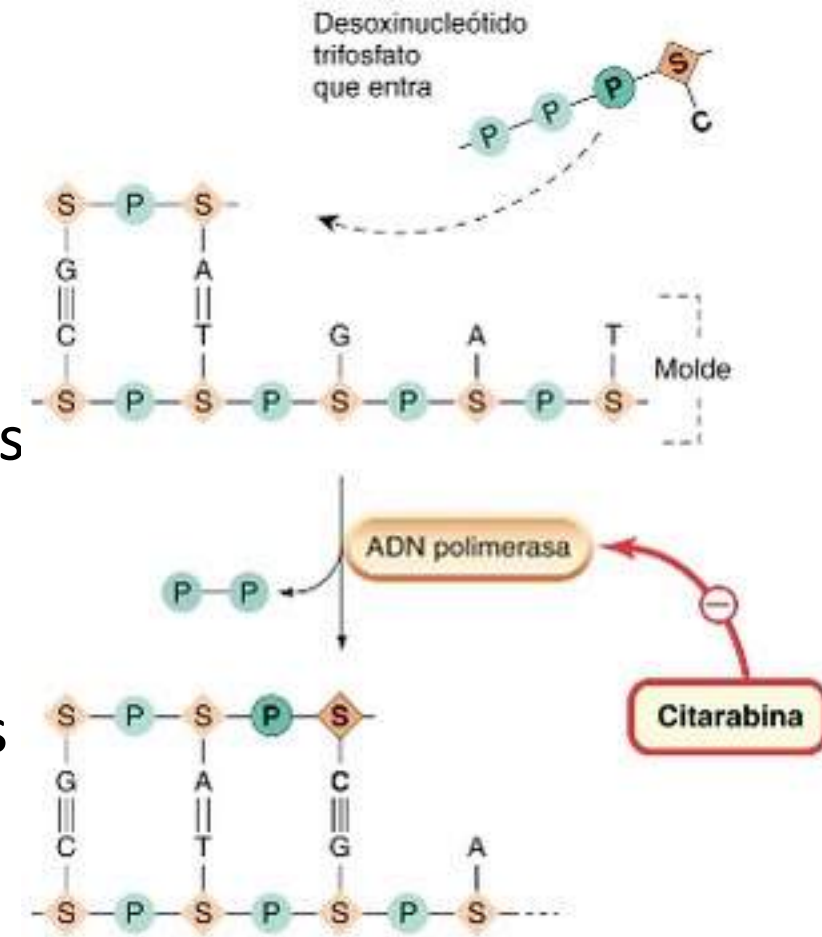
- análogo del uracilo, interfiere en la síntesis de DTMP 2'-desoxitimidilato. Se convierte en un nucleótido «fraudulento», monofosfato de fluorodesoxiuridina (FDUMP), que interactúa con la timidilato sintetasa pero no se puede convertir en DTMP. La consecuencia es la inhibición de la síntesis de ADN, pero no de ARN o de proteínas.
- Admon vía parenteral.
- RA lesiones del epitelio gastrointestinal, mielotoxicidad y trastornos cerebelosos.

capecitabina, tegafur metabolizados a fluorouracilo.

citarabina (arabinósido de citosina)

- análogo del nucleósido natural 2'-desoxicitidina. Entra en la célula diana y sufre las mismas reacciones de fosforilación que el nucleósido fisiológico para generar trifosfato de arabinósido de citosina, que inhibe la ADN polimerasa.
- RA en la médula ósea y el aparato digestivo, náuseas y vómitos.

gemcitabina, un análogo de la citarabina, causa menos efectos adversos: un cuadro pseudogripal y mielotoxicidad leve. Se suele administrar con otros fármacos, como el cisplatino.



Análogos de las purinas

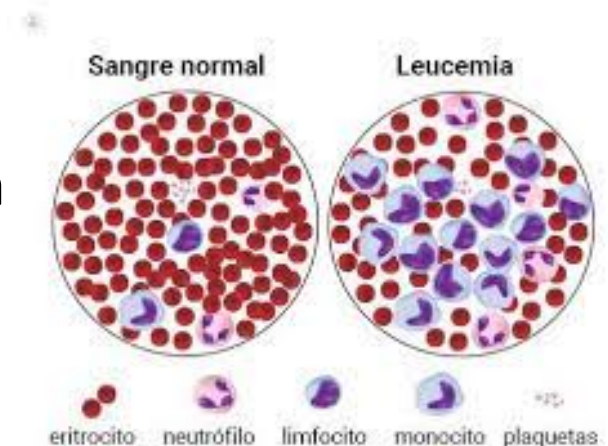
fludarabina, pentostatina, cladribina, clofarabina, nelarabina, mercaptopurina y tioguanina.

fludarabina se metaboliza a trifosfato, que inhibe la síntesis de ADN mediante acciones similares a la citarabina. Es mielodepresora.

pentostatina tiene un mecanismo de acción diferente. Inhibe la adenosina desaminasa, la enzima que cataliza la desaminación de adenosina a inosina. Esta acción puede interferir en vías críticas del metabolismo de las purinas y puede tener efectos significativos sobre la proliferación celular.

Mercaptopurina se convierte en un falso nucleótido.

cladribina, mercaptopurina y tioguanina se utilizan sobre todo en tratamiento de la **leucemia**.



ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

- sustancias de origen bacteriano
- impiden la división de las células de mamíferos.
- actúan de forma directa sobre el ADN.
- no se deben combinar con radioterapia (toxicidad acumulada demasiado alta)

Doxorrubicina y antraciclinas

- Principal antibiótico antraciclínico antineoplásico
- Tiene varias acciones citotóxicas:

Se une al ADN e inhibe la síntesis de ADN y ARN

Pero su principal acción citotóxica está mediada por un efecto sobre la topoisomerasa II (una ADN girasa cuya actividad está aumentada en las células que proliferan).

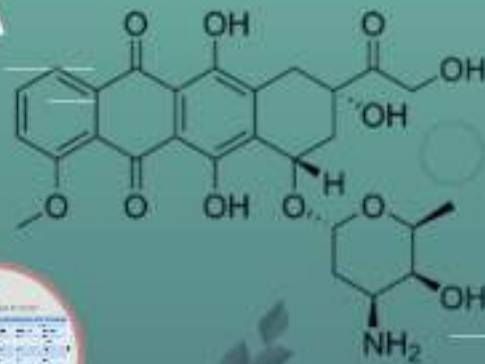
Durante la replicación de la hélice de ADN, debe tener lugar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación para impedir que la molécula hija de ADN se enrede durante la segregación mitótica. El giro se debe a la topoisomerasa II, que produce cortes en las dos hebras de ADN y posteriormente sella las roturas.

Se intercala en el ADN y su efecto consiste, en esencia, en estabilizar el complejo ADN-topoisomerasa II después de la rotura de las hebras, haciendo de esta manera que el proceso se paralice en este punto.

- Vía iv. Extravasación-->necrosis local.
- RA: lesiones cardíacas acumulativas relacionadas con la dosis→arritmias e insuficiencia cardíaca. Esta acción puede ser consecuencia de la generación de radicales libres. Pronunciada alopecia.



DOXORRUBICINA



DOX

DOXORRUBICINA 10 mg/ml

DOX	DOXORRUBICINA 10 mg/ml
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

DOXORRUBICINA

Es un agente antineoplásico de la familia de los antracinos. Actúa interfiriendo con la síntesis de ADN y con la actividad de la topoisomasa II.

Acuerdo 22a y el PQS

El acuerdo 22a y el PQS son documentos que definen la política de calidad de la institución, por lo que es importante tenerlos en cuenta al momento de diseñar los procesos de calidad.

Mezcladura de la dox

La doxorubicina se mezcla con el azúcar de la solución para mejorar su sabor y facilitar su administración. La mezcla se realiza en un ambiente controlado de temperatura y humedad.

DOX

DOXORRUBICINA 10 mg/ml

Logo

Dactinomicina

- Se intercala en la hendidura menor del ADN, entre pares adyacentes de guanosina-citosina, interfiriendo en el movimiento de la ARN polimerasa a lo largo del gen e impidiendo de esta manera la transcripción.
- Tb acción similar a las antraciclinas sobre la topoisomerasa II.
- RA =doxorubicina excep cardiotoxicidad.
- Tto de **tumores pediátricos**.



Bleomicinas

- Grupo de antibióticos glucopeptídicos quelantes de metales que degradan el ADN preformado, dando lugar a una fragmentación de las cadenas y liberación de bases libres. Se piensa que su acción supone la quelación de hierro ferroso y la interacción con el oxígeno, lo que origina la oxidación del hierro y la generación de radicales superóxido- y/o hidroxilo.
- Más eficaz en la fase G2 del ciclo celular y en la mitosis, pero también es eficaz frente a células que no se dividen (es decir, células en fase G0).
- Se suelen utilizar en el tratamiento de los **cánceres germinales**.
- RA escasa mielodepresión. Su efecto tóxico más grave es la fibrosis pulmonar, reacciones mucocutáneas (con afectación frecuente de las palmas) e hiperpirexia.



Mitomicina

- Después de su activación enzimática en las células actúa como un fármaco alquilante bifuncional, alquilando preferentemente la posición O6 de guanina. Crea enlaces cruzados en el ADN y también puede degradar el ADN mediante la generación de radicales libres.
- RA: pronunciada mielodepresión tardía, lesiones renales y fibrosis pulmonar.

DERIVADOS DE PLANTAS

Alcaloides de la vinca

la mayoría afecta de manera específica a la función de los microtúbulos y, por tanto, a la formación del huso mitótico.

vincristina, **vinblastina**, **vindesina** y **vinorelbina** (semisintético)

- derivan de la vincapervinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*)
- Actúan uniéndose a la tubulina e inhibiendo su polimerización en microtúbulos, lo que impide la formación de los husos en las células que realizan la mitosis y origina una detención en metafase. Sus efectos solo se tornan manifiestos durante la mitosis. También inhiben otras actividades celulares en las que intervienen los microtúbulos, como la fagocitosis de los leucocitos y la quimiotaxia, así como el transporte axónico en las neuronas.
- RA: relativamente poco tóxicos.

vincristina efecto mielodepresor muy leve, parestesias, dolor abdominal y debilidad muscular.

vinblastina menos neurotóxica, leucopenia.

vindesina mielotoxicidad y neurotoxicidad moderadas.

Todos alopecia reversible.



Paclitaxel y docetaxel

- Compuestos naturales derivados de la corteza del tejo (Taxus).
- Actúan sobre los microtúbulos, estabilizándolos (congelándolos) en estado polimerizado, lo que consigue unas repercusiones similares a los alcaloides de la vinca.
- **paclitaxel** infusión iv y **docetaxel** vo.
- Los dos en tto **cáncer de mama**
- **paclitaxel** + carboplatino tto de elección **cáncer de ovario**.
- RA pueden ser graves, mielodepresión y neurotoxicidad acumulativa. **docetaxel** retención persistente de líquidos (edema piernas), hipersensibilidad a ambos fármacos (glucocorticoides y antihistamínicos previos).



Camptotecinas

irinotecán y topotecán

- aisladas del tronco del árbol *Camptotheca acuminata*
- se unen a la topoisomerasa I (de la que existen concentraciones altas durante todo el ciclo celular) y la inhiben.
- RA: diarrea y mielodepresión reversible.
 - RA que resto antineoplásicos.



Etopósido

- Se obtiene de la raíz de la mandrágora (*Podophyllum peltatum*).
- No se conoce con claridad MA, puede actuar inhibiendo la función mitocondrial y el transporte de nucleósidos y ejercer un efecto sobre la topoisomerasa II similar al que se observa con la doxorrubicina.
- RA: náuseas y vómitos, mielodepresión y alopecia.



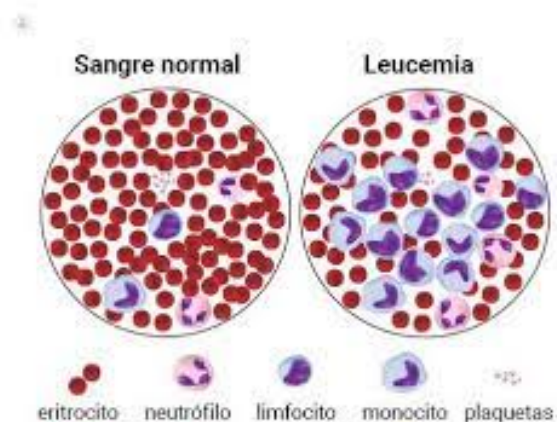
HORMONAS

- Los tumores que aparecen en tejidos sensibles a hormonas (p. ej., mama, útero, próstata) pueden ser dependientes de hormonas → receptores de hormonas en las células malignas.
- Su crecimiento puede inhibirse por:
 - hormonas que tienen acciones opuestas
 - antagonistas hormonales
 - fármacos que inhiben la síntesis de las hormonas endógenas.
- No curación por sí mismas → retrasan el crecimiento del tumor y reducen los síntomas.

Glucocorticoides

prednisolona y dexametasona

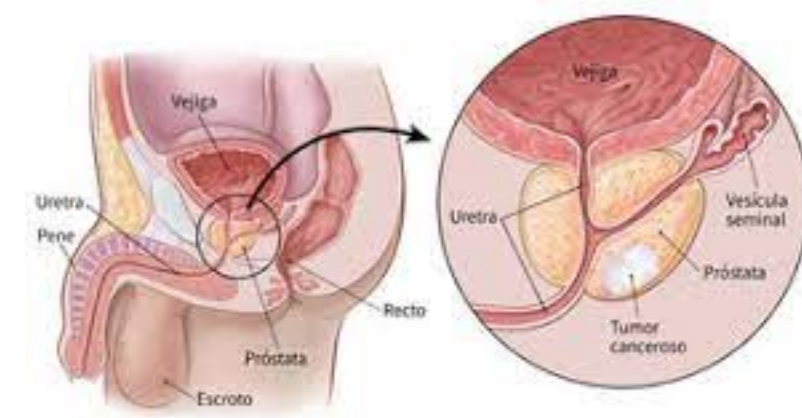
- notables efectos inhibidores sobre la proliferación de los linfocitos y se emplean en **leucemias** y **linfomas**.
- Tto de soporte de otros cánceres y tto paliativos pq reducen la presión intracraneal elevada y atenúan las náuseas y los vómitos de otros fcos antineoplásicos.



Estrógenos

dietilestilbestrol y etinilestradiol

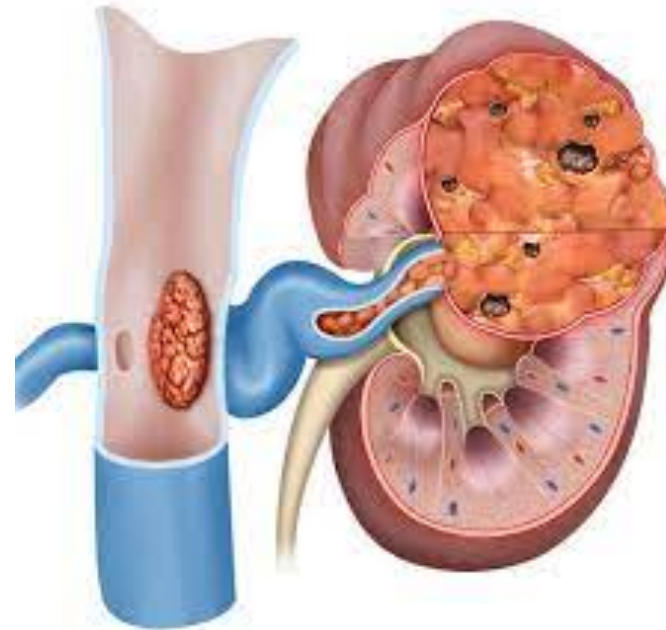
- antagonistas fisiológicos en el tto paliativo de **tumores prostáticos dependientes de andrógenos**.
- Etinilestradiol - efectos secundarios.
- Estos tumores se pueden tratar también con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.
- Se pueden utilizar los estrógenos para reclutar células cancerosas de **mama** en reposo (células del compartimento B) hacia el reservorio de células en proliferación (hacia el compartimento A), permitiendo de esta forma su destrucción por los fármacos citotóxicos que se administren posteriormente.



Progestágenos

megestrol, noretisterona y medroxiprogesterona

- tumores de endometrio y renales.



Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

goserelina, buserelina, leuprorelina y triptorelina

- pueden inhibir la liberación de gonadotropinas.
- Tto en mujeres premenopáusicas **cáncer de mama avanzado** y **cáncer de próstata**.
- El aumento transitorio de la secreción de testosterona que aparece en los pacientes con cáncer de próstata tratados con este fármaco se puede evitar utilizando un antiandrógeno como la ciproterona.

Análogos de la somatostatina

octreótido, lanreótido

- tto síntomas de **tumores neuroendocrinos**, incluidos varios **tumores del aparato digestivo secretores de hormonas**.
- Estos tumores expresan receptores de somatostatina, cuya activación inhibe la proliferación celular y la secreción hormonal.



ANTAGONISTAS HORMONALES

Antiestrógenos



Tamoxifeno

- **cáncer de mama** dependiente de hormonas y prevención de estos cánceres.
- En el tejido mamario, el tamoxifeno compite con los estrógenos endógenos por sus receptores e inhibe la transcripción de genes que responden a estrógenos. También efectos cardioprotectores, en parte por su capacidad de proteger las lipoproteínas de baja densidad de la lesión oxidativa.
- RA similares tras la menopausia. + graves hiperplasia del endometrio, que puede malignizarse, y tromboembolia.

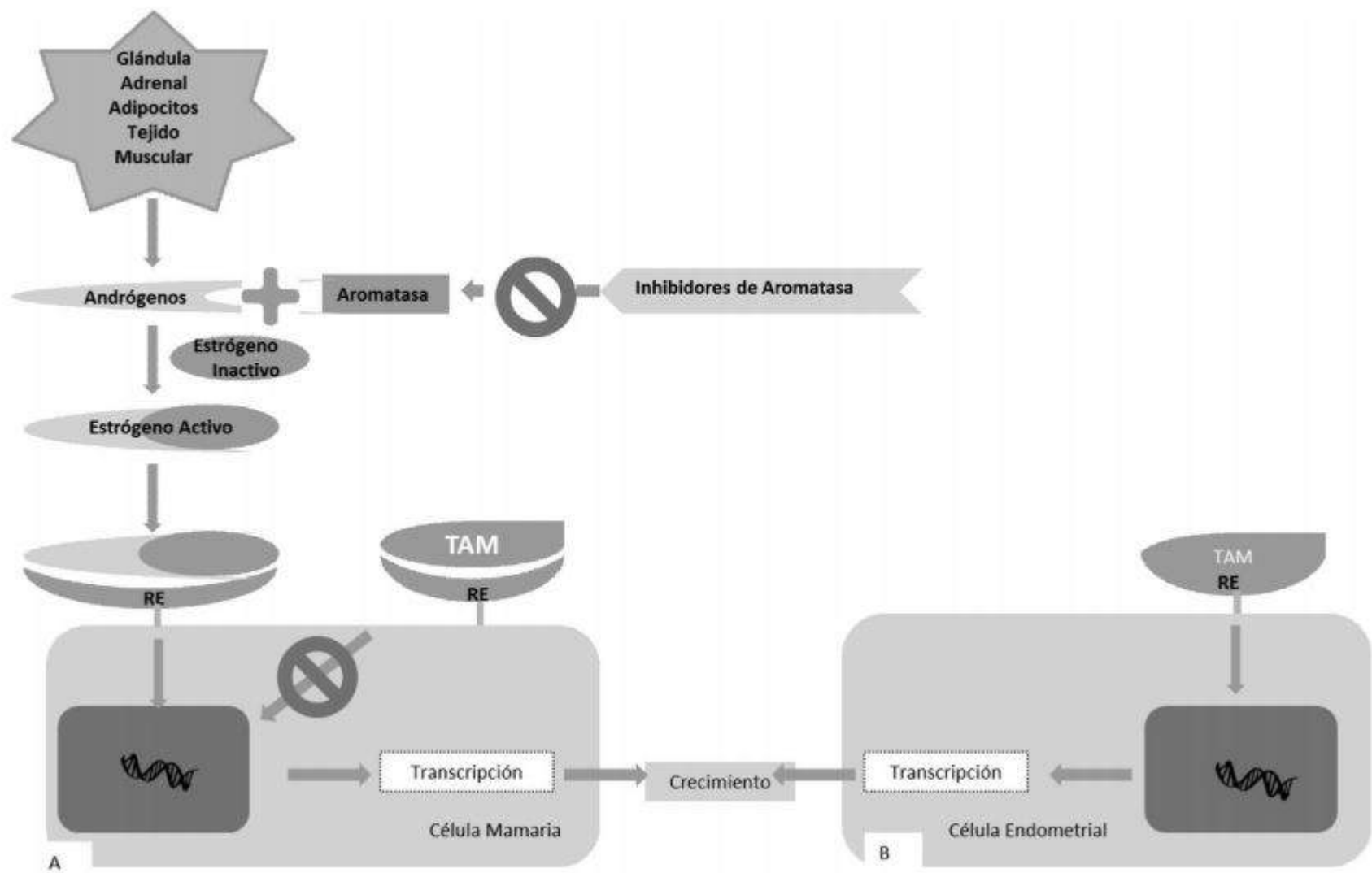


anastrozol, letrozol y exemestano

- inhibidores de la aromatasa
- suprimen la síntesis de estrógenos a partir de los andrógenos
- tto del **cáncer de mama**

aminoglutetimida

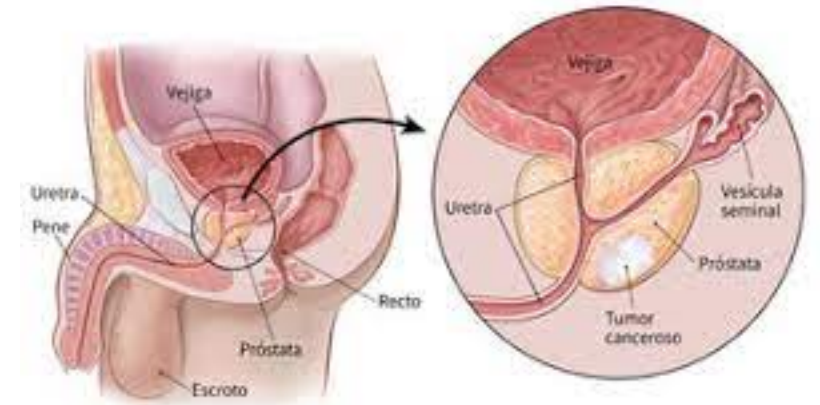
- bloquea la generación de todos los esteroides, ha sido sustituida por los inhibidores de la aromatasa.



Antiandrógenos

flutamida, ciproterona y bicalutamida

- solos o combinados con otros fármacos.
- tto de los **tumores de próstata**.
- También para controlar el efecto de la elevación de los niveles de testosterona en los ptes tratados con análogos de la gonadorelina



Inhibidores de la síntesis de hormonas suprarrenales

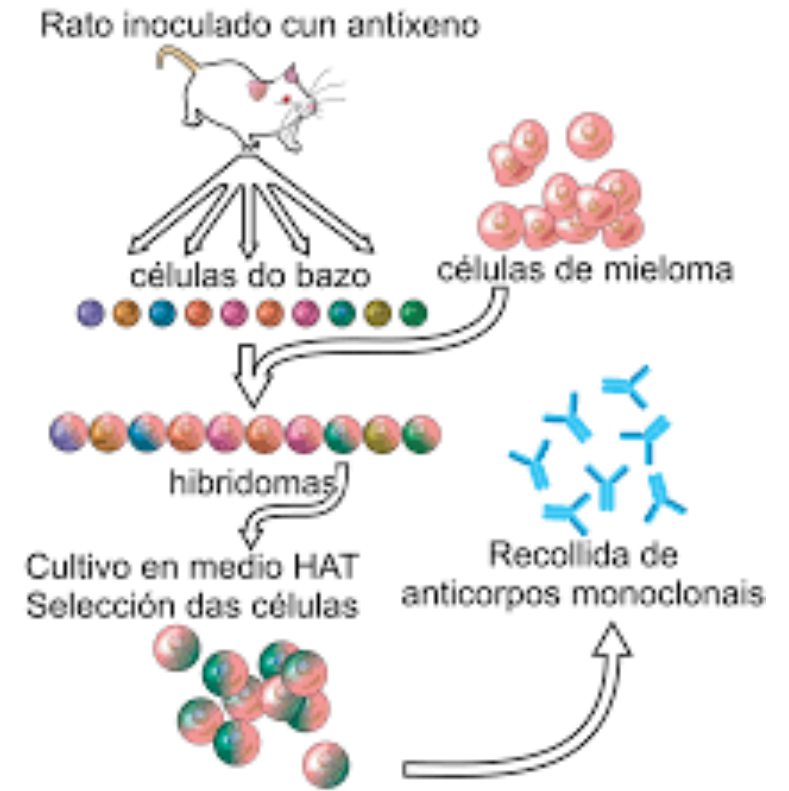
trilostano y aminoglutetimida

- Tto **cáncer de mama** de mujeres posmenopáusicas.
- inhiben la síntesis de hormonas sexuales en una etapa temprana.
- Con estos fármacos se precisa una reposición de corticoesteroides.



ANTICUERPOS MONOCLONALES

- Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento como el EGFR, el protooncogén HER2 o el VEGFR.
- Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden inhibir estos receptores interactuando directamente con el propio receptor (p. ej., **trastuzumab**, **cetuximab**) o con el ligando (p. ej., **bevacizumab**).
- Son inmunoglobulinas de un solo tipo molecular (En contraposición a los anticuerpos «policlonales» que se suelen producir en el organismo en respuesta a un antígeno extraño, y que comprenden una mezcla de especies moleculares compleja y variable).
- Producidas por células de hibridoma en cultivo y que se han seleccionado para reaccionar con proteínas que se expresan de manera específica en las células cancerosas.



Un **hibridoma** es una línea celular híbrida obtenida mediante la fusión de un linfocito B productor del anticuerpo específico de interés, con una línea celular de mieloma (linfocito B canceroso) que no produce una inmunoglobulina propia.

HGPR (hipoxantina guanina fosforibosil transferasa)

1. Inmunizar al ratón: Inyectar, en el peritoneo del animal, el antígeno de interés ante el cual deben actuar los anticuerpos monoclonales.

2. Obtención de células B inmunizadas: Extraer del bazo las células B que producen el determinado anticuerpo.

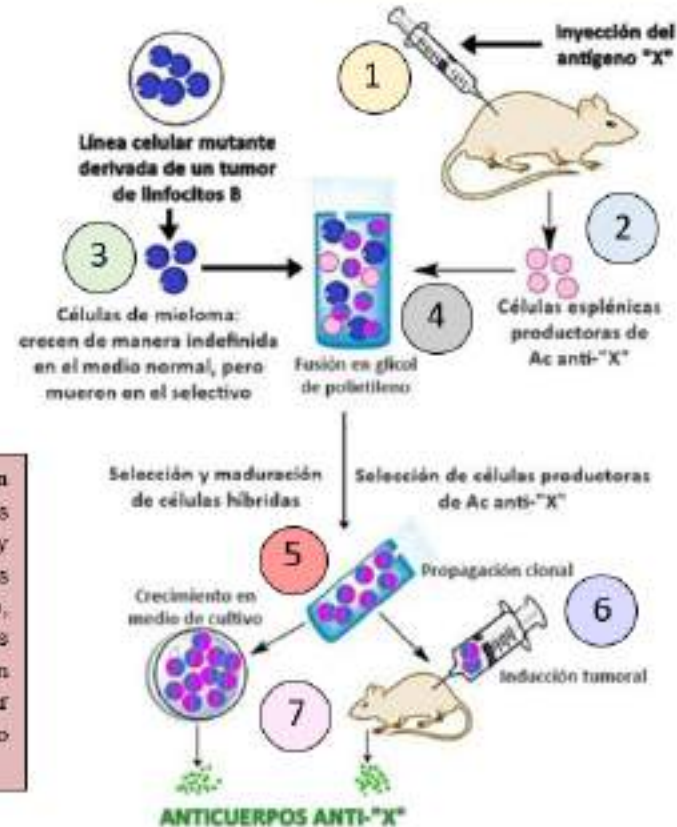
3. Empleo de Células de Mieloma: con déficit de la enzima HGPR, quedando inhibida la síntesis de nucleótidos

4. Hibridación: Fusión de las células B con el mieloma en glicol polietileno.

5. Selección y maduración de hibridomas: Sólo las células que hibridan y producen anticuerpos nos interesan. Para ello, distribuimos las células resultantes con pocillos en medio HAT para desechar las que no hayan hibridado y seleccionar las que sí.

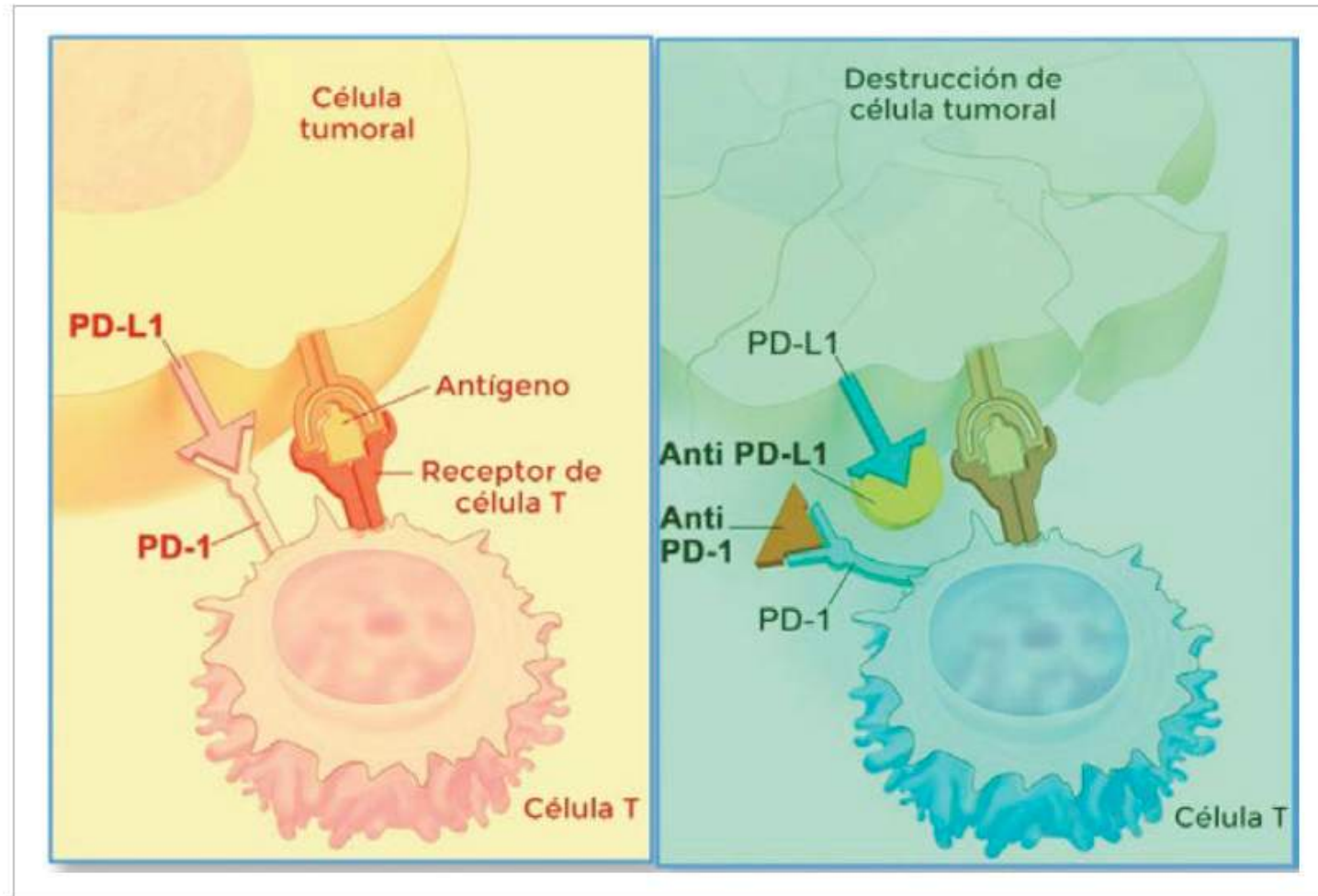
6. Propagación Clonal: Las células seleccionadas se aíslan en unos caldos de cultivo (donde suponemos que haya una única célula) para que generen clones, que generen anticuerpos específicos para el antígeno de interés, los cuales podrán inyectarse en el propio ratón, produciendo gran cantidad de líquido ascítico con los Ac deseados.

7. Obtención de Anticuerpos específicos para el antígeno, poniéndolos en contacto y observando si existe reacción positiva. Si existe, entonces hay AcMo.



- En algunos casos la unión entre el anticuerpo y su diana activa los mecanismos inmunitarios del huésped y la célula cancerosa es destruida mediante una lisis mediada por el complemento o por el ataque por células T citotóxicas.
- Otros anticuerpos monoclonales se unen a los receptores de factores de crecimiento de las células cancerosas y los inactivan, inhibiendo de esta manera la vía de supervivencia y estimulando la apoptosis.
- Algunos están «humanizados» → son híbridos o quimeras de Ac humanos (menos probable que resulten inmunogénicos por sí mismos).
- Incorporación relativamente reciente.
- Tto altamente focalizado → evita muchas RA
- Muchas veces en combinación con fcos tradicionales → no evita RA.
- Elevado coste → problema

Figura 10. Fundamento del efecto farmacológico de los anticuerpos monoclonales anti-PD-1.

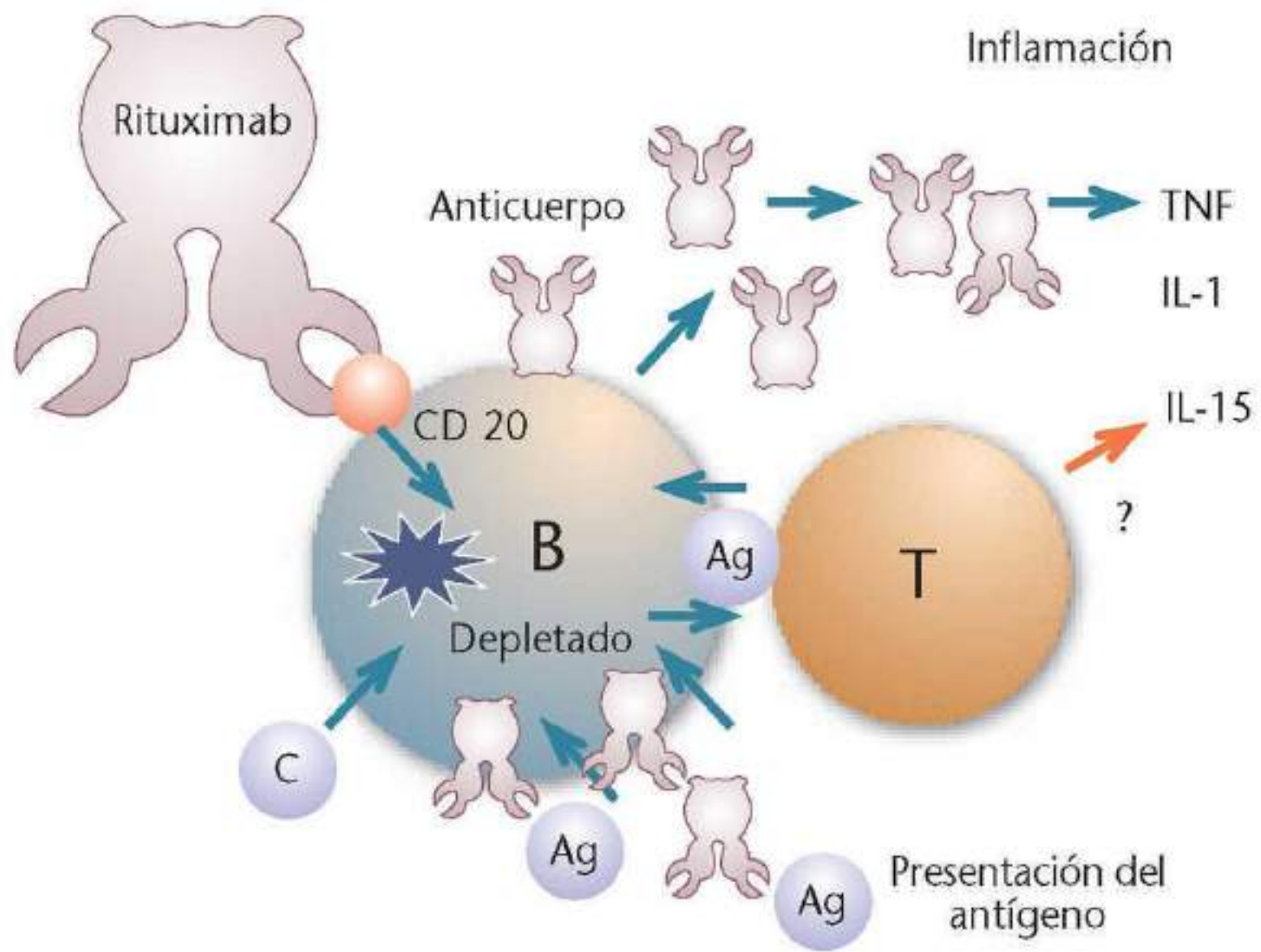


Rituximab

- Tto de **algunos linfomas**.
- Liza los linfocitos B uniéndose a la proteína CD20 formadora de canales de calcio y mediante la activación del complemento.
- También sensibiliza a las células resistentes a otros fármacos quimioterápicos.
- Eficaz en el 40-50% de los casos cuando se combina con la quimioterapia convencional.
- Admon infusión y t_{1/2} unos 3 días cuando se aplica por primera vez, aumentando con cada administración hasta alcanzar 8 días en el cuarto día de aplicación.
- RA: hipotensión, escalofríos y fiebre durante las infusiones iniciales y posteriormente reacciones de hipersensibilidad. Puede surgir una reacción de «liberación de citocinas» que ha sido mortal. Puede empeorar los trastornos cardiovasculares.

alemtuzumab

- lisa los linfocitos B
- Tto **leucemia linfática crónica resistente**.
- RA reacción de liberación de citocinas parecida a la del rituximab.



Trastuzumab

- anticuerpo monoclonal murino humanizado.
- se une a una proteína oncogénica denominada HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), un miembro de una amplia familia de receptores con actividad de tirosina cinasa integral.
- además de inducir las respuestas inmunitarias del huésped, induce los inhibidores del ciclo celular p21 y p27.
- alrededor del 25% de las pacientes con cáncer de mama, las células tumorales expresan en exceso este receptor y el cáncer prolifera rápidamente
- administrado junto con quimioterapia convencional → tasa de supervivencia al cabo de 1 año del 79% en pacientes que no habían recibido previamente ningún tratamiento y que presentaban esta **forma agresiva de cáncer de mama**.
- se suele combinar con un taxano, como el docetaxel.

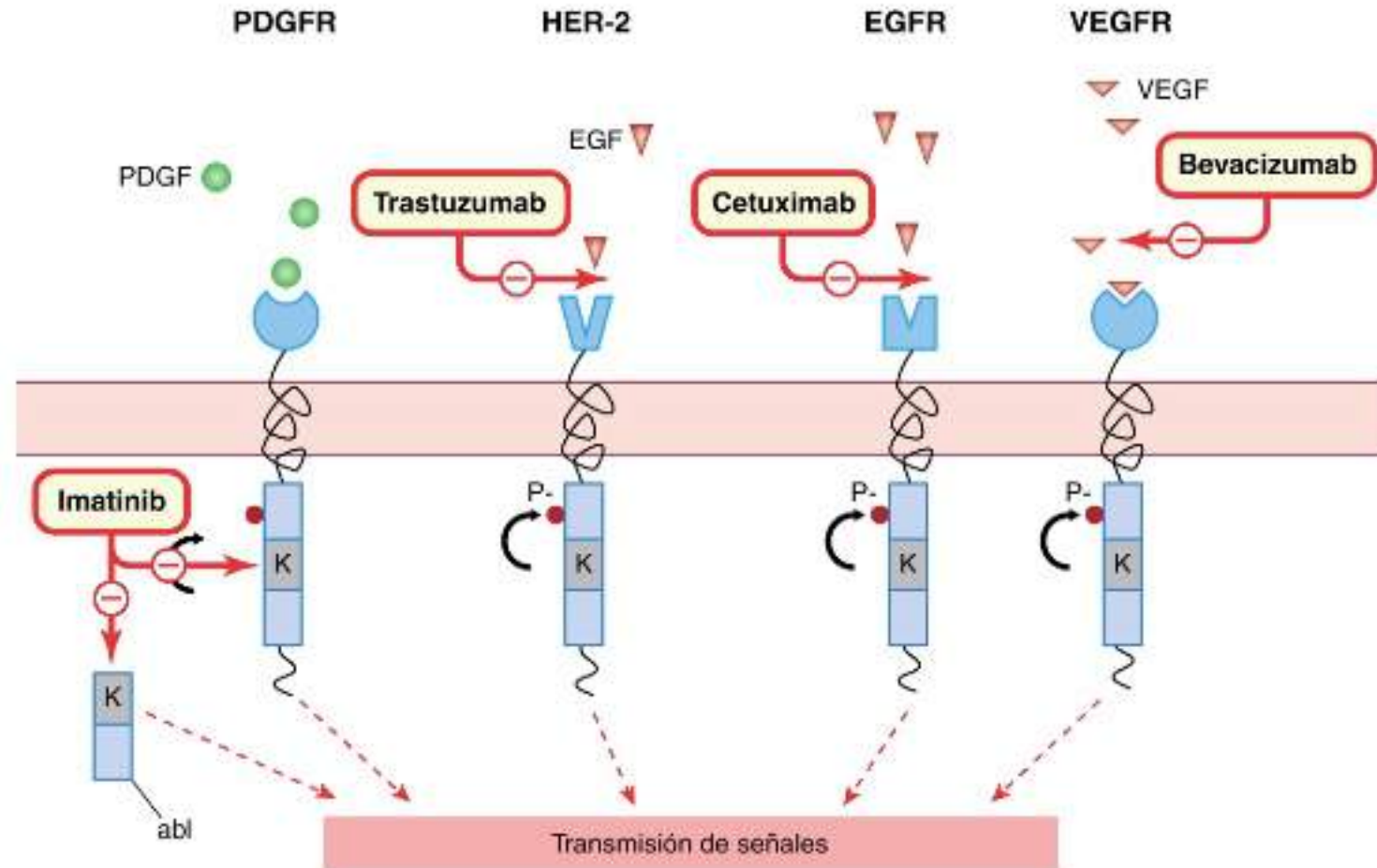
panitumumab y cetuximab

- se unen a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (también sobreexpresado en una elevada proporción de tumores).
- Tto **cáncer colorrectal**, generalmente en combinación con otros fármacos.
- RA similares que con rituximab.

Bevacizumab

- anticuerpo monoclonal humanizado.
- Tto **cáncer colorrectal**, se espera que pueda resultar de utilidad en otros.
- Neutraliza el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) evitando así la angiogénesis, esencial para la supervivencia del tumor.
- Admon infusión iv y suele combinarse con otros fármacos y inyección directa en el ojo para retrasar la evolución de la **degeneración macular aguda** (causa frecuente de ceguera asociada al aumento de la vascularidad retiniana).

Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales antineoplásicos e inhibidores de las proteína cinasas.



Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento como el EGFR, el protooncogén HER2 o el VEGFR. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden inhibir estos receptores interactuando directamente con el propio receptor (p. ej., **trastuzumab**, **cetuximab**)

o con el ligando (p. ej., **bevacizumab**)

Una opción alternativa es reducir el estímulo de proliferación celular inhibiendo la cascada de transmisión de señales.

Los receptores asociados a tirosina cinasas son buenas dianas, al igual que lo son determinadas cinasas oncogénicas como bcr/abl.

INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNA CINASAS

inhiben las proteína cinasas (habitualmente tirosina cinasas) que actúan como transductores de señales de crecimiento en células de división rápida

Imatinib

- pequeña molécula inhibidora de las cinasas de las vías de señalización.

Inhibe una cinasa citoplásmica oncogénica (BCr/Abl), que se considera un factor específico en la patogenia de la **leucemia mieloide crónica** (LMC), y también inhibe el factor de crecimiento derivado de plaquetas (un receptor asociado a la tirosina cinasa).

- ha mejorado el hasta ahora mal pronóstico de pacientes con **LMC**. Tb tto de **tumores gastrointestinales no operables**.
- Admon vía oral. La semivida es prolongada, de unas 18 h, y el metabolismo se produce principalmente en el hígado, en donde aproximadamente un 75% del fármaco se convierte en un metabolito con actividad biológica. La mayor parte del fármaco metabolizado (81%) se excreta en las heces.
- RA síntomas digestivos (dolor, diarrea, náuseas), fatiga, cefalea y en ocasiones exantema.
- La resistencia al imatinib, derivada de la mutación del gen de la cinasa, es un problema de creciente desarrollo → escasa o nula resistencia cruzada con otros inhibidores de la cinasa.

dasatinib y **nilotinib** inhiben la cinasa bcr-abl

erlotinib diana la EGFR cinasa

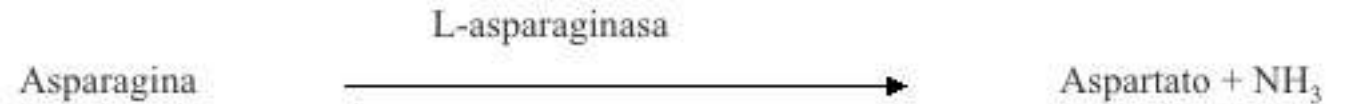
sunitinib diana tirosina cinasa.

sorafenib inhibe todas estas cinasas.

se están desarrollando diversos inhibidores de cinasas, de los que se espera que realicen una importante aportación al tratamiento del cáncer en un futuro inmediato.

OTROS FÁRMACOS

Crisantaspasa



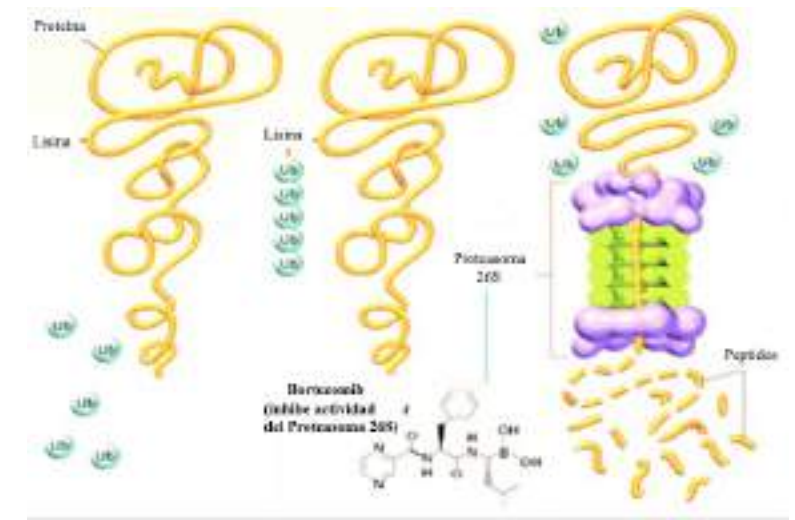
- Preparado de la enzima asparaginasa.
- La asparaginasa convierte la asparagina en ácido aspártico y amoníaco
- La asparagina está presente en la mayoría de las proteínas y en su ausencia se detiene la síntesis de proteínas, lo que inhibe la síntesis de ADN y ARN y, en consecuencia, interrumpe la proliferación celular.
- MA. Es eficaz frente a células tumorales que, al haber perdido la capacidad de sintetizar asparagina, precisan una fuente exógena, como las células de la **leucemia linfoblástica aguda**. La actividad antitumoral de la L-asparaginasa es consecuencia de la reducción continua de la asparagina exógena.
- Admon im o iv.
- Acción selectiva sobre ciertos tumores ya que la mayor parte de las células corporales normales pueden sintetizar asparagina. Efecto depresor muy escaso sobre la médula ósea, la mucosa del aparato digestivo o los folículos pilosos.
- RA náuseas y vómitos, depresión del SNC, reacciones anafilácticas y lesión hepática.

Hidroxicarbamida



- Análogo de la urea
- Inhibe la ribonucleótido reductasa, interfiriendo así en la conversión de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos.
- Tto de la **policitemia rubra vera** (un trastorno mieloproliferativo del linaje de los eritrocitos) y en dosis bajas, en el tratamiento de la anemia falciforme.
- RA significativa la depresión de médula ósea.

Bortezomib



- Su mecanismo de acción es citotóxico. **Destruye la célula tumoral por inhibición selectiva y reversible de la actividad del proteasoma 26S.** El proteasoma es un complejo proteico que se encuentra en el interior de la célula y es el encargado de realizar la degradación de proteínas no necesarias o dañadas.
- las células que se dividen con rapidez son más sensibles a este fármaco que las normales, lo que lo convierte en un útil antineoplásico.
- tto del **mieloma** (un tumor maligno de médula ósea).

Talidomida

- ejerce múltiples efectos sobre la transcripción de genes, la angiogénesis y la función del proteosoma.
- tto del **mieloma**.
- RA efectos teratogénicos, neuropatía periférica (que da lugar a debilidad y pérdida sensitiva irreversibles), trombosis y accidentes cerebrovasculares.

lenalidomida

- derivado de la talidomida.
- -RA pero puede inducir depresión de la médula ósea y neutropenia.

Llegan los medicamentos zombis: la talidomida ahora combate la lepra

CRISTINA EL LUCIO · MADRID

1 NOV 2011 · 00:36



/ EL LUCIO

- La talidomida sigue usándose como tratamiento para la lepra y algunos casos de cáncer
- Fármacos retirados, como rimonabant, podrían redimirse con una nueva utilidad



5 Ver comentarios →



Modificadores de la respuesta biológica

- Tb denom inmunoterapia
- potencian la respuesta del huésped, moviliza el sistema inmunitario del cuerpo para combatir el cáncer.

interferón α

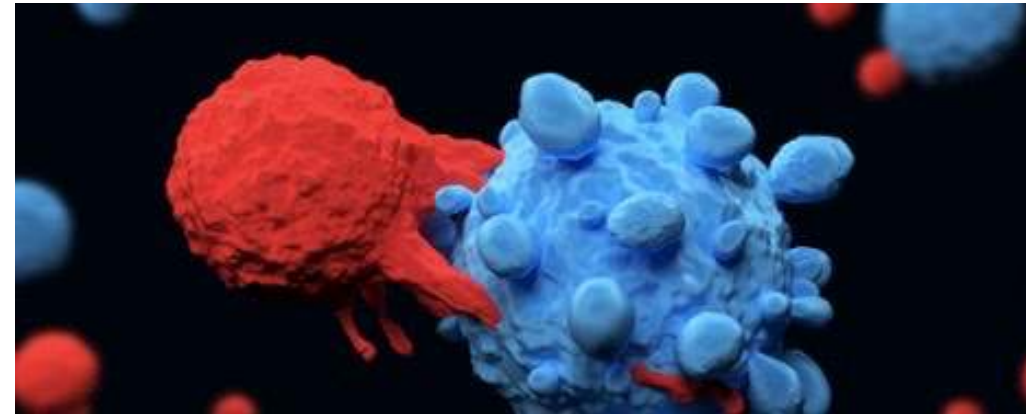
- tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas.

aldesleucina (interleucina-2 recombinante)

- Tto tumores renales.

tretinoína (una forma de vitamina A)

- actúan uniéndose a diferentes receptores nucleares de retinoides que, a su vez, influyen sobre el crecimiento y la diferenciación celular.
- complemento de la quimioterapia.
- Leucemia promielocítica aguda en ptes que no responden a otros ttos



DESARROLLOS FUTUROS

- La búsqueda de formas de tratamiento menos tóxicas es una parte esencial de las iniciativas en oncología, y muchos fármacos o regímenes de combinación nuevos se encuentran en fase de ensayo clínico o en las primeras fases de desarrollo.

NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA EL CÁNCER



CITOTÓXICOS
RADIOTERAPIA



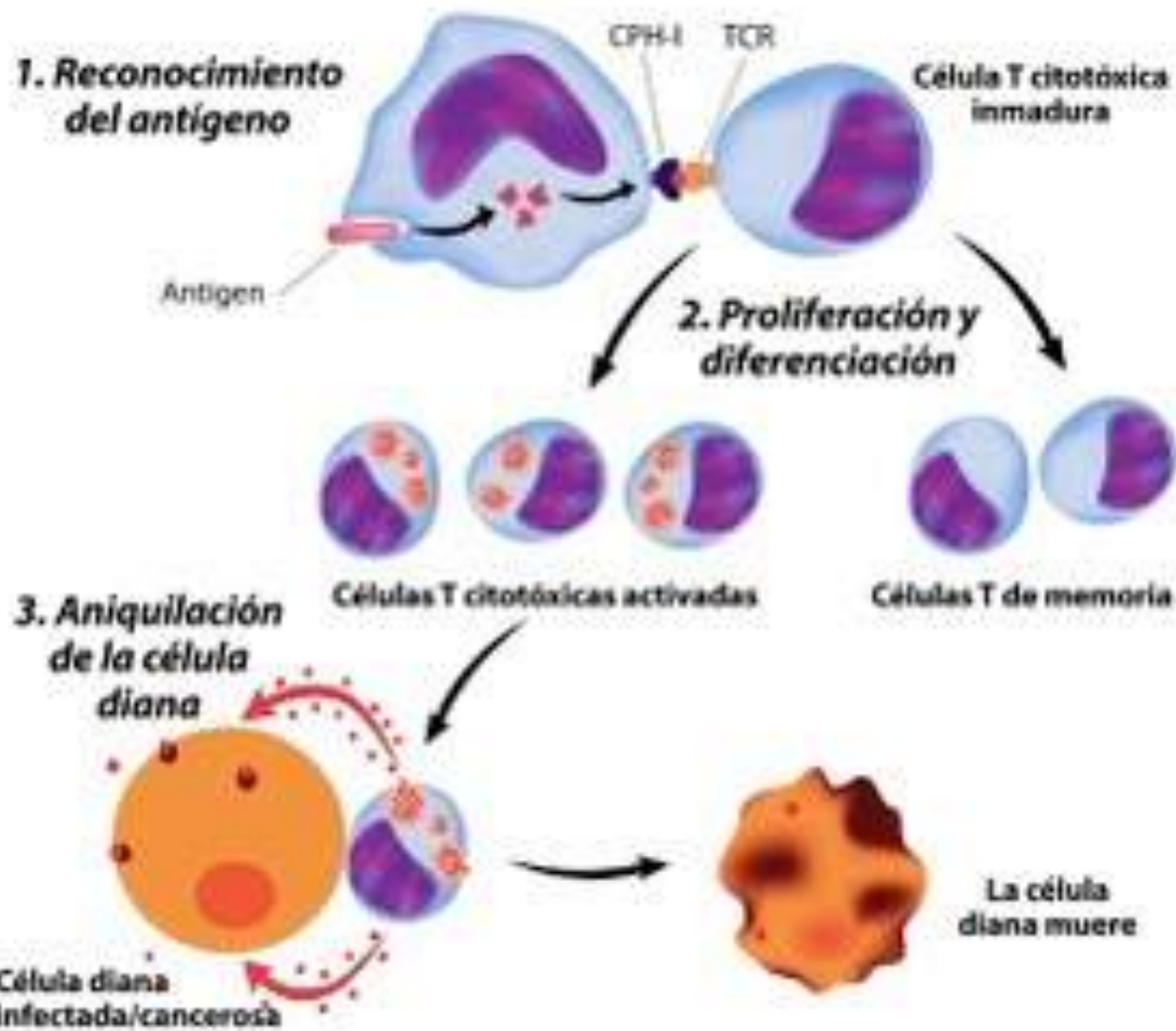
FÁRMACOS DIRIGIDOS A DIANAS
ESPECÍFICAS

-Necesitamos conocer la función de las dianas
-Necesitamos conocer la constitución genética del tumor
previamente al tratamiento

TERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS DE ANTÍGENOS CAR-T

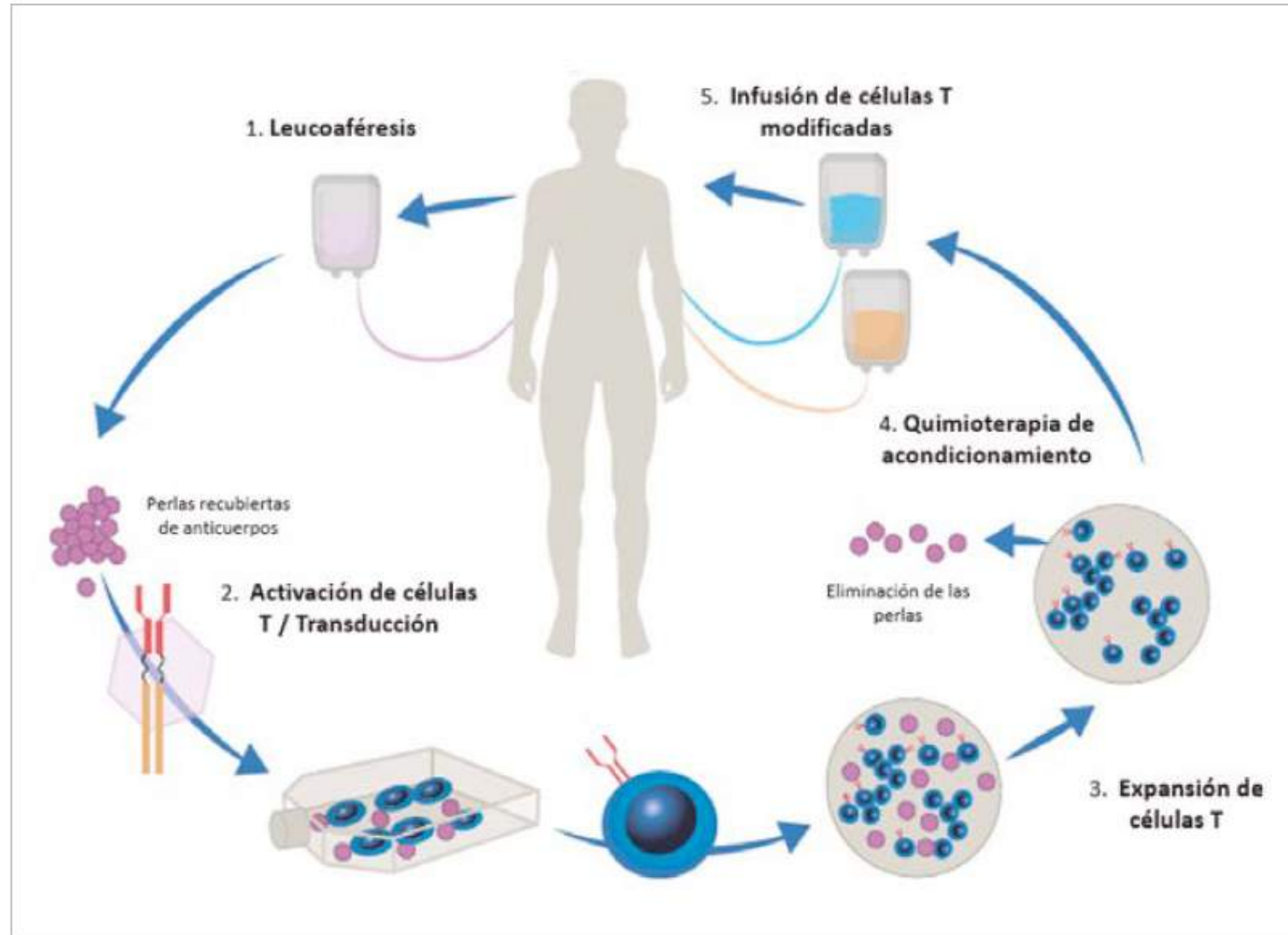
- Las células cancerosas también tienen antígenos, pero si las células inmunitarias no tienen los receptores adecuados, no pueden adherirse a los antígenos y ayudar a destruir a las células cancerosas.
- Hacemos que las células inmunitarias llamadas *células T* (un tipo de glóbulos blancos) luchan contra el cáncer al alterarlas en el laboratorio para que puedan encontrar y destruir a las células cancerosas.
- Las células T son obtenidas de la sangre del paciente y se alteran en el laboratorio al añadirles un gen con un receptor (llamado *receptor quimérico de antígenos* o *CAR*) el cual ayuda a las células T adherirse a un antígeno específico de las células cancerosas. Luego, las células CAR-T son regresadas al paciente.
- los diferentes tipos de cáncer tienen distintos antígenos, cada CAR está hecho para el antígeno específico de un cáncer:
 - ciertos tipos de **leucemia** o **linfoma**, las células cancerosas contienen un antígeno en el exterior llamado CD19. Las terapias de células CAR-T para tratar estos cánceres están diseñadas para adherirse al antígeno CD-19 y no funcionarán contra un cáncer que no contenga el antígeno CD19.
- Útil incluso cuando otros ttos oncológicos no son efectivos.

Activación y acción de la célula T citotóxica



- Unos días antes de la infusión de células CAR-T, el paciente podría recibir quimioterapia para ayudar a reducir el número de otras células inmunitarias. Esto da a las células CAR-T una mejor oportunidad de activarse para combatir el cáncer. Esta quimioterapia generalmente no es muy potente porque las células CAR-T funcionan mejor cuando aún quedan algunas células cancerosas que puedan atacar. Una vez que las células CAR-T comienzan a unirse a las células cancerosas, empiezan a aumentar en número y pueden ayudar a combatir aún más células cancerosas.
- La terapia de células CAR-T por lo general se usa después de haber intentado otros tratamientos.

Figura 7. Proceso de fabricación y utilización de medicamentos CAR-T. Adaptada de (Fesnak *et al.*, 2017).



RA: graves e incluso mortales.

- **Síndrome de liberación de citocinas (CRS):** A medida que las células CAR-T se multiplican, estas pueden liberar grandes cantidades de *citocinas* en la sangre, con lo cual se estimulará la función del sistema inmunológico: fiebre, dificultad respirar, mareo, dolor cabeza, taquicardia, cansancio,...
- efectos graves en el sistema nervioso: confusión, agitación, temblor, convulsiones, pérdida equilibrio, dificultad habla, ...
- otros posibles efectos secundarios graves: reacciones alérgicas en la infusión, niveles anormales de minerales en sangre, debilidad del sistema inmunitario, bajo recuento de células sanguíneas,...

Entre las terapias de células CAR-T disponibles se incluye:

- Tisagenlecleucel, que también se conoce como tisa-cel (Kymriah)
- Axicabtagene ciloleucel, que también se conoce como axi-cel (Yescarta)
- Brexucabtagene autoleucel, que también se conoce como brexu-cel (Tecartus)
- Lisocabtagene maraleucel, que también se conoce como liso-cel (Breyanzi)
- Idecabtagene vicleucel, que también se conoce como ide-cel (Abecma)
- Citacabtegene autoleucel, que también se conoce como cilta-cel (Carvykti)



[Inicio](#) > [Prensa](#) > [Actualidad](#) > [Sanidad](#)

 [Escuchar](#)

Sanidad duplica la red de centros de terapias avanzadas CAR-T contra enfermedades graves como el cáncer

[Sanidad](#) - 9.6.2022

El Ministerio de Sanidad informó a las comunidades y ciudades autónomas y a las asociaciones de pacientes, de la designación de 14 nuevos centros hospitalarios a la red de terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

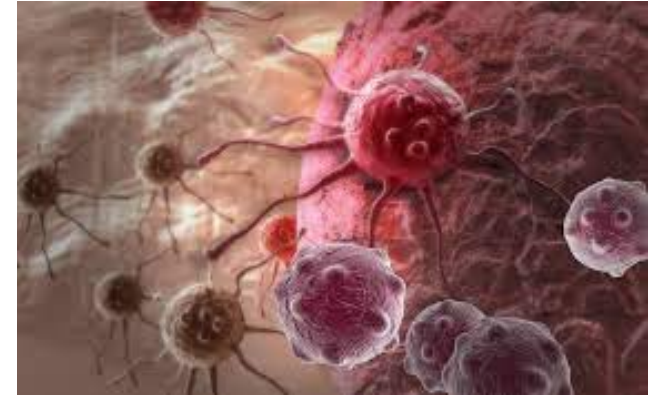
Estos centros, a los que se suma un centro que tiene únicamente abordaje pediátrico, se incorporan a los existentes para administrar los tratamientos con CAR-T en la lucha contra enfermedades graves como las onco-hematológicas.

La ministra de Sanidad, Carolina Darias, ha explicado esta mañana en Lucena (Córdoba) que con esta acción "el Gobierno de España continúa avanzando para mejorar la vida de la gente, apostando por la medicina de vanguardia en hospitales punteros en la lucha contra el cáncer con tratamientos que mejorarán tanto la



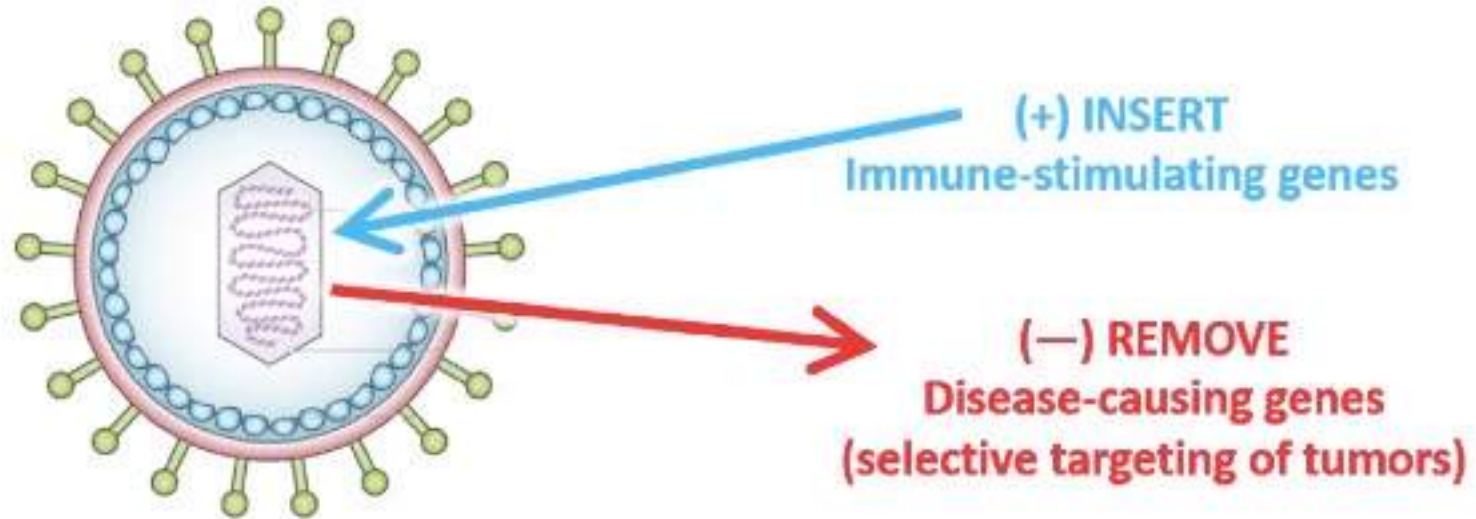
https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2022/090622-darias_car-t.aspx

VIRUS ONCOLÍTICOS



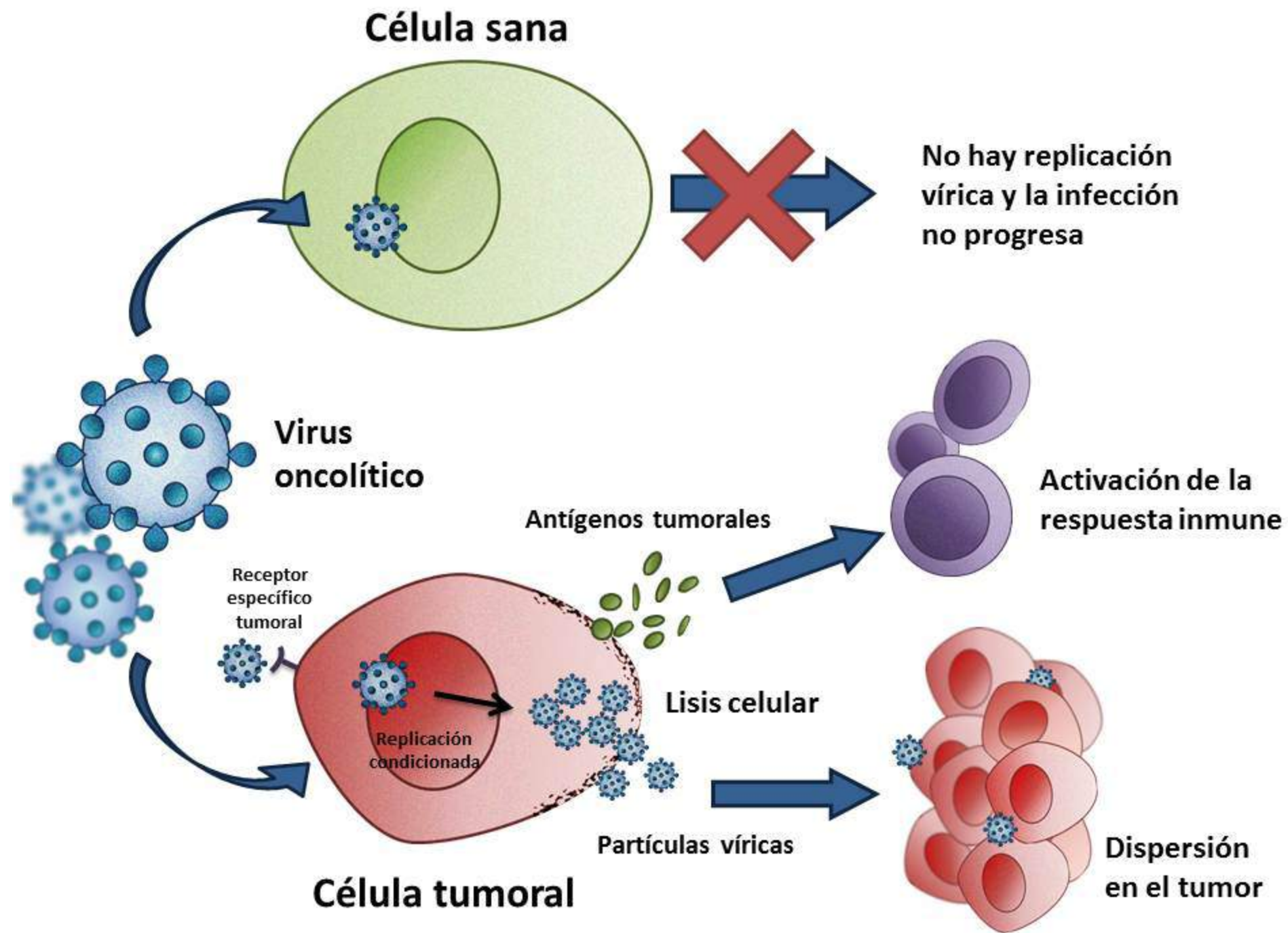
- Los virus oncolíticos son una forma de inmunoterapia que utiliza un virus para infectar y destruir las células cancerosas.
- Se han relacionado las infecciones provocadas por ciertos virus con el desarrollo de determinados tipos de cáncer, como el virus de la hepatitis B (VHB) en el cáncer de hígado y el virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer de cuello uterino y el cáncer de cabeza y cuello.
- Se han utilizado virus para dirigirlos a tumores ya formados y atacarlos. Estos virus, algunos de los cuales han sido modificados, se denominan virus oncolíticos.

Oncolytic Virus



Método prometedor para tratar el cáncer pq:

- Las células cancerosas tienen defensas antivirales deficientes que las hacen propensas a la infección.
- Estos virus naturales pueden modificarse para darles propiedades favorables:
 - disminución de la capacidad de infectar células sanas
 - capacidad de llevar cargas útiles terapéuticas específicamente a los tumores, y producir moléculas inmunoestimuladoras una vez que infectan las células tumorales.
- Tras la infección, estos virus oncolíticos pueden hacer que las células cancerosas «exploten», matándolas y liberando antígenos cancerosos.
- Estos antígenos estimulan luego las respuestas inmunitarias que pueden buscar y eliminar las células tumorales remanentes circundantes, y potencialmente las que estén en cualquier otra parte del cuerpo.



- **T-VEC** (Imlygic®): virus del herpes simple (VHS) modificado que infecta las células tumorales y promueve su destrucción; aprobado para subgrupos de pacientes con **melanoma**.
- RA:

Varian según el tipo de virus oncolítico y el blanco específico. La ubicación y el tipo de cáncer, así como por la salud general del paciente.

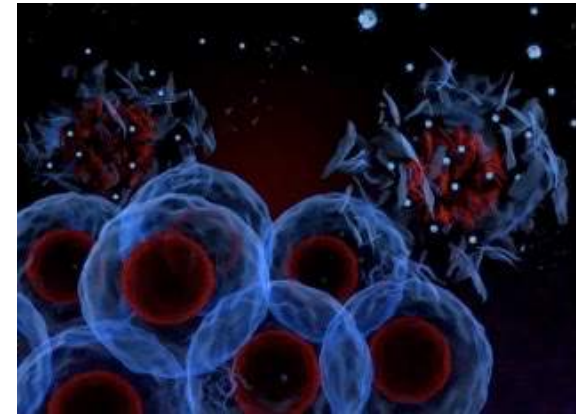
Debido a su potencial para infectar células sanas y estimular la actividad inmunitaria general, a veces los virus oncolíticos pueden provocar el ataque a las células sanas por parte del sistema inmunitario y su uso puede conllevar algún riesgo de infección.

Comunes asociados al virus oncolítico: escalofríos, fatiga, síntomas similares a los de la gripe, dolor en el lugar de la inyección, náuseas y fiebre.

Plataformas de ensayos clínicos de virus oncolíticos

- **Adenovirus:** familia de virus comunes que pueden causar una amplia gama de efectos generalmente leves, como dolor de garganta, fatiga y síntomas como de resfriado
- **Virus del herpes simple:** virus que puede causar la formación de llagas en la boca o cerca de ella
- **Virus de Maraba:** virus que se encuentra exclusivamente en insectos
- **Virus del sarampión:** virus altamente contagioso que infecta las vías respiratorias y puede causar sarampión
- **Virus de la enfermedad de Newcastle:** virus presente principalmente en las aves; puede causar conjuntivitis leve y síntomas similares a la gripe en humanos
- **Picornavirus:** familia de virus que pueden causar una serie de enfermedades en mamíferos y aves; el virus coxsackie es un ejemplo de estos virus que está siendo clínicamente probado
- **Reovirus:** familia de virus que pueden afectar los tractos gastrointestinal y respiratorio en una serie de especies animales
- **Virus de la variolovacuna:** virus utilizado en la vacuna contra la viruela y para erradicarla; rara vez causa enfermedades en humanos y se asocia con una erupción que cubre el cuerpo
- **Virus de la estomatitis vesicular:** virus que pertenece a la misma familia que el virus Maraba; puede causar síntomas similares a los de la gripe en seres humanos
- **Virus de la rubéola:** virus altamente contagioso que infecta las vías respiratorias y puede causar sarampión

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) con virus oncolítico



- Consiste en llenar con un virus oncolítico a las células T con receptor de antígeno quimérico (manipuladas para buscar antígenos en las células cancerosas).
- Los virus oncolíticos se presentan de forma natural e infectan y destruyen a las células cancerosas. Estos virus se reproducen bien y de forma natural en las células cancerosas, pero también se los puede manipular para que apunten selectivamente contra las células cancerosas.
- El estudio plantea que las células T con receptor de antígeno quimérico pueden llevar al virus oncolítico hasta el tumor. Luego, el virus se infiltra en las células tumorales, se reproduce para abrirlas y estimula una potente respuesta inmunitaria.
- Permite que el virus y las células T con receptor de antígeno quimérico eliminen al tumor. Además, cuando el virus llega a su destino, hace que el tumor se convierta en un ambiente muy inflamatorio que el sistema inmunitario del paciente puede ver y empezar a atacar.

- La estrategia terapéutica hace frente a dos problemas grandes que dificultan el tratamiento de los tumores sólidos solamente con la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico:
 - el virus oncolítico destruye el escudo molecular que algunos tumores sólidos usan para evitar el ataque del sistema inmunitario
 - el virus invade el centro mismo de las células cancerosas, hazaña casi imposible para las células inmunitarias que suelen perder su poder en el intento.
- El método combinado aportó un fenotipo de la memoria inmunitaria contra el tumor: Poner el virus en las células T con receptor de antígeno quimérico no solamente permite activarlas contra el virus y contra el tumor, sino que también adquieren memoria inmunitaria. Esto permite administrar, más adelante, un refuerzo con el virus y volver a despertar a las células T con receptor de antígeno quimérico para que lleven a cabo otra serie de eliminación del tumor.
- tasas más altas de curación en tumores ubicados en varios sitios, sin ocasionar toxicidad significativa.
- protección aparente frente a una recurrencia del tumor.
- La administración sistémica de la terapia constituye una posible ventaja porque se podría tratar a pacientes con metástasis, sin tener que inyectar en cada tumor

RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

La resistencia de las células neoplásicas a los fármacos citotóxicos puede ser **primaria** (está presente cuando se administra el fármaco por primera vez) o **adquirida** (se desarrolla durante el tratamiento con el fármaco).

La **resistencia adquirida** puede deberse a una adaptación de las células tumorales o a una mutación, con aparición de células que se ven menos afectadas o que no se afectan por el fármaco y que, en consecuencia, tienen una ventaja selectiva sobre las células sensibles.

Ejemplos de diferentes mecanismos de resistencia

- **Reducción de la acumulación de fármacos citotóxicos en las células** como consecuencia de la mayor expresión en la superficie celular de proteínas de transporte de fármacos al espacio extracelular dependiente de energía. Estas son responsables de la resistencia a muchos antineoplásicos de estructura química diversa (**doxorubicina**, **vinblastina**, **dactinomicina**)
- **Reducción de la cantidad de fármaco que capta la célula**(**metotrexato**).
- **Activación ineficiente del fármaco.** Algunos fármacos necesitan de la activación metabólica para que se manifieste su actividad antineoplásica. Si esta opción no funciona, dichos fármacos pueden resultar ineficaces (conversión del **fluorouracilo** en FDUMP, la fosforilación de la **citarabina** y la conversión de la **mercaptopurina** en un falso nucleótido).
- **Aumento de la inactivación** (**citarabina**, **mercaptopurina**).
- **Aumento de la concentración de la enzima diana** (**metotrexato**).
- **Reducción de la necesidad de sustrato** (**crisantaspasa**).

- **Aumento de la utilización de vías metabólicas alternativas** (antimetabolitos).
- **Rápida reparación de las lesiones inducidas por el fármaco** (alquilantes).
- **Alteración de la actividad de la diana** (modificación de la topoisomerasa II **doxorubicina**).
- **Mutaciones de distintos genes, que dan lugar a dianas resistentes.**
Por ejemplo, el gen p53 y la sobreexpresión de la familia de genes bcl-2 (varios citotóxicos).

PAUTAS TERAPÉUTICAS

Tto combinado de varios antineoplásicos

- ↑ citotoxicidad frente a las células cancerosas sin incrementar necesariamente la toxicidad general.
- Pej, **metotrexato**, toxicidad fundamentalmente mielodepresora + **vincristina** fundamentalmente neurotóxica.
- Los pocos fármacos con baja mielotoxicidad, **cisplatino** y la **bleomicina**, son buenos candidatos para pautas de combinación.
- reduce la probabilidad de desarrollar resistencia a fármacos individuales.

Admon fármacos en dosis elevadas de manera intermitente en varios ciclos en lugar de en pequeñas dosis de manera continua

- intervalos de 2-3 semanas entre los ciclos, permite que la médula ósea se regenere durante los intervalos.
- la misma dosis total de un fármaco es más eficaz cuando se administra en una o dos dosis elevadas que en muchas dosis pequeñas.

CONTROL DE LA EMESIS Y LA MIELODEPRESIÓN

EMESIS

- Las náuseas y los vómitos que provocan muchos antineoplásicos son un «disuasor incorporado» para el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. **cisplatino**, **alquilantes**.
- Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT3) como el **ondansetrón** o el **granisetron** son eficaces frente a los vómitos inducidos por los antineoplásicos y han revolucionado la quimioterapia con cisplatino.
- **metoclopramida** en dosis altas, por vía intravenosa, con frecuencia se combina con **dexametasona** o **lorazepam**.
- Dado que la metoclopramida a menudo causa efectos adversos extrapiramidales en niños y adultos jóvenes, en su lugar se puede utilizar **difenhidramina**.

MIELODEPRESIÓN

- limita la utilización de muchos antineoplásicos.
- Las pautas para superar este problema son la extracción de parte de la médula ósea del paciente antes de administrar fármacos citotóxicos, purgarla de células cancerosas (p. ej., con anticuerpos monoclonales específicos) y reemplazarla posteriormente cuando se completa el tratamiento con citotóxicos.
- Ahora se emplea con frecuencia un protocolo de administración de alícuotas de células madre, cultivadas a partir de la sangre tras la administración del factor de crecimiento **molgramostim**, seguido de la obtención de células pluripotenciales de la sangre y su multiplicación in vitro con los factores de crecimiento hematopoyéticos necesarios.
- Otra posibilidad es la introducción, en la médula ósea que se ha extraído, de genes mutados que confieren resistencia a múltiples fármacos, de modo que cuando se reemplacen, las células de la médula ósea (pero no las células cancerosas) serán resistentes al antineoplásico.



FARMACOLOGÍA

II

4º CURSO GRADO FARMACIA

Tema 9. Farmacología de la inmunosupresion.



SISTEMA INMUNITARIO

- Los responsables del reconocimiento de los antígenos o de los organismos patógenos son los linfocitos, los cuales, como es sabido, derivan de la médula ósea.
- Los linfocitos T se desarrollan después en el timo, mientras que los linfocitos B se desarrollan en la médula ósea.
- En las membranas, la células T poseen unos receptores para los antígenos específicos de la células T y para los antígenos asociados con los complejos del sistema principal de histocompatibilidad de la superficie de las células presentadoras de antígenos, como son los macrófagos. Cuando un ligando apropiado se fija a estos receptores, las células T son activadas produciendo las citocinas (o citokinas), unas proteínas solubles que transmiten señales a otras células T, a células B, a macrófagos y a otras células.

- Las células T se clasifican en dos subgrupos:
 - Células T CD4-positivas (CD4+), que interaccionan con células B y les ayudan a proliferar, diferenciarse y producir anticuerpos. Se denominan por ello células T colaboradoras (T_H) (T helper).
 - Células T CD8-positivas (CD8+), que destruyen las células del huésped que han resultado infectadas por un virus u otros patógenos. Estas células se denominan células T citotóxicas (T_c).

- Las células B reconocen específicamente un antígeno concreto.
- Estas células resultan estimuladas cuando sus inmunoglobulinas superficiales interaccionan con un antígeno específico. Entonces proliferan y se diferencian a células plasmáticas, las cuales producen grandes cantidades de la inmunoglobulina receptora en una forma soluble o anticuerpo correspondiente, que puede unirse al antígeno que activó inicialmente las células B.
- La presencia de anticuerpos activa otras partes del sistema inmunitario, que posteriormente elimina el patógeno portador de ese antígeno.
- Las citocinas y los factores de crecimiento producidos por las células implicadas en la respuesta inmunitaria son numerosas jugando un papel importante en la iniciación y la regulación de estas respuestas inmunitarias

- Las interleukinas, de las que se conocen 12 (IL-1 a IL-12) son producidas sobre todo por células T, aunque algunas son producidas también por macrófagos y otras células. Las producidas por los linfocitos (células T) suelen llamarse linfocinas. Las interleukinas actúan de manera específica sobre los receptores para cada una de ellas.
- Los interferones (IFN) se producen en la fase precoz de las infecciones virales y son especialmente importantes en la limitación de su propagación. El IFN- α e IFN- β son producidos por los macrófagos infectados por virus; el IFN- γ lo producen también ciertas células T activadas. Los interferones producen sus efectos antivirales a través de la inducción de complejos del MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) de clase I y clase II, activación de los macrófagos, activación de células citotóxicas naturales (NK, natural killer) y activación de células T CD8+ y algunas CD4+ (células TH) implicadas en la inmunidad mediada por células.

- Los factores estimulantes de colonias (CSF) están implicados en el proceso de dirigir la división y la diferenciación de las células primitivas de la médula ósea y las precursoras de los leucocitos de la sangre. Algunos CSF activan también a los leucocitos maduros.
- Otras citocinas son los factores de necrosis tumoral (TNF- α y TNF- β) y el factor de crecimiento transformante (TGF) que es un mediador de la inflamación y de las reacciones citotóxicas

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

- **INMUNOSUPRESORES:** fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno.
- Los fármacos inmunosupresores se utilizan en la **prevención del rechazo de los trasplantes** y en una amplia serie de **enfermedades autoinmunitarias** (donde falla el mecanismo de autoregulación inmunitaria) como la **psoriasis**, la **enfermedad de Crohn**, la **artritis reumatoide**, la **esclerosis múltiple** y otras muchas enfermedades dermatológicas y sistémicas.



CLASIFICACIÓN INMUNOSUPRESORES

De acuerdo con su mecanismo de acción, los inmunosupresores se clasifican como:

- Fármacos que **inhiben la activación de las células T**, evitando que estas ataquen al órgano trasplantado o generador de estímulos antigénicos: **ciclosporina, tacrolimus, sirolimus**
- Fármacos que **inhiben la síntesis de DNA y RNA**, y por lo tanto, la **división celular**: **azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato, penicilamina, ...)**
- **Corticosteroides** que **suprimen la inflamación asociada** a la reacción inmunológica

- **Anticuerpos monoclonales** que **bloquean algunos factores implicados en el mecanismo de la reacción inmunológica** como las interleukinas o el **factor de necrosis tumoral**: basiliximab, muromonab CD3, daclizumab, adalimumab, infliximab, etc.
- Otros productos producidos por recombinación genética que **bloquean algunos de los mecanismos implicados en la reacción inmunológica** (etanercept, alefacept)
- Fármacos que **actúan sobre el factor estimulante de colonias** (filgastrim, pegfilgastrim, molgramostin, lenogastrim, etc)

La mayor parte de estos fármacos actúa en la fase de inducción de la respuesta inmunológica, reduciendo la proliferación de los linfocitos, mientras que otros inhiben determinados aspectos de la fase efectora.

A grandes rasgos, se pueden dividir en:

- **Fármacos que inhiben la síntesis o la acción de la IL-2** (como ciclosporina, tacrolimus).
- **Fármacos que inhiben la expresión de los genes de citocinas** (p. ej., glucocorticoides).
- **Fármacos que inhiben la síntesis de purinas o pirimidinas** (p. ej., azatioprina, micofenolato de mofetilo).

APLICACIONES CLÍNICAS DE INMUNOSUPRESORES

Con frecuencia combinados con glucocorticoides y/o fármacos citotóxicos:

- Para ralentizar la progresión de la **artritis reumatoide** y de otras **enfermedades artríticas** (artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil): **fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)** como el metotrexato, la leflunomida y la ciclosporina; los **moduladores de citocinas** (p. ej., adalimumab, etanercept, infliximab) se utilizan cuando la respuesta al metotrexato o a otros FARME ha sido inadecuada.
- Para **suprimir el rechazo de los órganos trasplantados**, por ejemplo la ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus.
- Para **suprimir el rechazo inverso** («enfermedad del injerto contra el huésped») después del trasplante de médula ósea, por ejemplo, la ciclosporina.

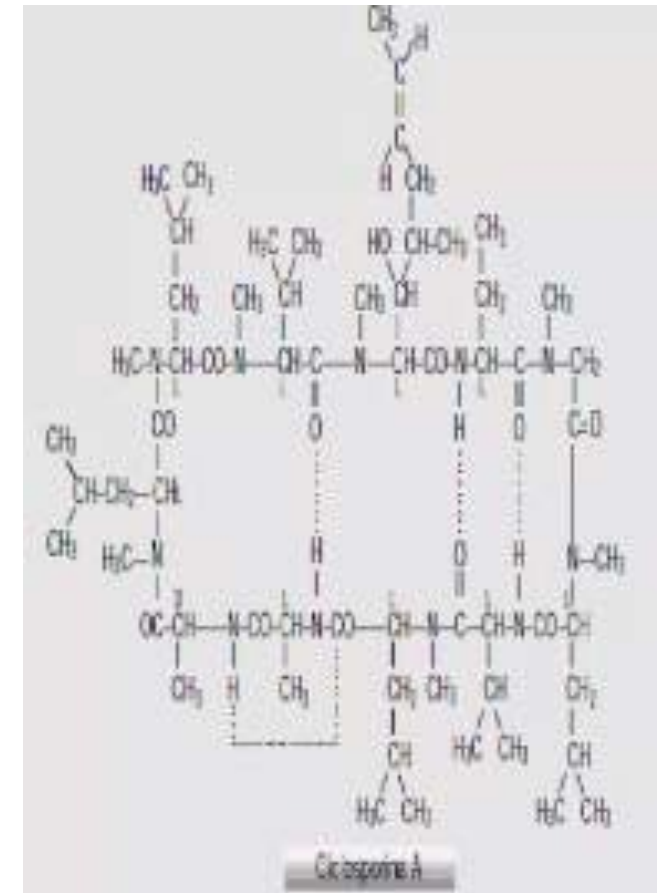
- En **trastornos autoinmunitarios**, como la **púrpura trombocitopénica idiopática**, algunas formas de **anemias hemolíticas** y de **glomerulonefritis**, y **miastenia grave**.
- En la **enfermedad inflamatoria intestinal grave** (p. ej., **ciclosporina** en la **colitis ulcerosa**, **infliximab** en la **enfermedad de Crohn**).
- En **enfermedades cutáneas graves** (p. ej., **pimecrolimus** y **tacrolimus** en el **eccema atópico no controlado** con glucocorticoesteroides tópicos a dosis máxima; **etanercept** e **infliximab** en la **psoriasis en placas muy grave** que no ha respondido a metotrexato o ciclosporina).

- Después de un trasplante, muchos pacientes son tratados con una combinación de fármacos, por ejemplo, **ciclosporina**, **azatioprina** y **prednisolona**. Con el tiempo, puede eliminarse alguno de estos fármacos y medida que disminuye el riesgo del rechazo. Sin embargo, muchos pacientes tienen que ser medicados de por vida.



CICLOSPORINA

- Compuesto que se detectó por vez primera en un hongo.
- Es un péptido cíclico de 11 residuos aminoacídicos.
- Potente actividad inmunodepresora, pero en sí mismo carece de actividad en la reacción inflamatoria aguda.
- Su actividad no implica acciones citotóxicas, a diferencia de la mayoría de los primeros inmunodepresores.
- Se descubrió en 1972 y fue un factor clave para el desarrollo de la cirugía del trasplante.
- Se usa en **trasplantes**, **colitis ulcerosa**, **psoriasis**, **miastenia grave**, ...



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Numerosas acciones en distintos tipos celulares, las más importantes para la inmunodepresión son las siguientes:

- Reducción de la proliferación clonal de los linfocitos T, fundamentalmente mediante la inhibición de la síntesis de IL-2 y posiblemente también al disminuir la expresión de receptores de IL-2.
- Disminución de la inducción y la proliferación clonal de linfocitos T citotóxicos a partir de los linfocitos T precursores CD8+.
- Reducción de la función de los linfocitos T efectores responsables de las respuestas mediadas por células (p. ej., disminuyen la hipersensibilidad retardada)
- Cierta reducción de las respuestas de linfocitos B dependientes de linfocitos T.

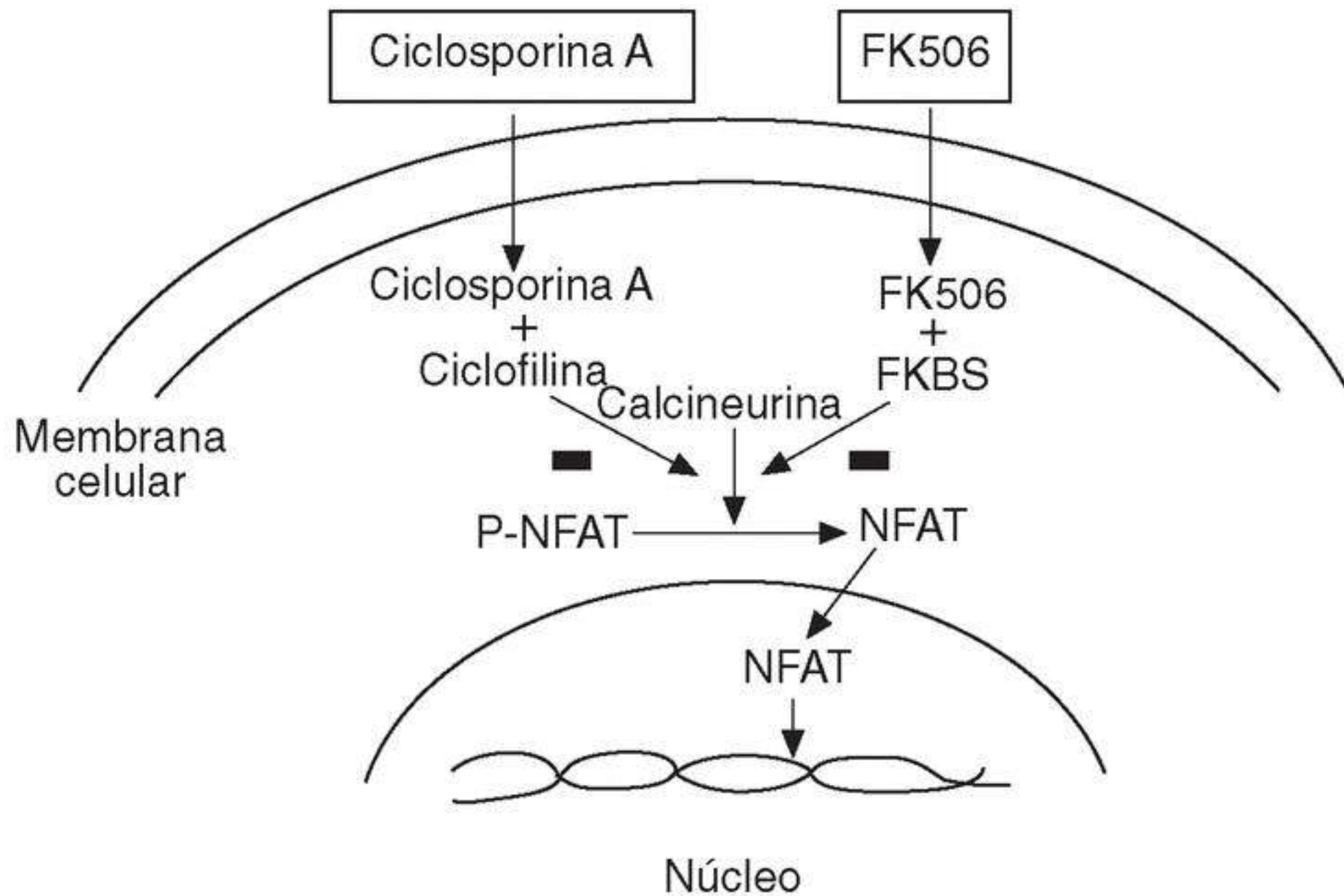
MECANISMO DE ACCIÓN

Acción principal

- efecto inhibidor relativamente selectivo sobre la transcripción génica de la IL-2
- efecto sobre la transcripción de los genes de interferón γ (IFN- γ) e IL-3.

Normalmente, la interacción de un antígeno con un receptor celular de linfocito colaborador (Th) provoca un aumento del Ca^{2+} intracelular, lo que a su vez estimula una fosfatasa, calcineurina; este proceso activa diversos factores de transcripción que inician la transcripción de la IL-2.

La ciclosporina se une a la ciclofilina, una proteína citosólica de la familia de las inmunofilinas (un grupo de proteínas que actúan como receptores intracelulares de estos fármacos). El complejo ciclosporina-inmunofilina se une a la calcineurina y la inhibe, lo que interfiere en la activación de las células Th y la producción de IL-2



PK

- La ciclosporina se absorbe mal por vía oral, aunque se puede administrar por esta vía en una formulación de absorción más rápida o bien mediante infusión intravenosa.
- Después de su administración por vía oral, la concentración plasmática máxima se suele alcanzar a las 3-4 h. Su semivida plasmática es de unas 24 h.
- El metabolismo tiene lugar en el hígado.
- La mayoría de los metabolitos se excretan en la bilis.

RAM

- Nefrotoxicidad (+ frecuente y grave). No se relaciona con la inhibición de la calcineurina. Puede ser un factor limitante a la hora de utilizar el fármaco en algunos pacientes.
- hepatotoxicidad
- hipertensión arterial
- - imp: anorexia, letargo, hirsutismo, temblor, parestesias (sensación de cosquilleo), hipertrofia gingival (st + antagonistas del calcio) y trastornos digestivos.
- no tiene efectos mielodepresores.

TACROLIMUS



- antibiótico macrólido
- mecanismo de acción muy similar al de la ciclosporina, pero más potente.
- principal diferencia es que el receptor endógeno para este fármaco no es la ciclofilina, sino una proteína denominada FKBP (proteína ligadora de FK, ya que el tacrolimús se designó inicialmente FK506).
- El complejo tacrolimús-FKBP inhibe la calcineurina con los efectos descritos anteriormente.
- Se utiliza, principalmente, en el **trasplante de órganos** y el **eccema atópico grave**, no controlado con glucocorticoides tópicos a dosis máx.
- El **pimecrolimús** (administrado por vía tópica en el **eczema atópico**) actúa de forma similar.
- El **sirolimús** (utilizado para prevenir el **rechazo de órganos trasplantados** y para **recubrir endoprótesis** con el fin de evitar la reestenosis) también se combina con una inmunofilina, pero activa una proteína cinasa para producir su efecto inmunodepresor.

- PK se puede administrar por vía oral o mediante inyección intravenosa, o como pomada de aplicación tópica en afecciones cutáneas de tipo inflamatorio. Se metaboliza en un 99% en el hígado y tiene una semivida de aproximadamente 7 h.
- RAM parecidos a los de la ciclosporina, pero más graves. La incidencia de nefrotoxicidad y neurotoxicidad es más elevada, pero la de hirsutismo es menor. Pueden aparecer trastornos digestivos y alteraciones metabólicas (hiperglucemia). Se han descrito trombocitopenia e hiperlipidemia, pero son reversibles al reducir la dosis.

AZATIOPRINA

- Interfiere en la síntesis de purinas y es citotóxica.
- Se metaboliza a mercaptopurina, un análogo de purinas que inhibe la síntesis de ADN. Tanto la reacción inmunitaria celular como la humoral quedan deprimidas por este fármaco, ya que inhibe la proliferación clonal en la fase de inducción de la respuesta inmunitaria por una acción citotóxica sobre las células en división.
- Se utiliza para el control de enfermedades autoinmunitarias, como la **artritis reumatoide**, y en la **profilaxis del rechazo del injerto** en la cirugía del trasplante de órganos.
- RAM Ppal efecto adverso es la mielodepresión. Otros: náuseas y vómitos, erupciones cutáneas y hepatotoxicidad leve.



CICLOFOSFAMIDA

- Potente inmunodepresor utilizado fundamentalmente para tratar el cáncer.
- Importantes efectos tóxicos.
- Suele reservarse para **casos graves de artritis reumatoide** cuando fracasan otros tratamientos.



MICOFENOLATO DE MOFETILO



- derivado semisintético de un antimicótico, se utiliza para prevenir el rechazo de órganos.
- En el organismo se transforma en ácido micofenólico, que limita la proliferación de los linfocitos T y B y reduce la producción de linfocitos T citotóxicos al inhibir la monofosfato de inosina deshidrogenasa, una enzima fundamental para la biosíntesis de novo de purinas tanto en los linfocitos T como en los B (otras células pueden producir purinas a través de otra vía), de modo que el fármaco muestra una acción bastante selectiva.
- Se utiliza principalmente para limitar el **rechazo de órganos trasplantados**.
- se administra por vía oral y se absorbe bien. Los hidróxidos de magnesio y aluminio alteran su absorción y la colestiramina reduce sus concentraciones plasmáticas. El metabolito ácido micofenólico entra en la circulación enterohepática y es eliminado por el riñón como glucurónido inactivo.
- Son frecuentes los efectos adversos digestivos.

LEFLUNOMIDA

- efecto inhibidor relativamente específico sobre los linfocitos T activados.
- Da lugar a un metabolito que inhibe la síntesis de novo de pirimidinas al bloquear la dihidroorotato deshidrogenasa. La dihidroorotato deshidrogenasa cataliza la oxidación del (S)-dihidroorotato a orotato, el cuarto paso en la síntesis *de novo* de los nucleótidos de pirimidina.
- PK Es activa por vía oral y se absorbe bien en el tubo digestivo. Tiene una semivida plasmática larga y el metabolito activo entra en la circulación enterohepática.
- Para **artritis reumatoide** o **artritis psoriásica**.
- RAM diarrea, la alopecia, el aumento de las enzimas hepáticas y existe riesgo de insuficiencia hepática. Su semivida prolongada incrementa el riesgo de toxicidad por acumulación.



GLUCOCORTICOIDES

- La inmunodepresión por glucocorticoides conlleva tanto efectos sobre la respuesta inmunitaria como acciones antiinflamatorias.
- Los glucocorticoides son inmunodepresores fundamentalmente porque:
 - al igual que la ciclosporina, restringen la proliferación clonal de células Th, reduciendo la transcripción del gen de IL-2
 - reducen la transcripción de otros muchos genes de citocinas (incluidos los de TNF- α , IFN- γ , IL-1 y otras muchas interleucinas) tanto en la fase de inducción como en la fase efectora de la respuesta inmunitaria
 - aumenta la síntesis y la liberación de proteínas antiinflamatorias (p. ej., anexina 1, inhibidores de proteasas, etc.).

Estos efectos sobre la transcripción están mediados por la inhibición de la acción de factores de transcripción, como proteína activadora 1 y NF κ B.

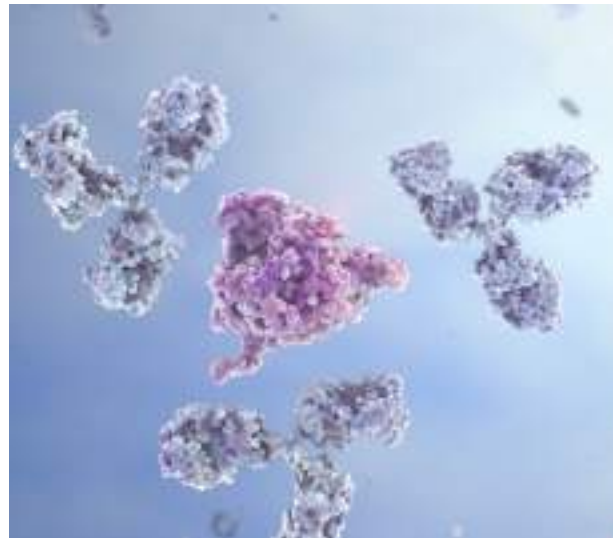


FARMACOLOGÍA

II

4º CURSO GRADO FARMACIA

Tema 10. Anticuerpos monoclonales.

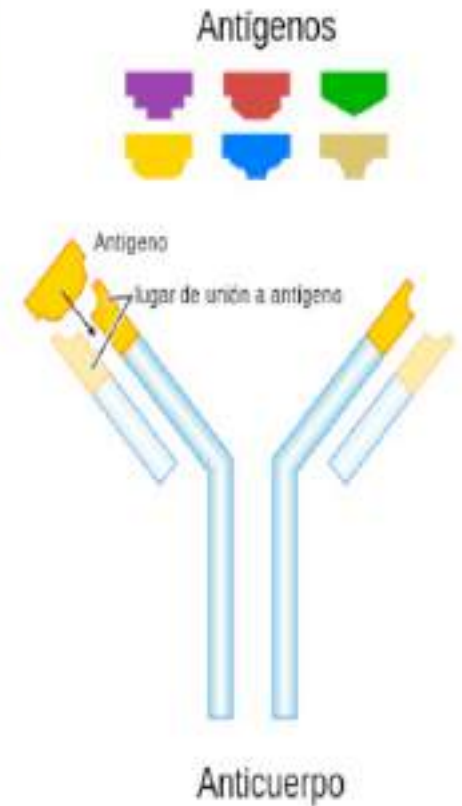
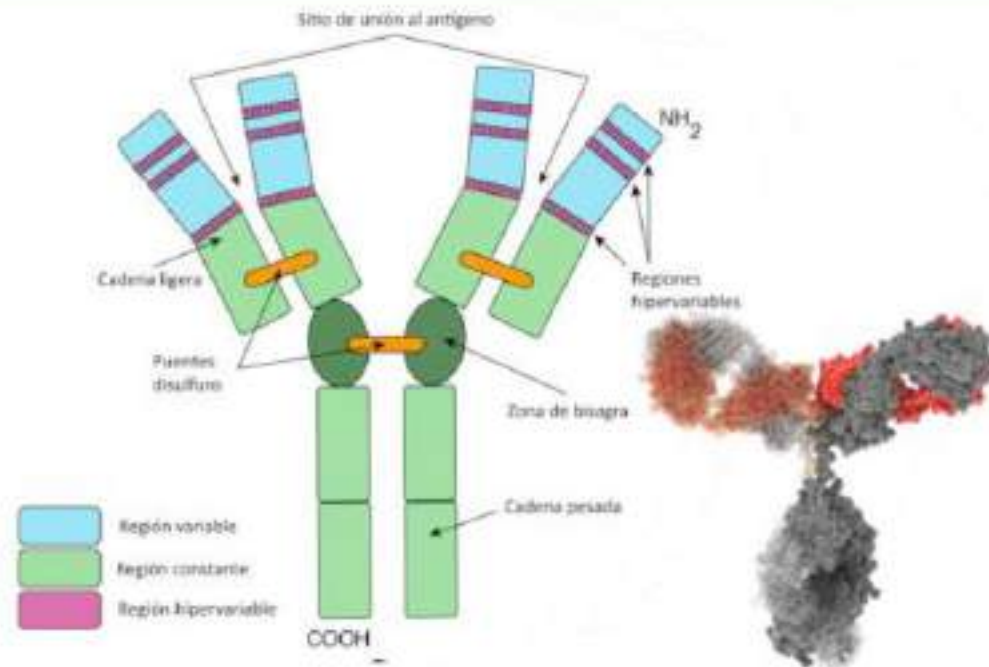


¿QUÉ SON LOS ANTICUERPOS?

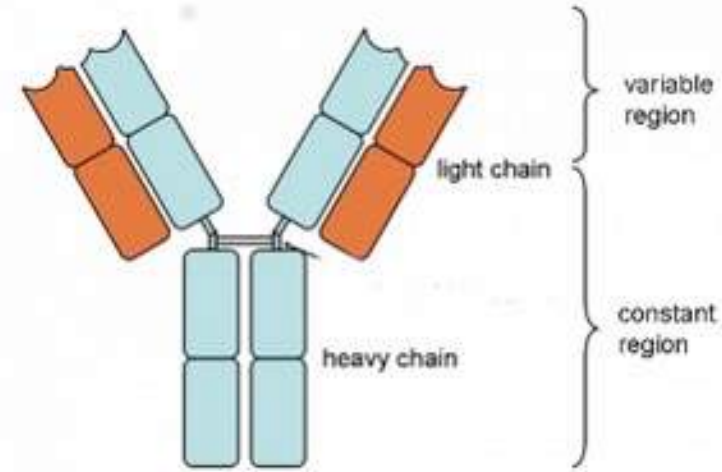
También denominados inmunoglobulinas (Ig), son glucoproteínas especializadas que hacen parte de la inmunidad humoral; tienen la capacidad de reconocer antígenos.

Un anticuerpo es una proteína usada por el sistema inmune para identificar y neutralizar objetos extraños como virus y bacterias.

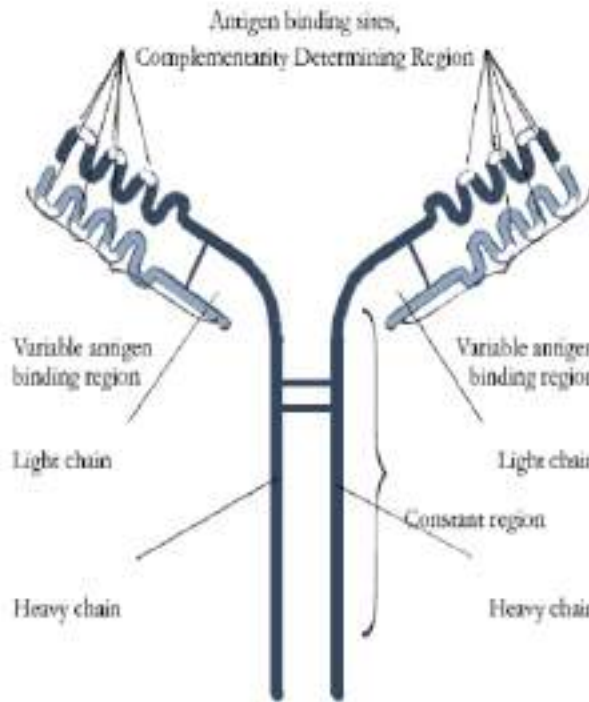
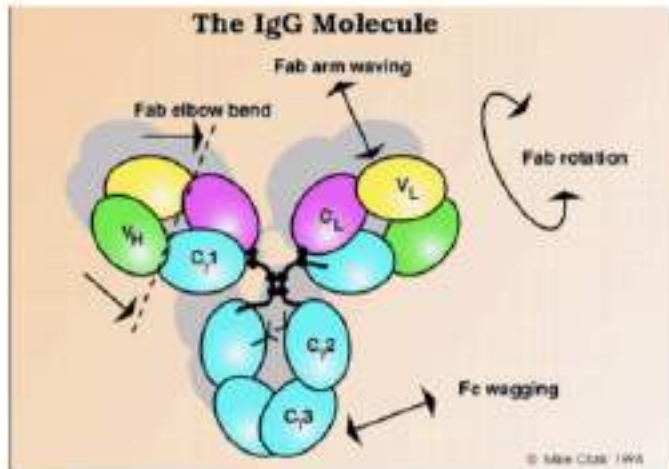
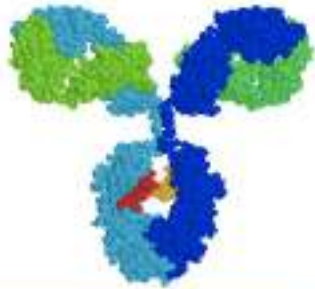
Cada anticuerpo reconoce un antígeno específico como blanco.



ESTRUCTURA DE UN ANTICUERPO



- La representación clásica de un anticuerpo es una molécula en forma de Y compuesta por cuatro polipéptidos: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras.
- Cada punta de la «Y» contiene un parátopo (una estructura análoga a una cerradura) que es específica para un epítipo particular (similarmente este análogo sería una llave) en un antígeno, lo que permite que estas dos estructuras se unan con precisión.
- La capacidad de unirse a un antígeno ha llevado a un uso habitual en una variedad de experimentos en el ámbito de las ciencias de la vida y la biomedicina.
- Estos anticuerpos se pueden clasificar en dos tipos de anticuerpo primario: los monoclonal y los policlonales. Cada uno de ellos tiene un papel importante en el sistema inmunológico, en las pruebas diagnósticas y en los tratamientos.

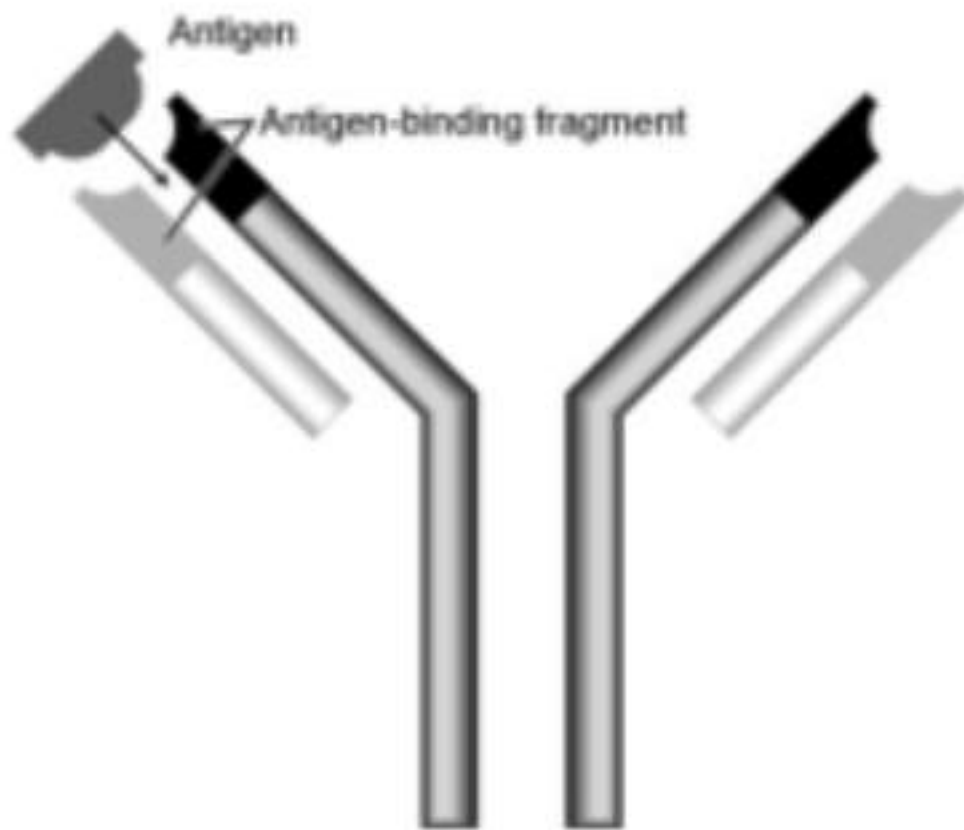


The antibody molecule

- Fab = Fragment, antigen binding
- Fc = Fragment, crystalline

El fragmento Fc es responsable de ciertas actividades biológicas de la molécula. Por ejemplo, puede determinar si un anticuerpo simplemente evita la señalización a través del receptor, o causa destrucción celular por medio de la fijación de complemento o mediada por células.

Antigens

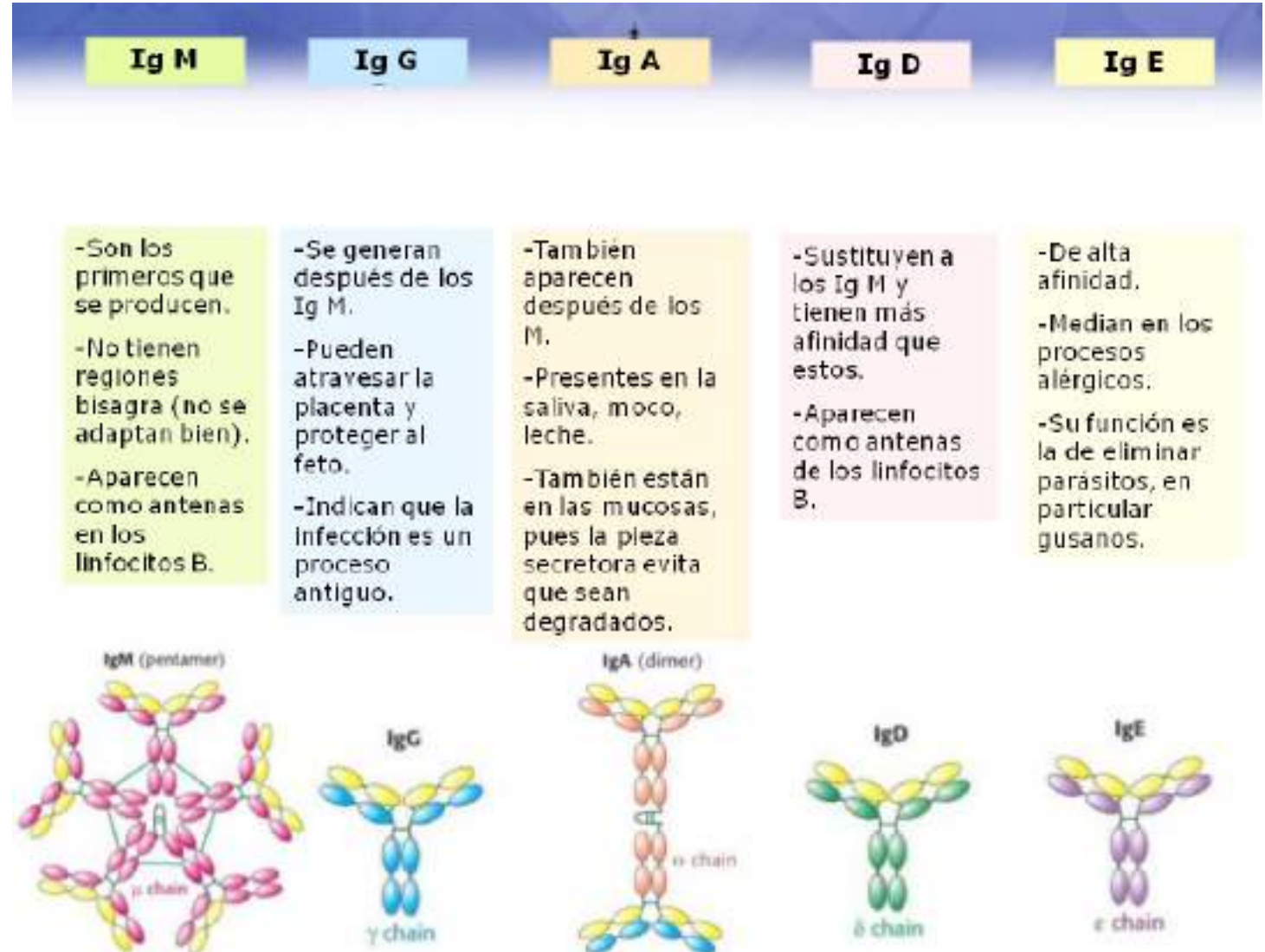


Antibody

TIPOS DE ANTICUERPOS

Isotipos

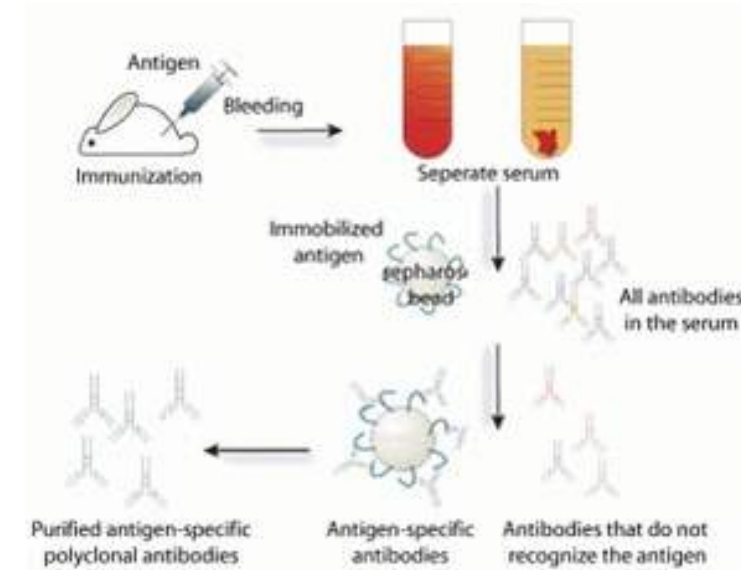
Son diferentes clases de inmunoglobulinas que se diferencian en los dominios constantes de las cadenas pesadas y son 5: IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE



Anticuerpos policlonales y monoclonales: diferencias en la producción

AC POLICLONALES pAbs

- Los anticuerpos policlonaes (pAbs) son una mezcla heterogénea de anticuerpos que generalmente son producidos por diferentes clones de células B en el cuerpo.
- Pueden reconocer y unirse a muchos epítopos diferentes de un solo antígeno.
- Se producen:
 - inyectando un inmunógeno (antígeno específico) en un animal, para provocar una respuesta inmune primaria.
 - Después al animal se le administra una segunda inmunización, e incluso una tercera... con el fin de producir títulos más altos de anticuerpos contra el antígeno en concreto.
 - Finalmente los anticuerpos policlonaes pueden obtenerse directamente del suero o purificarse para obtener una solución que esté libre de otras proteínas séricas.



AC MONOCLONALES mAbs

- Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son generados por células B idénticas que son clones de una sola célula madre. Esto significa que los anticuerpos monoclonales tienen afinidad monovalente y solo reconocen el mismo epítipo de un antígeno.
- A diferencia de los anticuerpos policlonales, que se producen en animales vivos, los anticuerpos monoclonales se producen en modelos *ex vivo* (las muestras para experimentar son extraídas de un organismo) utilizando cultivo celular.
- Producción:
 - Inyección del antígeno deseado en un animal, a menudo un ratón.
 - Una vez que el animal desarrolla una respuesta inmune, los linfocitos B se aíslan del bazo del animal y se fusionan con una línea celular de mieloma, creando hibridomas inmortalizados de células B y mielomas.
 - Los hibridomas, que son capaces de crecer continuamente en cultivo mientras producen anticuerpos, se seleccionan para el anticuerpo monoclonal deseado.

HGPR (hipoxantina guanina fosforibosil transferasa)

1. Inmunizar al ratón: Inyectar, en el peritoneo del animal, el antígeno de interés ante el cual deben actuar los anticuerpos monoclonales.

2. Obtención de células B inmunizadas: Extraer del bazo las células B que producen el determinado anticuerpo.

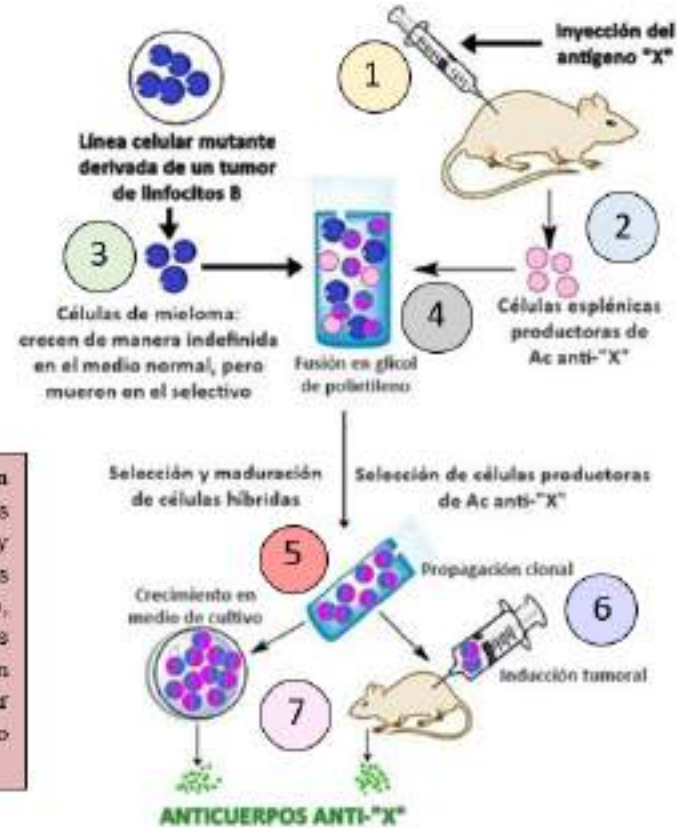
3. Empleo de Células de Mieloma: con déficit de la enzima HGPR, quedando inhibida la síntesis de nucleótidos

4. Hibridación: Fusión de las células B con el mieloma en glicol polietileno.

5. Selección y maduración de hibridomas: Sólo las células que hibridan y producen anticuerpos nos interesan. Para ello, distribuimos las células resultantes con pocillos en medio HAT para desechar las que no hayan hibridado y seleccionar las que sí.

6. Propagación Clonal: Las células seleccionadas se aíslan en unos caldos de cultivo (donde suponemos que haya una única célula) para que generen clones, que generen anticuerpos específicos para el antígeno de interés, los cuales podrán inyectarse en el propio ratón, produciendo gran cantidad de líquido ascítico con los Ac deseados.

7. Obtención de Anticuerpos específicos para el antígeno, poniéndolos en contacto y observando si existe reacción positiva. Si existe, entonces hay AcMo.



Antigenicidad

Inmunogenocidad

Anticuerpos

Antígeno

Epítipo

Adyuvante

Anticuerpo policlonal

Antisuero

Anticuerpo monoclonal

Mieloma

Clon

Hibridona

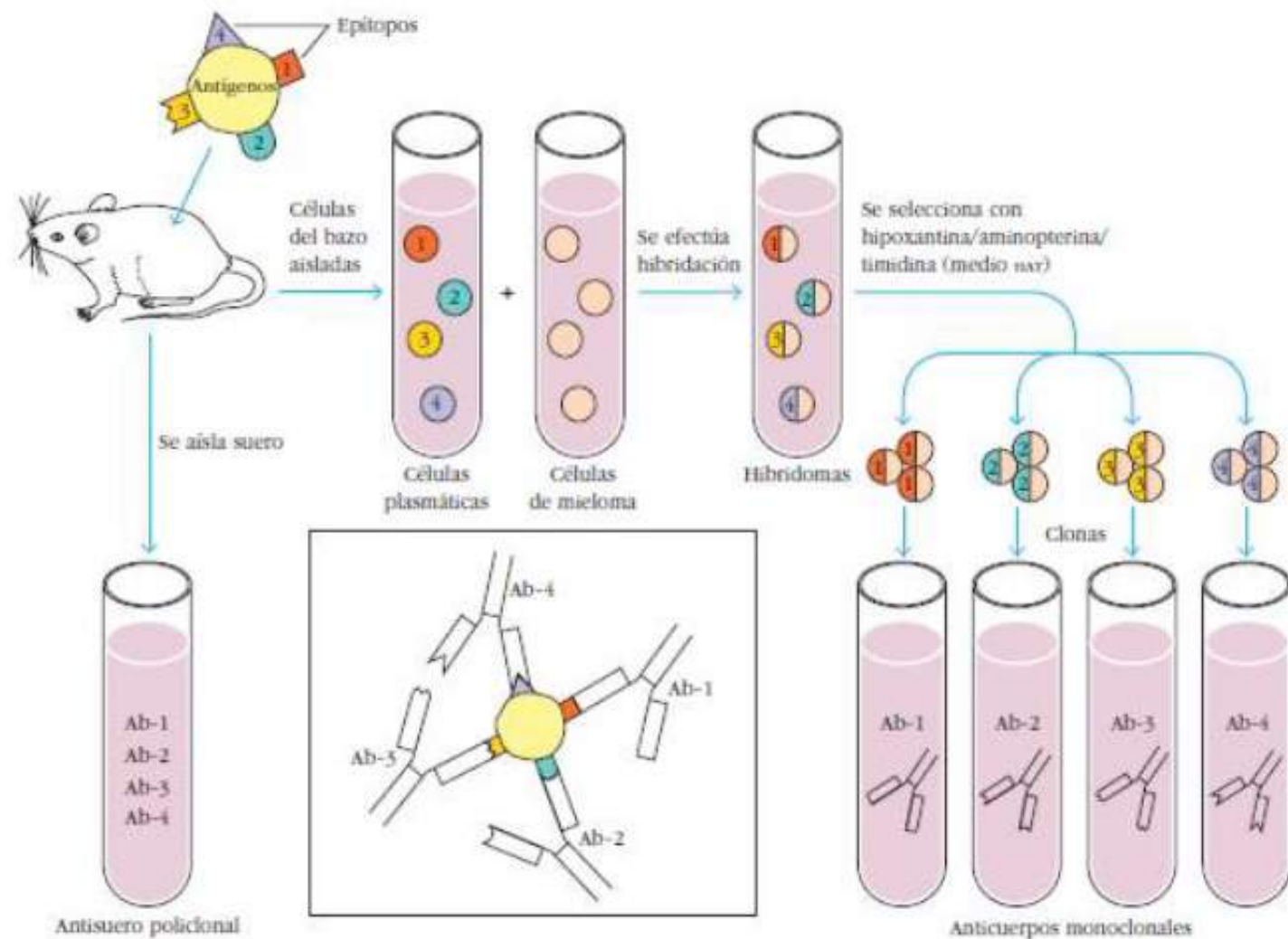


FIGURA 20-1 El antisuero policlonal convencional producido en respuesta a un antígeno complejo contiene una mezcla de anticuerpos monoclonales, cada uno específico para uno de los cuatro epítopos que se muestran sobre el antígeno (recuadro). En contraste, un anticuerpo monoclonal que se deriva de una célula plasmática única, es específico para un epítipo sobre un antígeno complejo. Aquí se ilustra el esbozo del método básico para obtener un anticuerpo monoclonal.

DIFERENCIAS AC POLICLONALES Y AC MONOCLONALES

	Ac policlonales (suero)	Ac monoclonales
Epitopos que reconocen	Varios*	Unico
Especificidad	Varía entre animales y entre sangrías.	No varía. Alta especificidad.
Afinidad	Variable entre sangrías.	Fija
Rendimiento	Concentración media 1 mg/ml Volumen variable (según especie)	Bajo en cultivo de tejidos. Alto (hasta 20 mg/ml) en líquido ascítico
Costo relativo	Bajo	Alto

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La **teoría de la selección clonal** postula que cada antígeno estimulará a aquel linfocito o grupo de linfocitos que poseen en su membrana receptores capaces de reconocer y unirse específicamente a él y que como consecuencia se producirá su proliferación y diferenciación en células con las mismas características de reconocimiento que los linfocitos originales.

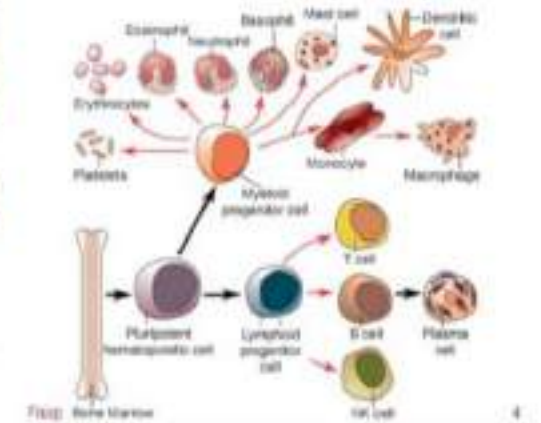
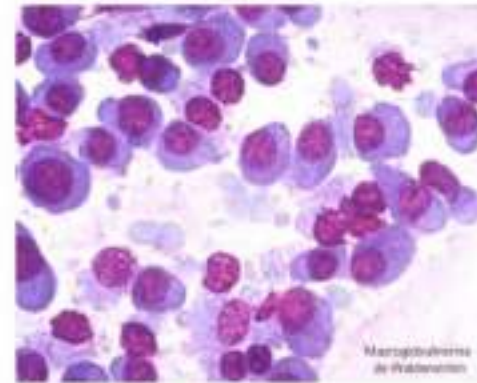
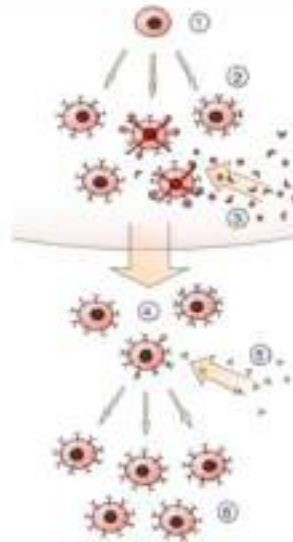
Macroglobulinemia de Waldenström.
(linfoma linfoplasmocítico) cáncer caracterizado por una proliferación monoclonal de linfocitos B que infiltran médula y órganos linfoides, con capacidad de sintetizar y segregar cantidades elevadas de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal.

1972 Michael **Potter** y colaboradores desarrollaron el método para provocar y caracterizar **mielomas** en **ratón**.

Burnet (1959):
Teoría de la
selección clonal

• **Waldenström**
(1961): GM

• **Potter (1972):**
Mielomas en
ratones



En 1975 **Kohler y Milstein** demostraron definitivamente la **teoría de la selección clonal** por medio de la fusión de células normales y tumorales (**hibridoma**), obteniendo sí los **primeros anticuerpos monoclonales**, por lo que recibieron el **Premio Nobel en 1984**

César Milstein y
Georges Köhler
(1975):
Hibridización de
células somáticas

Premio Nobel de
Fisiología y Medicina
(1984)

Anticuerpos
monoclonales



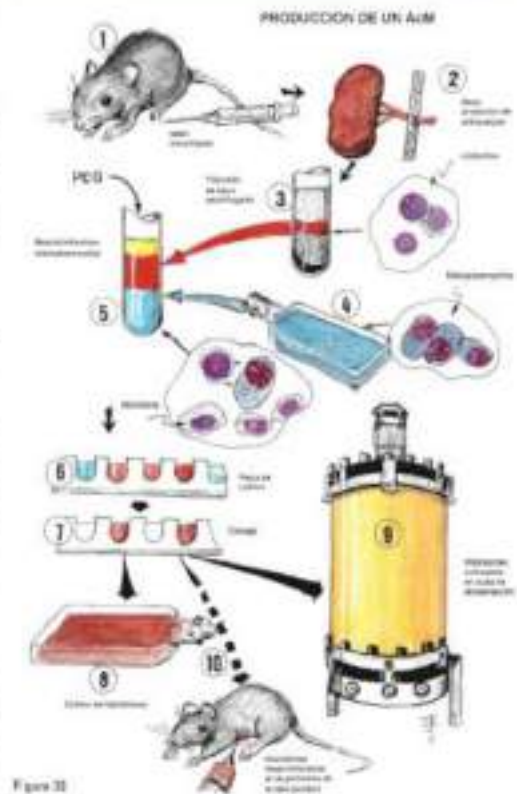
NIELS JERNE



GEORGES KÖHLER



CÉSAR MILSTEIN



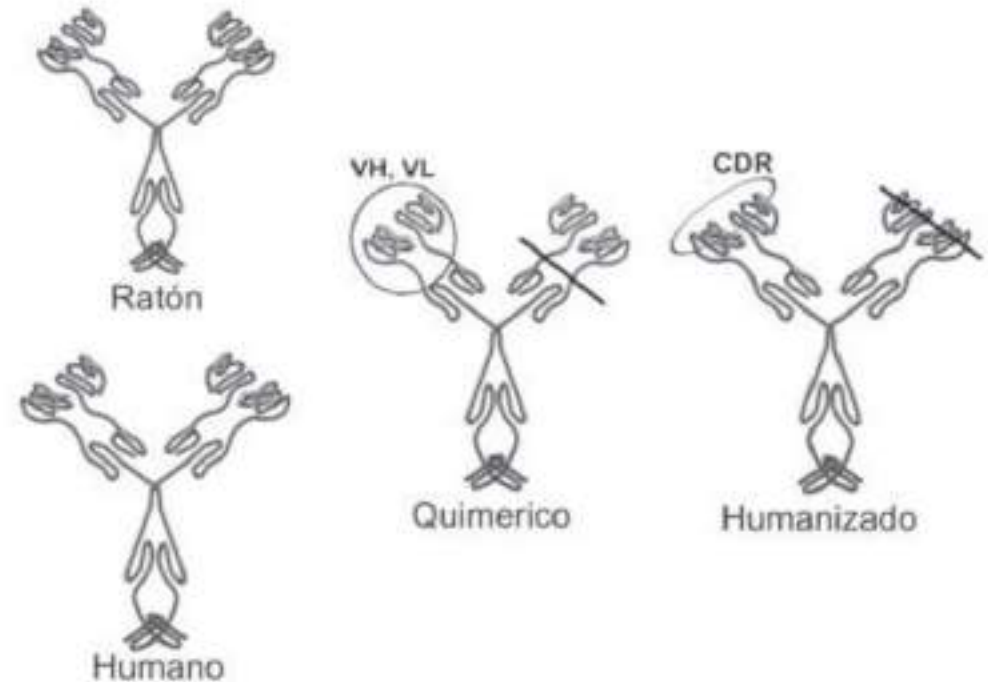
TIPOS DE AC MONOCLONALES

Murinos: hechos de proteínas de ratón, su eficacia clínica se ve comprometida por la respuesta de Ac humanos anti-murinos (HAMA:human anti murine antibody), que pueden desencadenar reacciones de hipersesibilidad por complejos inmunes

Quiméricos: combinan regiones constantes humanas y regiones variables murinas (30%). También pueden provocar una respuesta immune anti-quimera

Humanizados: contienen solo la región variable CDRs (complementary determining region) de origen murino injertadas en un Ac humano

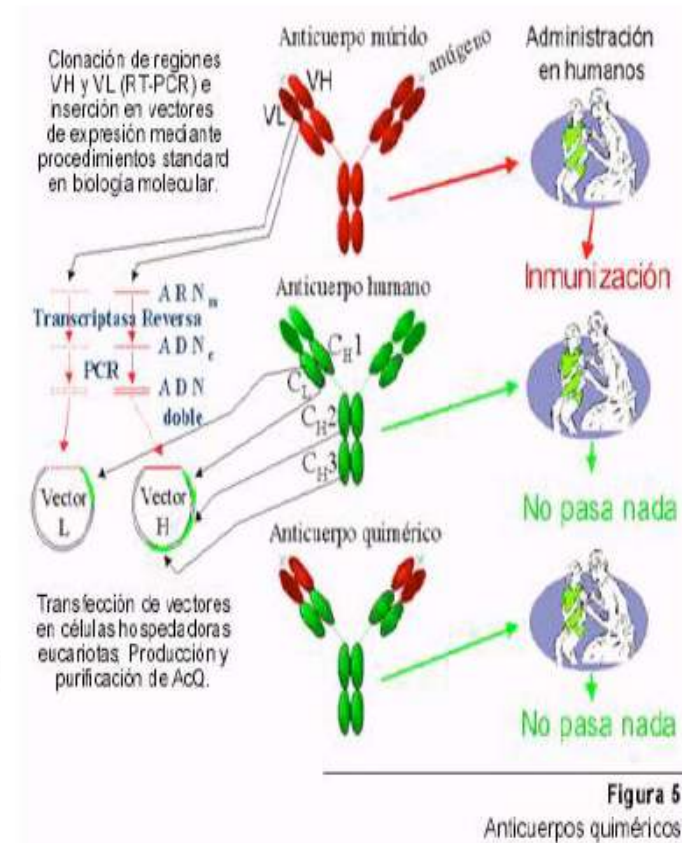
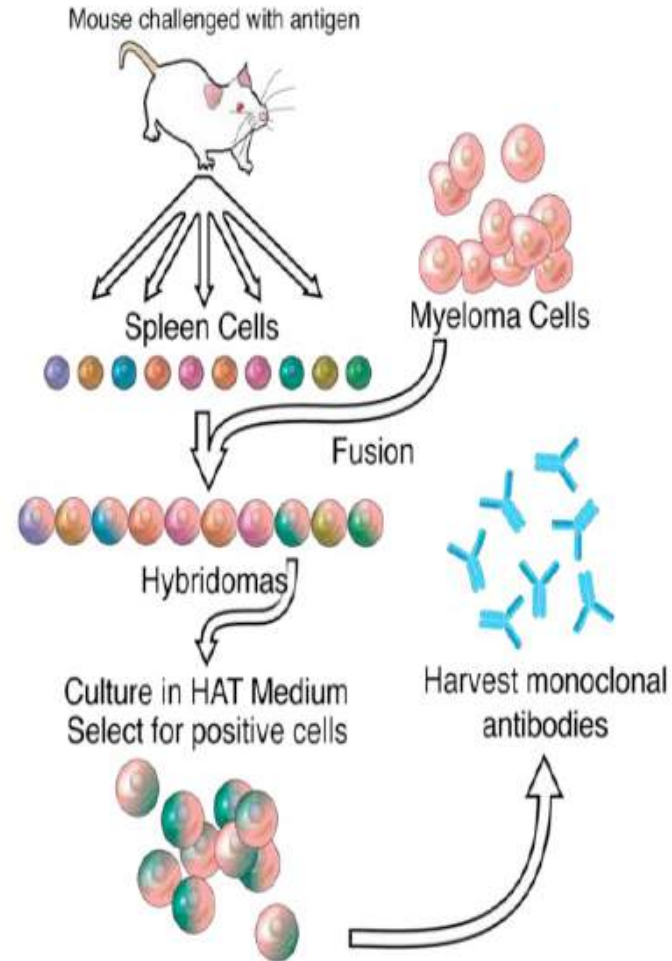
Completamente humanos



AC MONOCLONALES QUIMÉRICOS



Molécula artificial
en el cual, las
porciones de las
cadenas pesadas
y livianas
proviene de una
Ig humana y las
regiones
variables V_H y V_L
son obtenidas de
un AcMo múrido



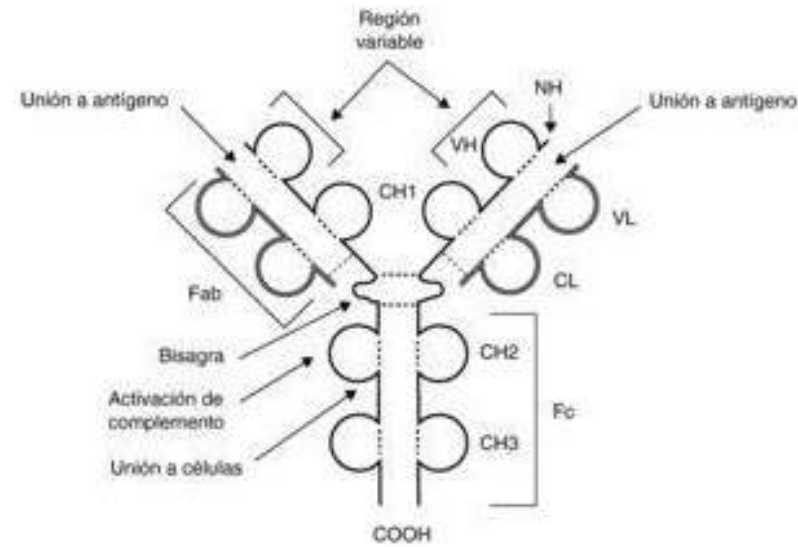


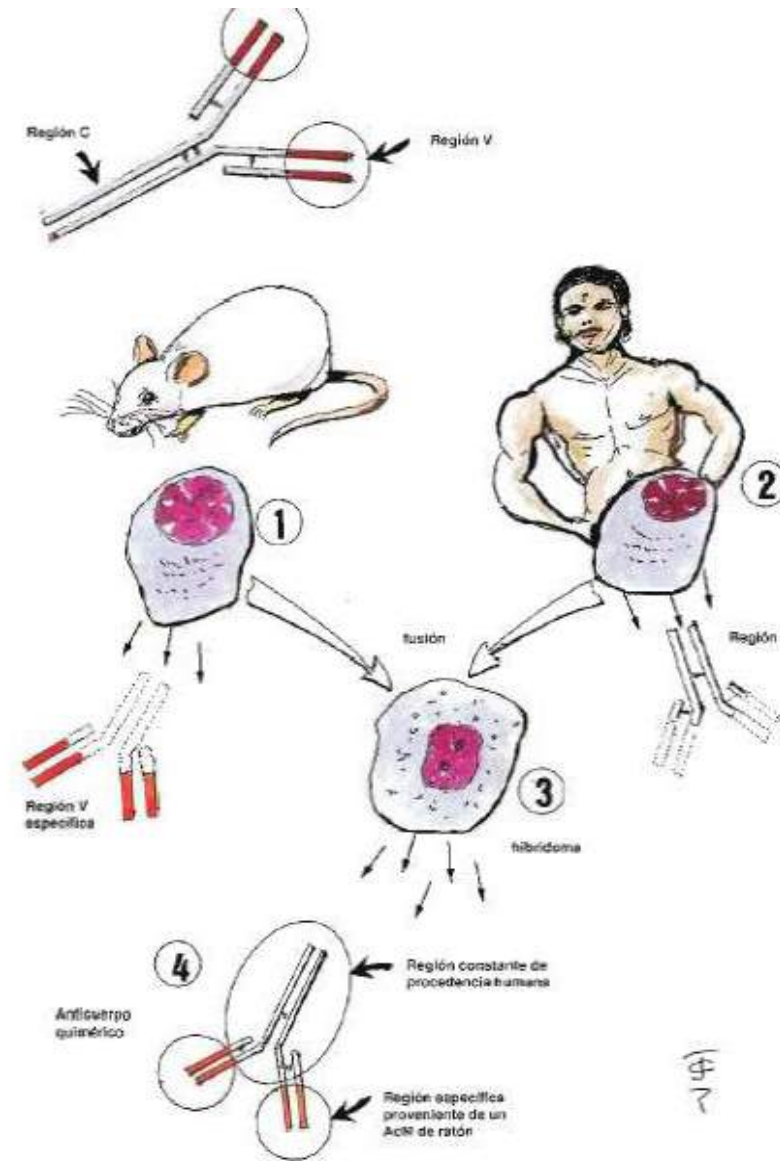
Figura 1.

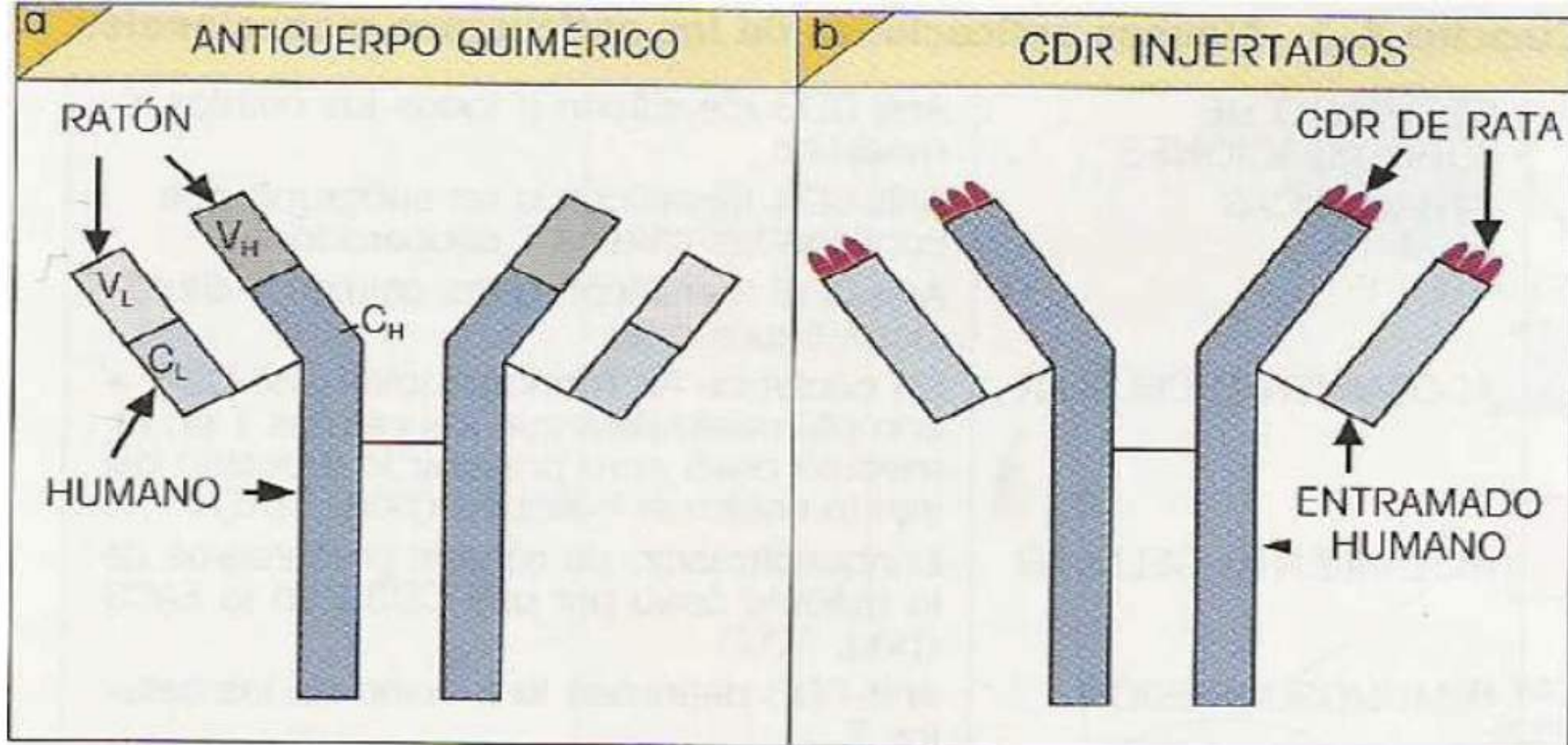
Esquema de la estructura de una molécula de inmunoglobulina. Las cadenas pesadas aparecen en negro y las ligeras en gris claro. CH: dominios de la región constante de la cadena pesada; CL: dominio constante de la cadena ligera; COOH: extremo carboxiterminal; Fab y Fc: fragmentos resultantes de proteólisis; NH: extremo aminoterminal; VH: dominio variable de la cadena pesada; VL: dominio variable de la cadena ligera; - - -: puentes disulfuro.

La creación de quimeras puede efectuarse de varias maneras.

Por ejemplo por:

- La fusión de células que producen fragmentos de anticuerpos diferentes (por ejemplo hibridomas entre células B de ratón y de hombre;
- La unión "in vivo" de genes o de fragmentos de ADN, seguidos de su multiplicación por PCR (Polymerase Chain Reaction), transcripción en ARN y expresión bajo la forma de una proteína por un vector apropiado





Anticuerpos Quiméricos

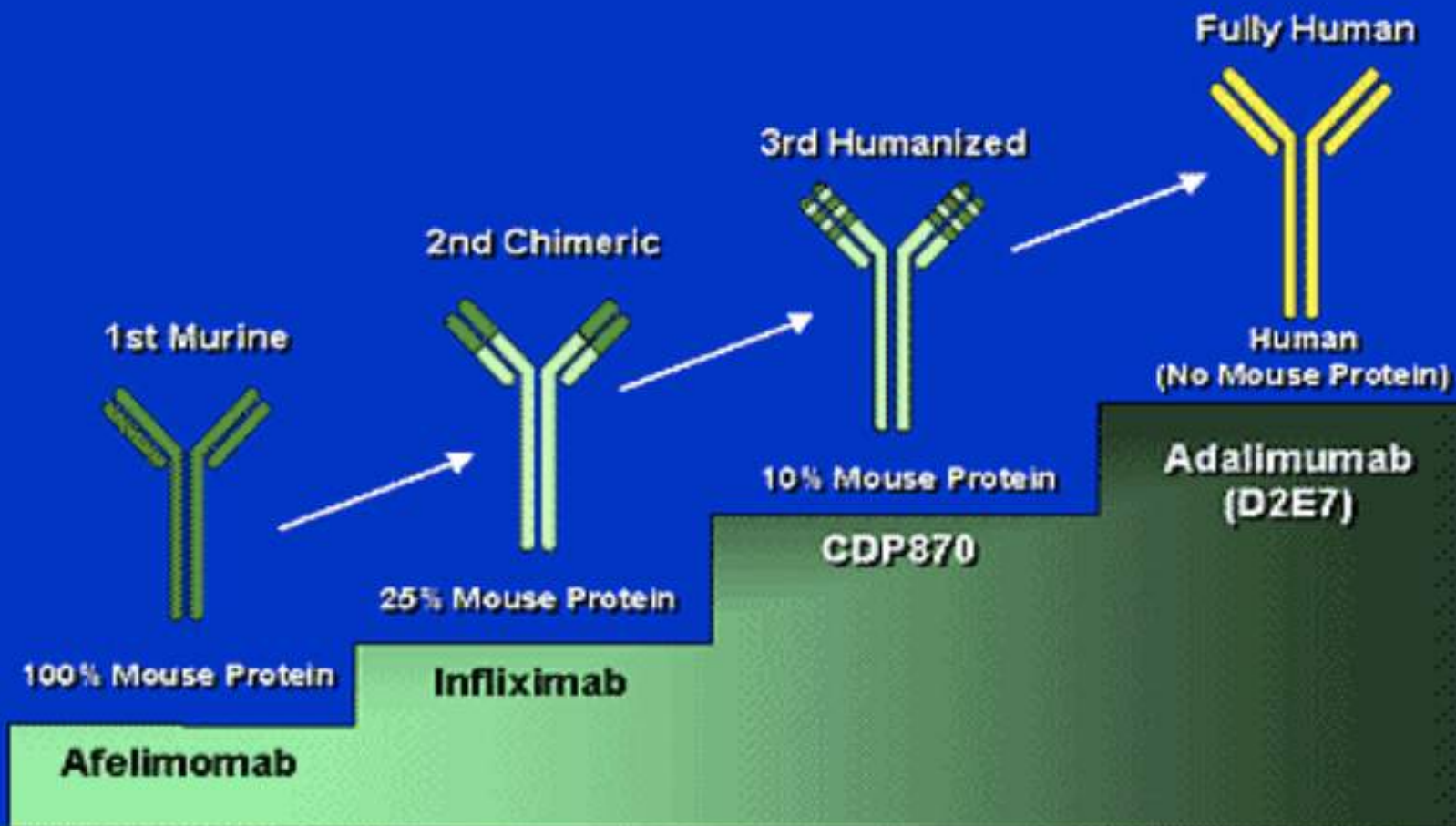
- Por ingeniería genética se crearon anticuerpos quiméricos, que incorporan una parte humana y otra animal.
- La parte animal es hipervariable (30%) permite reconocer el antígeno.
- La parte humana (70%) permite que el sist. Inmunológico añada efectividad a su acción.
- Ingeniería genética más sencilla

Anticuerpos humanizados

- Tienen 90% de material humano, lo que reduce el rechazo del sistema inmunológico.
- En el paratopo- sitio de combinación con el antígeno- hay regiones CDR responsables de unión con el antígeno (animales) y otras que sólo sirven de soporte estructural (FR), estas se obtienen de un anticuerpo humano.
- Ingeniería genética muy laboriosa: insertar la secuencia de los CDR animal en el resto de secuencia humana.

EVOLUTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

Generations of TNF Antibodies



APLICACIONES GENERALES DE LOS AC MONOCLONALES

Catálisis:

- Catalizadores de múltiples reacciones químicas.

Biosensores:

- Detectar contaminación de metales pesados en alimentos y agua
- Detección de gases tóxicos

Tratamiento:

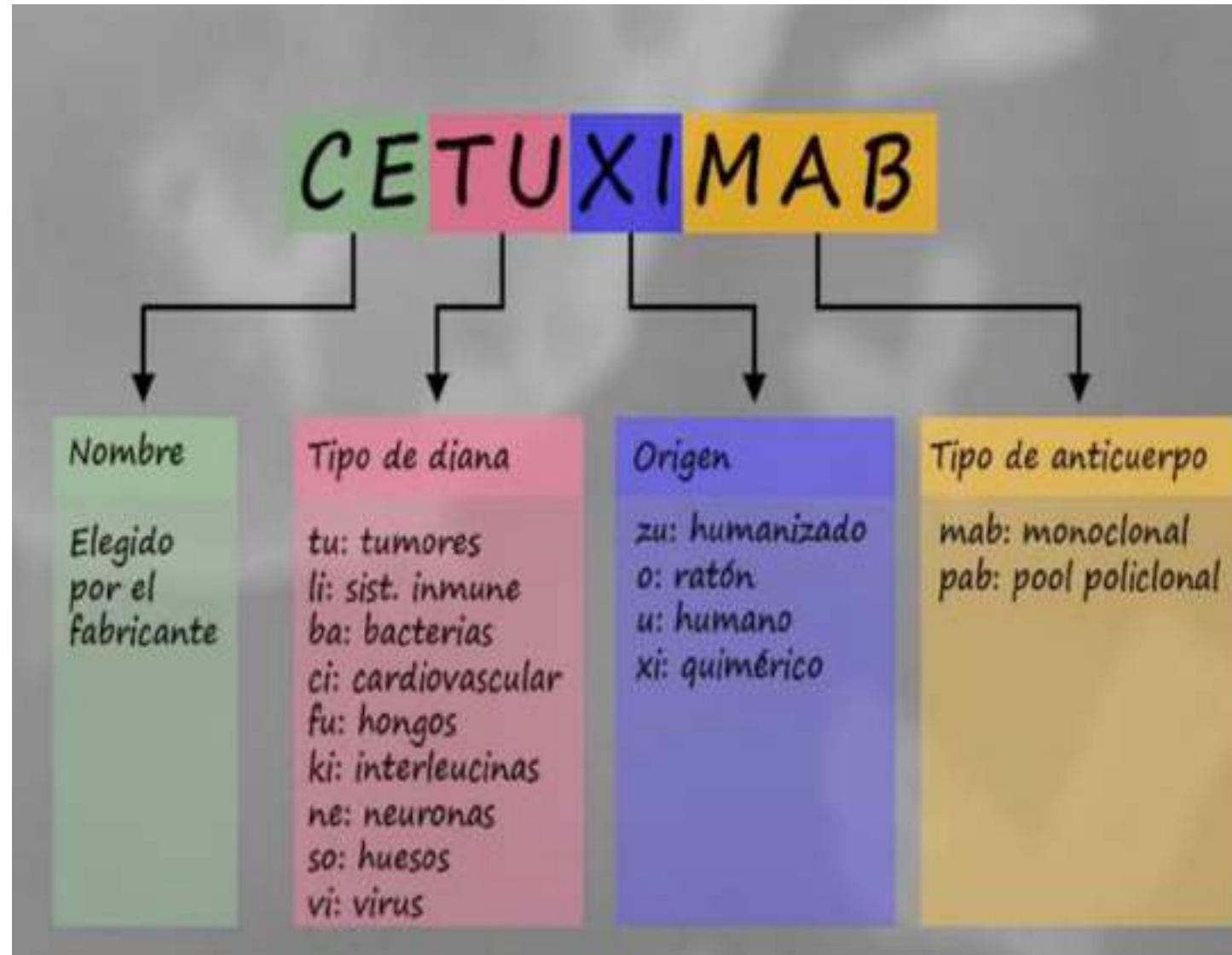
- Tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide
- Cáncer
- Evitar el rechazo tras un trasplante.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS AC MONOCLONALES

- La **oncología** es el área de aplicación terapéutica más importante. Son de amplia utilización los anticuerpos dirigidos contra HER2 en cáncer de mama, o contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en varios tipos de tumores, o los anti CD20 o anti CD52 para linfomas/leucemias.
- Las **enfermedades autoinmunes** son el grupo siguiente de patología humana en el que más se han empleado estos productos y, fundamentalmente, en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, así como en el rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra el huésped. Los más utilizados han sido anticuerpos contra citocinas, sobre todo TNF- α y anti VLA4 (very late antigen 4), pero también anti CD20 y anti CD25 (antígenos), entre otros.
- Los anticuerpos monoclonales se han empleado también con **otras finalidades**, como el tratamiento de la septicemia, la prevención de complicaciones de enfermedades virales o el tratamiento de intoxicaciones por fármacos.

La disponibilidad de estos anticuerpos y de la tecnología para su refinamiento constituye ahora y más aún en el futuro una parte fundamental de nuestra terapéutica.

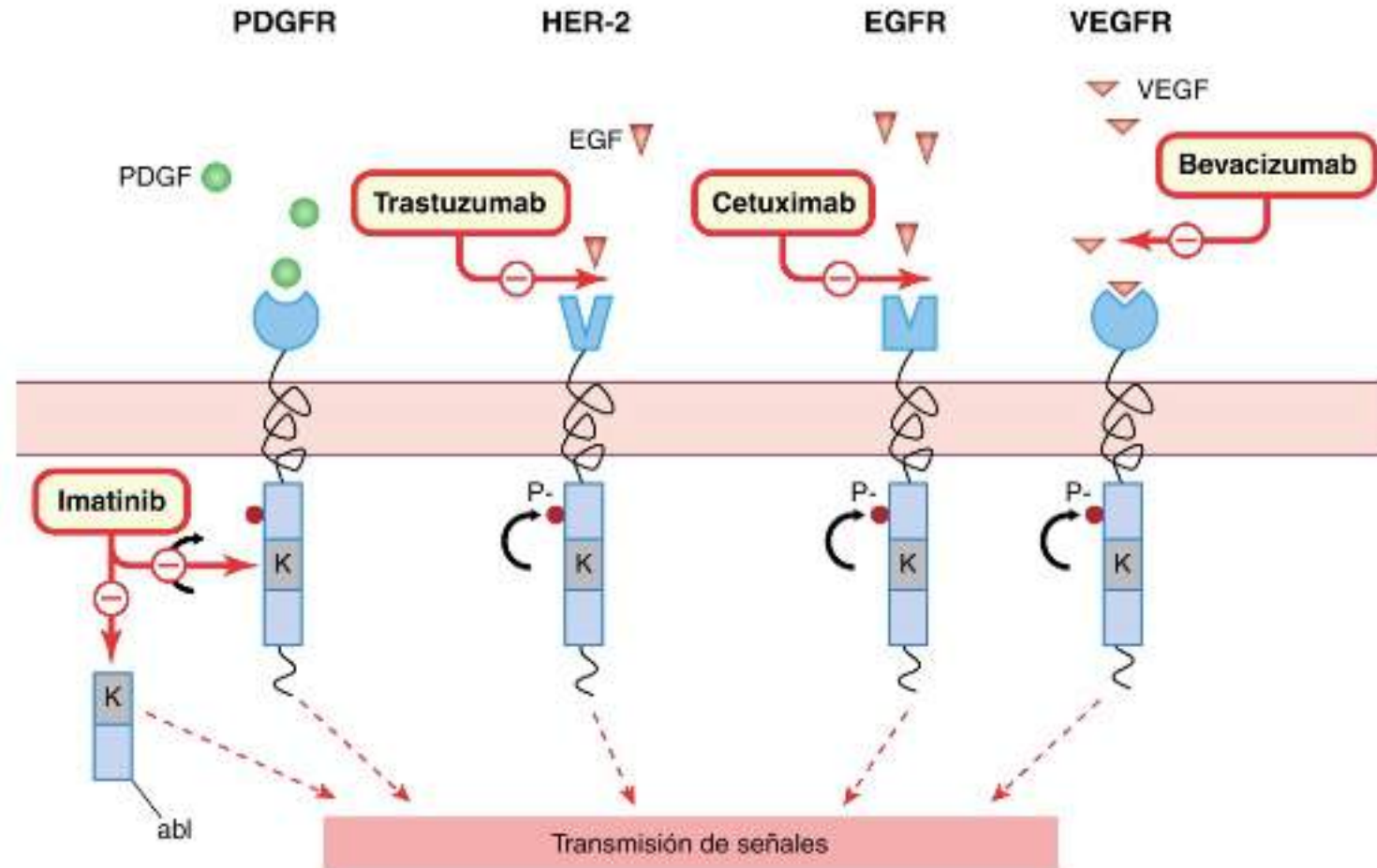
NOMENCLATURA AC MONOCLONALES



MECANISMOS DE ACCIÓN DE AC MONOCLONALES

- Alteración de la señal de transducción
- algunos modelos tumorales dependen para proliferar de la señalización a través de proteínas circulantes o de membranas. Los MAb pueden bloquear los Receptores de Membrana (**cetuximab**, **panitumumab** y **EGFR** receptor del factor de crecimiento epidérmico; **pertuzumab** y **HER** factor de crecimiento epidérmico humano) o sus ligandos (**bevacizumab** y **VEGF** factor de crecimiento endotelial vascular)
- Inducción de respuesta inmunológica contra las células tumorales mediada por citotoxicidad celular (ADCC) o citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) (ej., **Rituximab**)
- Están en desarrollo Mabs biespecíficos (unión a dos tipos de Ag al mismo tiempo).
- Inmunomodulación. Por ejemplo el bloqueo del antígeno inhibitorio de la acción de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), que aumenta la respuesta immune antitumoral de CD8 y CD 4
- MAb conjugados: modificados para llevar hasta la célula tumoral una toxina, citoquina, radioisótopo u otros conjugados

Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales antineoplásicos e inhibidores de las proteína cinasas.



Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento como el EGFR, el protooncogén HER2 o el VEGFR. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden inhibir estos receptores interactuando directamente con el propio receptor (p. ej., **trastuzumab**, **cetuximab**)

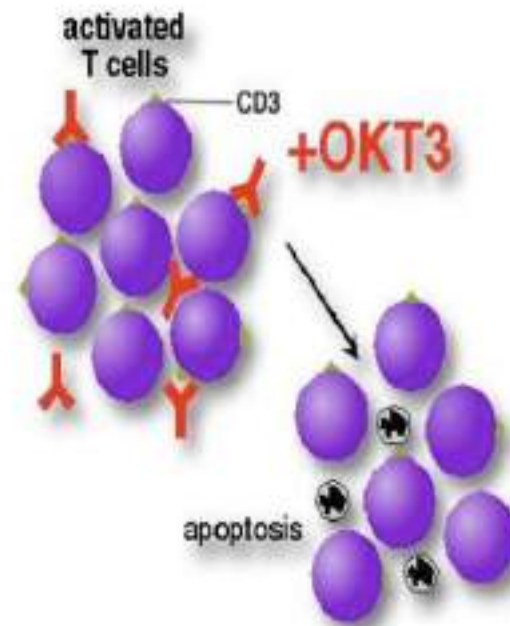
o con el ligando (p. ej., **bevacizumab**)

Una opción alternativa es reducir el estímulo de proliferación celular inhibiendo la cascada de transmisión de señales.

Los receptores asociados a tirosina cinasas son buenas dianas, al igual que lo son determinadas cinasas oncogénicas como bcr/*abl*.

OKT3-MUROMONAB

- Induce una depleción casi total de los linfocitos T
- Lisis de células T por activación del complemento y fagocitosis de células T opsonizadas.
- Murino
- Indicaciones: Rechazo del injerto
- ADCC

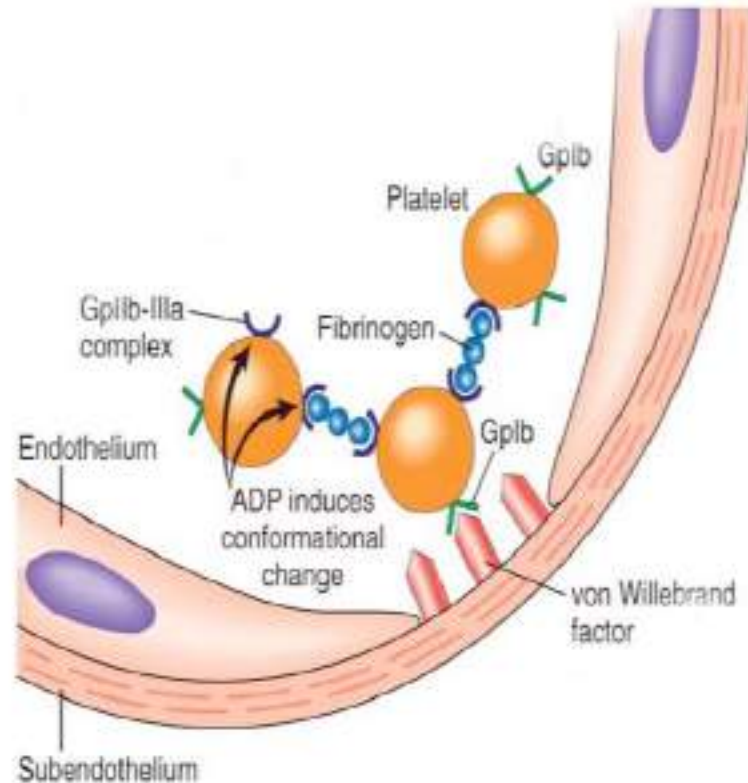


ADCC: Citotoxicidad dependiente de anticuerpos,
En aquellas situaciones en que la IgG se halla unida específicamente al antígeno sobre la superficie de otra célula, al unirse al FcγR- III de linfocitos (principalmente células NK) se pone en marcha el proceso citolítico.

ABCIXIMAB

- Actúa inhibiendo la agregación plaquetaria. Anti IIb-IIIa. **Prevención en pacientes de alto riesgo de trombosis coronaria aguda** que sean sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea.

- Quimérico
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea



RITUXIMAD

Específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos. Está indicado en el **tratamiento de linfoma folicular de células B** que hayan recaído o sean refractarios a otros tratamientos.

ADCC: Citotoxicidad dependiente de anticuerpos
CDC: citotoxicidad dependiente de complemento

Quimérico

Antígeno CD20 de linfocitos B

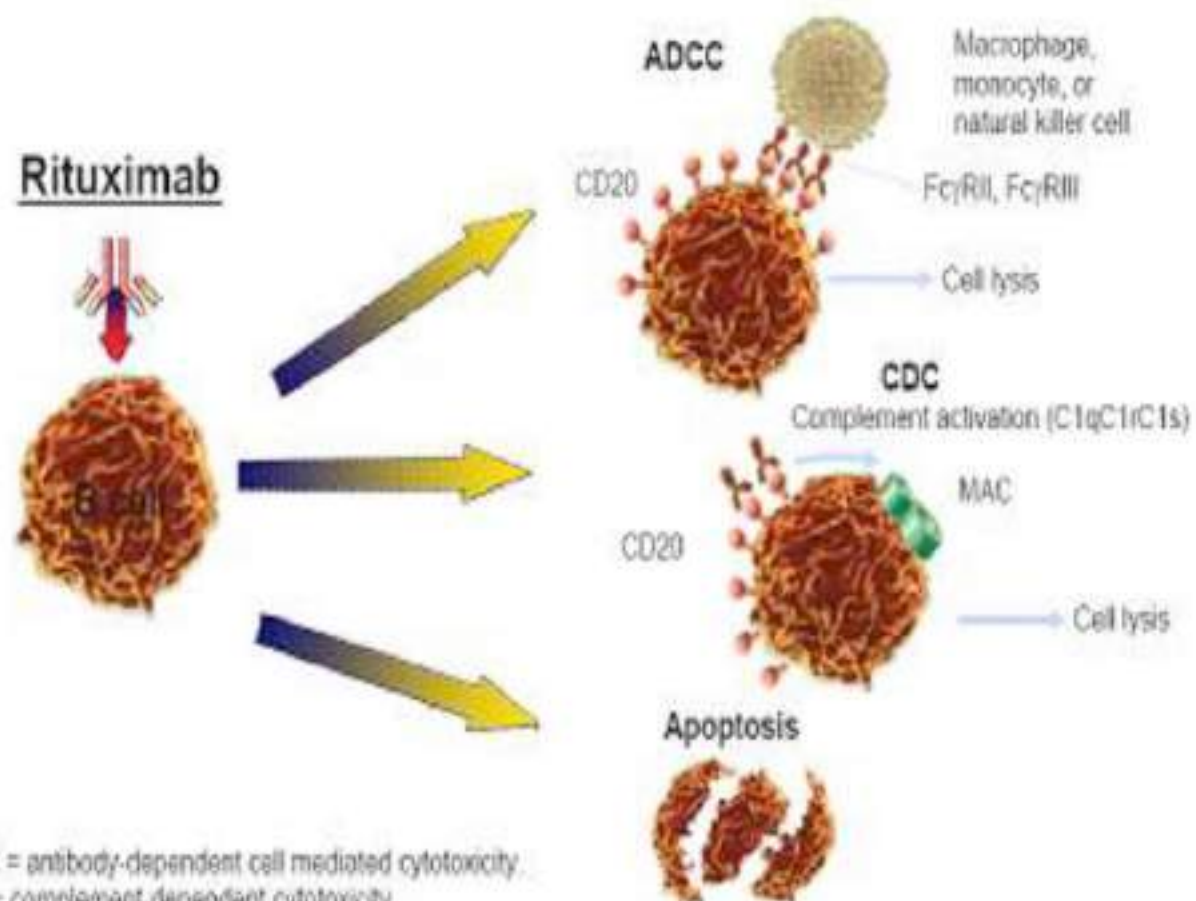
Linfoma no Hodgkin

En combinación con quimioterapia

ADCC

Rituximab

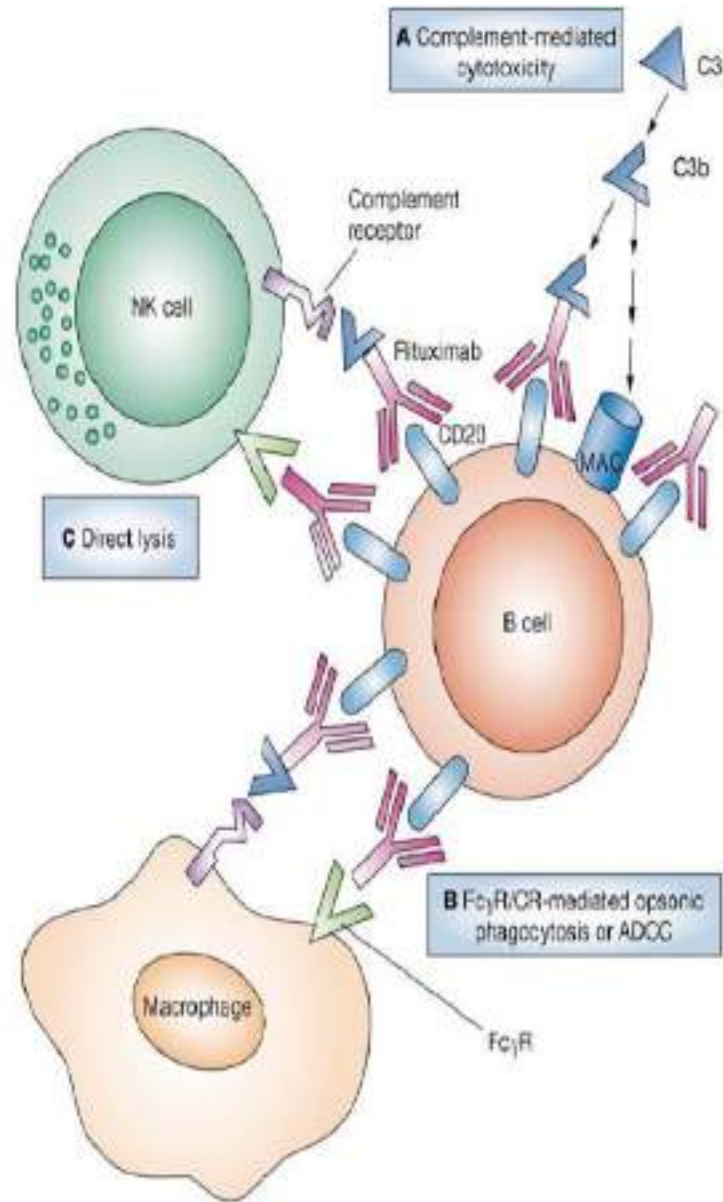
Mechanisms of Action



ADCC = antibody-dependent cell mediated cytotoxicity.

CDC = complement-dependent cytotoxicity.

Golay et al. Blood. 2000;95:3500; Reff et al. Blood. 1994;83:435; Byrd et al. Blood. 2002;99:1038.



ADCC: Citotoxicidad dependiente de anticuerpos, En aquellas situaciones en que la IgG se halla unida específicamente al antígeno sobre la superficie de otra célula, al unirse al Fc_γR- III de linfocitos (principalmente células NK) se pone en marcha el proceso citolítico.

BASILIXIMAB

Quimérico

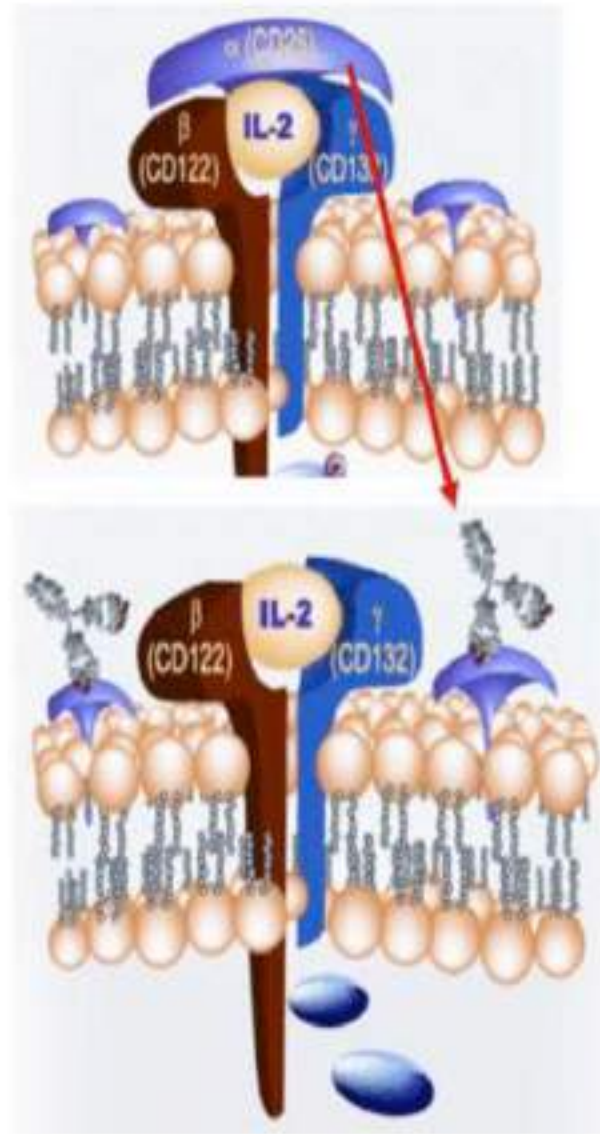
Antagonista del receptor de IL-2
de LT

75% humano 25% murino

Profilaxis del rechazo de órganos

Es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico anti CD-25.
Tratamiento preventivo del rechazo agudo en pacientes sometidos a **trasplante de riñón**.

Actúa contra la cadena alfa del receptor de la interleucina-2 (antígeno CD25) que se expresa sobre la superficie de los linfocitos T como respuesta a estímulos antigénicos.



Actúa contra la cadena alfa del receptor de la interleucina-2 (antígeno CD25) que se expresa sobre la superficie de los linfocitos T como respuesta a estímulos antigénicos.

INFLIXIMAB

Quimérico

Disminuye la acción del TFN

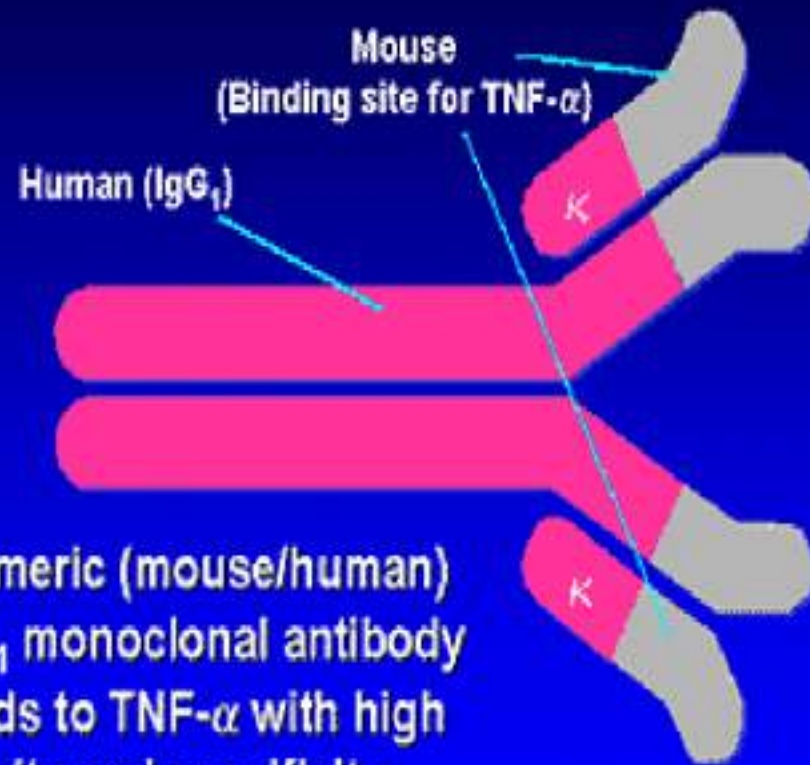
Induce la apoptosis de linfocitos t anormalmente activados

Indicaciones:

- - Artritis reumatoide
- - Espondiloartropatías
- - Enfermedad de Crohn

Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico capaz de unirse de forma selectiva al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF- α), inhibiendo sus efectos biológicos. **Enfermedad de Crohn y Artritis reumatoide.**

Infliximab



- Chimeric (mouse/human) IgG₁ monoclonal antibody
- Binds to TNF- α with high affinity and specificity

Knight DM, et al. *Mol Immunol*. 1993;30:1443-1453.

DACLIZUMAB

Receptor de IL-2 de linfocito T

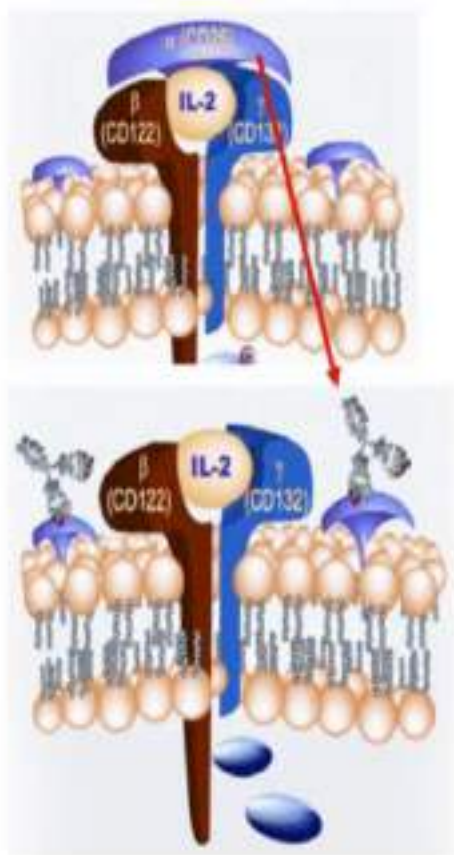
Anticuerpo humanizado

Profilaxis rechazo de organo (Riñon)

RAM: Los mas comunes con una frecuencia de al menos el 10% incluyen insomnio, temblor, dolor de cabeza, hipertensión arterial, disnea, efectos secundarios gastrointestinales y edema

Es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico anti CD-25.

Tratamiento preventivo del rechazo agudo en pacientes sometidos a **trasplante de riñón**.



PALIVIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, se emplea en la **profilaxis de la infección por virus respiratorios sincitiales**.

Es un anticuerpo monoclonal producido por tecnología de ADN recombinante utilizado para la prevención de la infección del virus sincitial respiratorio (VSR) en bebés de alto riesgo por prematuridad, enfermedad cardíaca congénita clínicamente significativa o displasia broncopulmonar.

Este anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 se dirige al epítipo del sitio antigénico A de la proteína de fusión (F) del VSR con lo que inhibe su entrada a la célula previniendo la infección.

TRASTUZUMAB

Un anticuerpo monoclonal IgG humanizado dirigido contra el receptor HER2, presente en las células tumorales. Ha sido evaluado en clínica en ensayos para el tratamiento de mujeres con **cáncer de mama metastásicos avanzado con sobreexpresión de HER2**.

El trastuzumab se une selectivamente al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Humanizado

Cáncer de mama metastásico

Efecto toxico:
Miocardiopatías

ALEMTUZUMAB

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) de linfocitos B
- Tipo: CDR injertado
- Diana: CD52
- Las dosis iniciales son de 3–10 mg/dosis i.v, por infusión en 2 horas, que serán incrementadas en la primera semana hasta 30 mg /dosis IV, 3 veces por semana.
- Efectos secundarios:
 - Disminución del recuento de células sanguíneas.
 - Náuseas y vómitos
 - Infección



IBRITUMOMAB

- Linfoma no Hodgkin
- Tipo: Murino marcado con radioisotopo
- Diana: CD+20
- Dosis: Día 1: perfus. IV de 250 mg/m² de rituximab.
Día 7, 8 o 9: perfus. IV de 250 mg/m² rituximab IV durante 10 min de ibritumomab marcado con itrio-90, hasta una dosis máx.: 1.200 MBq.

- **Reacciones adversas**

Infección; dolor tumoral, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda; pancitopenia; anorexia; ansiedad, insomnio; mareo, cefaleas; petequias, HTA, hipotensión; tos, rinitis; náuseas, vómitos, dolor abdominal, c...



ADALIMUMAB

La presentación de anticuerpos en fagos es una tecnología *in vitro* para generar anticuerpos monoclonales recombinantes sin el uso de animales.

alternativa a la tecnología tradicional de generar hibridomas y que evita las limitaciones relacionadas con el sistema inmune.

Artritis reumatoide, Enf. de Crohn, Psoriasis crónica

- Tipo: Desarrollado en el fago
- Diana: $\text{TNF} - \alpha$
- Dosis: 40 mg Subcutanea 1 vez cada semanas
- **Reacciones adversas**

Infecciones del tracto respiratorio, leucopenia, anemia, cefalea, nauseas, vomitos, etc



OMALIZUMAB

Astma

- Tipo: Desarrollado en el fago
- Diana: IgE
- Dosis: 75-600 mg en 1-4 iny. IM
- **Reacciones adversas**

Cefalea, tumefacción, eritema, dolor y prurito en lugar iny., sinusitis, artralgia, infección de las vías respiratorias altas. En niños de 6 a < 12 años además: pirexia, dolor abdominal superior.



TOSITUMUMAB

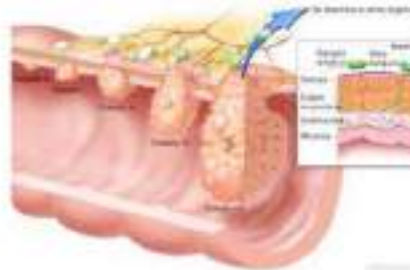
- Linfoma no Hodgkin
- Tipo: Murino marcado con radioisotopo
- Diana:CD+20
- **Reacciones adversas**

Infección; dolor tumoral, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda; pancitopenia,; anorexia; ansiedad, insomnio; mareo, cefaleas; petequias, HTA, hipotensión; tos, rinitis; náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia



CETUXIMAB

- Cáncer colorrectal
- Tipo: CDR injertado
- Diana: EGFR (receptor del factor crecimiento epidérmico)
- Dosis inicial debe administrarse lentamente 5 mg/min El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos
- **Reacciones adversas**
- Náuseas, vómitos, diarreas, fatiga extrema, falta de apetito, cefalea, hinchazón, tos, prurito, etc.



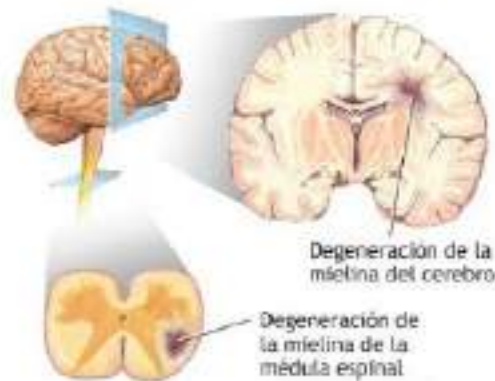
BEVACIZUMAB

- Cáncer colorrectal
- Tipo: CDR injertado
- Diana: VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
- Dosis: 5 mg/kg ó 10 mg/kg una vez cada 2 sem IV durante 90 min. Si se tolera bien la 1ª perfus., la 2ª durante 60 min, si se tolera bien, todas las perfus. siguientes en 30 min
- **Reacciones adversas**
- Náuseas, vómitos, diarreas, HTA, leucopenia, anorexia, piel seca, tos, prurito, etc.



NATALIZUMAB

- Esclerosis múltiple
- Tipo: CDR injertado
- Diana: VLA - 4 (very late antigen 4)
- Dosis: 300 mg 1 vez/4 sem en perfus. IV durante aprox. 1 h
- **Reacciones adversas**
- Cefalea, mareos; vómitos, náuseas; artralgia; infección del tracto urinario, nasofaringitis; temblores, fiebre, fatiga; urticaria, hipersensibilidad; anemia, anemia hemolítica.





Prescripción farmacológica en la enfermedad renal

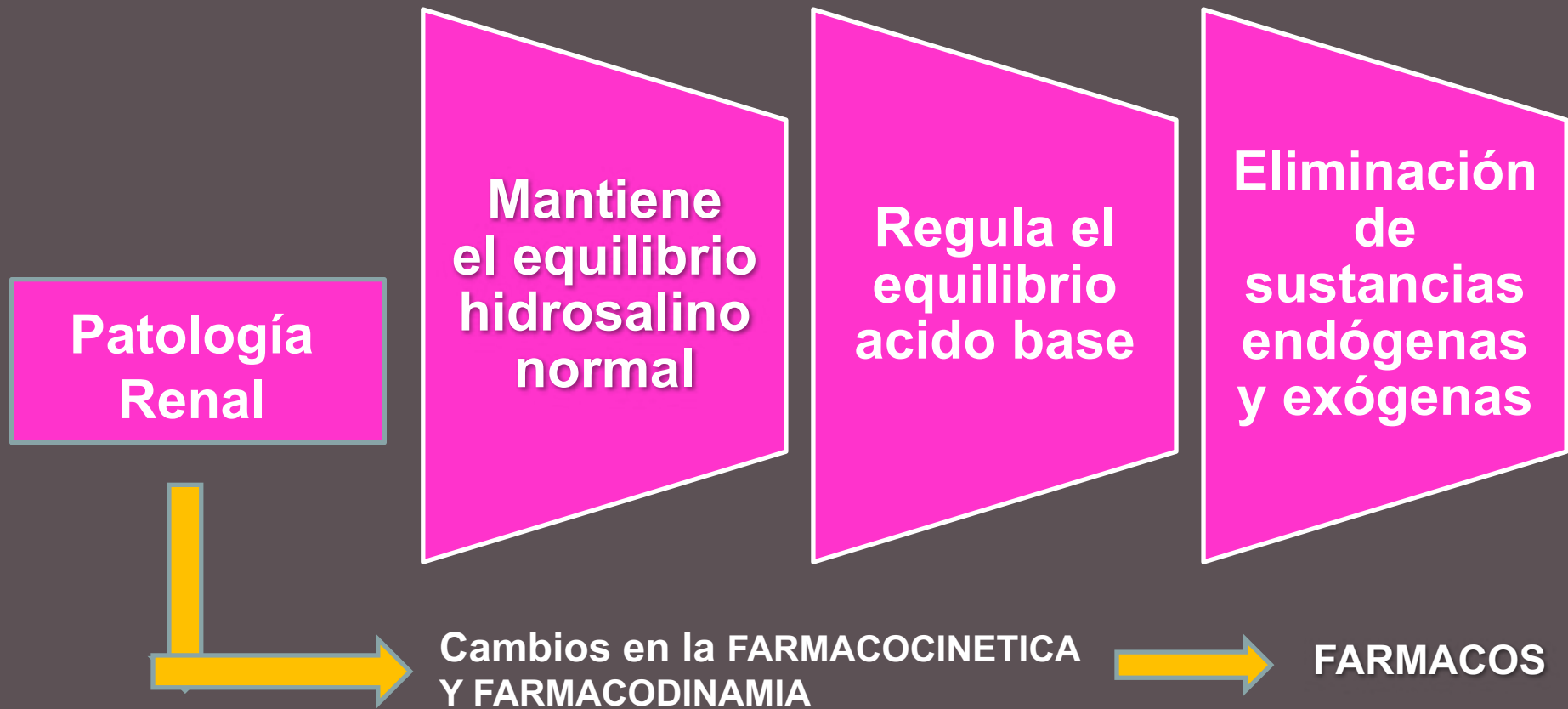
INTRODUCCION

Aproximadamente el 10% de la población adulta española sufre algún grado de enfermedad renal crónica (ERC)

El deterioro de la función renal (FR) puede afectar a la seguridad y a la eficacia de los medicamentos

El ajuste de la dosis en la insuficiencia renal (IR) es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico y de los de eliminación renal

INTRODUCCION



Modalidades Terapéuticas

El régimen terapéutico requiere la integración de las **características del fármaco** con el **grado de IR**

INTRODUCCION

QUE ES ERC

ERC es el deterioro progresivo e irreversible de la función renal, expresado por:

- Un **FG < 60 ml/min/1,73 m²**
- Presencia de **daño renal** de forma persistente durante al menos 3 meses.

Principales causas: **HIPERTENSIÓN Y DIABETES**

El descenso de la función renal se asocia a un mayor **Riesgo Cardiovascular**



FARMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

- El objetivo de todo tratamiento farmacológico es alcanzar un nivel terapéutico *sin efectos adversos*



OBJETIVO

- En la insuficiencia renal (IR), las alteraciones en la farmacocinética aumentan la frecuencia de la aparición de efectos colaterales
- Es necesario, por tanto, conocer los cambios en la farmacocinética y en la sensibilidad a los fármacos para individualizar la terapia en estos pacientes.
- Precisamente el objetivo de este **TEMA** es presentar las consideraciones necesarias para individualizar la terapia en estos pacientes además de los ajustes de dosis a realizar en los fármacos más empleados en la práctica médica.

FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Los efectos adversos que se producen en pacientes con IR son 2 ó 3 veces mayor que en otros pacientes con una función renal normal.

Las causas de que esto suceda son múltiples, lo que se debe:

- 1.- A veces, al error en la posología:*
- 2.- Estimación equivocada a la hora de calcular el filtrado glomerular*
- 3.- Ignorancia de las vías de metabolización y eliminación de los medicamentos utilizados*
- 4.- Desconocimiento de la fisiología de la función renal.*
- 5.- Falta de control en la terapéutica y en sus efectos adversos*
- 6.- Inducción de un mayor deterioro de la función renal producida por los medicamentos con el consiguiente incremento de sus niveles y por ello una mayor toxicidad renal.*

FÁRMACOCINETICA EN INSUFICIENCIA RENAL



En la insuficiencia renal, las alteraciones en la ***farmacocinética*** aumentan la frecuencia de la aparición de ***efectos colaterales***



- Las distintas patologías renales, fundamentalmente la insuficiencia renal, inciden en casi todos los pasos del movimiento de los fármacos por el organismo, conjunto conocido como farmacocinética.
- Los componentes de la farmacocinética que con mayor frecuencia se afectan en insuficiencia renal son :
 - ✱ absorción gastrointestinal
 - ✱ grado de unión a proteínas
 - ✱ volumen de distribución
 - ✱ reabsorción y secreción tubular
 - ✱ metabolismo hepático y renal
 - ✱ sensibilidad de los receptores

Factores farmacocinéticos antes de comenzar cualquier terapia en IR

- **Pauta prescrita** (valorar dosis, intervalo y vía de administración)
 - Errores médicos y/o de enfermería.
 - Grado de seguimiento del tratamiento.
- **Valoración de los efectos indeseables.**
- Por ello se deben utilizar solo los fármacos imprescindibles y realizar un estrecho seguimiento para valorar los efectos buscados y los indeseables provocados por su administración

Efectos de la uremia en la disposición del fármaco

- Disminuye la absorción digestiva de los fármacos.
 - En general, la absorción gastrointestinal está disminuida en la uremia. En primer lugar, porque estos pacientes presentan con frecuencia náuseas, vómitos y gastroparesia (retraso del vaciado gástrico)

Uremia: trastorno renal que impide la eliminación correcta de urea y creatinina del organismo. Los desechos de la orina se acumulan en sangre produciendo otras patologías.

Aparece en ERC.

Efectos de la uremia en la disposición del fármacos

- Disminuye la absorción digestiva de los fármacos.
 - Cuando se acumula urea en el plasma, también aumenta su concentración en la saliva. Los compuestos de amoniaco, en presencia de ureasa gástrica y tampones del ácido gástrico, aumentan el pH gástrico. El amoniaco se absorbe y se convierte de nuevo en urea por el hígado. Este ciclo urea-amoniaco provoca una alcalinización gástrica que disminuye la absorción de los fármacos que se absorben mejor en medio ácido. (Sales de hierro, ácido fólico, cloxacilina)

Efectos de la uremia en la disposición del fármaco

- Disminuye la absorción digestiva de los fármacos.
 - Los quelantes de fósforo, que se ingieren en gran cantidad en la ERC (porque no pueden eliminar el fosfato que entra en sangre FR CV), forman complejos no absorbibles que reducen la biodisponibilidad de ciertos fármacos. (Antibióticos y digoxina).

Efectos de la uremia en la disposición del fármaco.

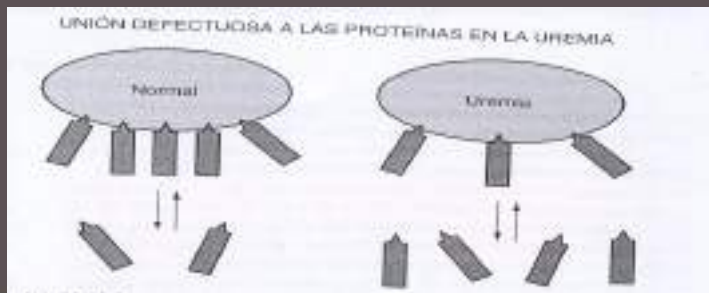
- Disminuye la absorción digestiva de los fármacos.
 - La gastroparesia (afectación del movimiento espontáneo normal de los músculos del estómago) que suelen presentar los pacientes diabéticos con ERC prolonga el vaciamiento gástrico y retrasa la absorción de los fármacos.

Efectos de la uremia en la disposición del fármaco.

- **La insuficiencia renal altera el volumen de distribución de los fármacos.**
 - **Edema y ascitis**: aumentan el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles y unidos a proteínas.
 - **Deshidratación y atrofia muscular**: disminuyen el volumen de distribución.
 - La distribución de los fármacos se ve alterada por la eliminación de los líquidos durante la **diálisis**.

Efectos de la uremia en la disposición del fármaco.

- **La insuficiencia renal altera la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.**
 - Los ácidos orgánicos que se acumulan en la uremia se unen a las proteínas reduciendo la unión de muchos fármacos ácidos. (cefalosporinas, ciprofloxacina y vancomicina).
 - En la uremia hay una disminución de la albúmina sérica, (como ocurre en la malnutrición asociada a la insuficiencia renal o en el síndrome nefrótico) y una reducción de la afinidad de esta por los fármacos



Efectos de la uremia en la disposición del fármaco

- **La insuficiencia renal altera la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.**
 - En general, la disminución de la unión a proteínas sólo cobran gran importancia en fármacos con un
 - ✱ porcentaje alto de unión a proteínas mayor del 70%,
 - ✱ con un volumen de distribución bajo
 - ✱ con un índice terapéutico bajo.
 - En estos casos, la concentración total del fármaco en plasma puede ser normal mientras que su fracción libre o activa puede estar aumentada.
 - Son ejemplos de este comportamiento la **fenitoína**, la **prednisona** y el **diazóxido**.

Farmacocinética en la insuficiencia renal ***distribucion***

- La IR altera con frecuencia el volumen de distribución del fármaco. También lo modifican otras situaciones clínicas como edemas y ascitis
- La disminución de la unión a proteínas en la uremia es secundaria a distintos procesos:
 - a.-Disminución de la concentración de albúmina.
 - b.-Reducción de la afinidad de la albúmina por el fármaco

En la IR también es posible una disminución de la capacidad de fijación tisular en lugar de la unión a las proteínas plasmáticas

Una dosis estándar provoca un mayor nivel plasmático y mayor intensidad de efecto en un paciente urémico en comparación con una persona sin IR.

Efectos de la uremia en la disposición del fármaco

- **La uremia altera el metabolismo de los fármacos.**
 - Ralentiza la velocidad de las reacciones de reducción e hidrólisis.
 - Se reduce la oxidación microsómica por reducción hasta en un 50% de isoenzimas CYP450.
 - Se reduce la glucoronoconjugación.
- Con esto se reduce la transformación de los fármacos liposolubles en polares e hidrosolubles

Farmacocinética en la insuficiencia **eliminacion**

- La excreción renal de un fármaco (o sus metabolitos) es una función que incluye 3 procesos:
 - filtración glomerular
 - secreción tubular
 - reabsorción tubular.

Todos ellos se modifican en la IR de manera proporcional a su gravedad. Habitualmente la $t_{1/2}$ del fármaco aumenta lentamente hasta que el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 30 mL/min. De ahí que disminuciones sucesivas en el aclaramiento produzcan aumentos importantes de la $t_{1/2}$

FÁRMACODINAMICA EN INSUFICIENCIA RENAL



Alteraciones de la sensibilidad a fármacos en la insuficiencia renal

- En la uremia se han descrito alteraciones de la sensibilidad a los fármacos.
- Es difícil determinar cuánto dependen estos cambios de variaciones de la **concentración** del fármaco en el sitio de acción y cuánto se debe a cambios reales de **sensibilidad del receptor** o postreceptor.
- Las variaciones en el volumen de distribución y unión a proteínas hacen difícil precisar el primer término.
- **El ejemplo que mejor ilustra estos cambios de sensibilidad es el efecto variable de los sedantes, ansiolíticos, hipnóticos y algunos analgésicos en la insuficiencia renal.**
- Generalmente, producen efectos prolongados y acumulativos del propio fármaco o de sus metabolitos activos.
- **LOS CAMBIOS ÁCIDO-BASE Y DE ALGUNOS ELECTRÓLITOS PUEDEN MODIFICAR LA SENSIBILIDAD A CIERTOS FÁRMACOS**

SENSIBILIDAD TISULAR

- Algunos fármacos modifican su sensibilidad tisular.
- Es más difícil de medir que la farmacocinética.
- Se deben individualizar las dosis.

SENSIBILIDAD TISULAR

- Aumento del riesgo de úlceras gástricas por medicamentos potencialmente ulcerógenos.
- Los opiáceos y sedantes provocan en estos enfermos un sueño más profundo y prolongado (los barbitúricos y las benzodiacepinas).
- Los antihipertensivos producen mayores efectos posturales (hipotensión ortostática), probablemente consecuencia de los cambios en el balance de sodio o de una disfunción del sistema nervioso autónomo.

Dosis inicial y de mantenimiento

- La dosis **inicial** administrada a un paciente con IR es la misma que la de un paciente con función renal normal, a menos que **existan factores hemodinámicos de depleción de volumen**, en cuyo caso se disminuye la dosis de carga al **75 %**.
- La dosis de **mantenimiento** de muchos fármacos debe modificarse en pacientes con IR. Se utilizan 2 métodos: **alargar el intervalo** entre dosis; **disminuir la dosis**. El “método de intervalo” suele ser el de elección, mientras que la “reducción de dosis” se utiliza para fármacos con un margen terapéutico estrecho. En la práctica, sin embargo, es muy común (y recomendable) utilizar una combinación de ambos métodos

PRESCRIPCION Y DOSIFICACION EN INSUFICIENCIA RENAL



PRESCRIPCION

- Solamente se usarán fármacos en pacientes con IR cuando haya una indicación precisa y correcta.
- Se deberán usar solamente aquellas pautas de tratamiento que están estudiadas, procurando usar fármacos cuya dosificación y efectos secundarios se conozcan.
- Se valorará, al seleccionar entre varios fármacos, aquellos que no tienen eliminación renal.
- En casos de usar fármacos que se eliminen por el riñón se ajustará la dosis en función de la tasa de filtración glomerular.
- Se revisarán periódicamente las dosis (si es posible en virtud de los niveles plasmáticos), sobre todo cuando haya hipoalbuminemia y anemias graves.

- Toda administración de fármacos en pacientes con insuficiencia renal exige un cuidadoso control clínico de: los efectos secundarios, la hipersensibilidad y la respuesta del paciente. Estas precauciones se deben extremar en niños y ancianos.
- Se debe intentar prescindir, en la medida de lo posible, los medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos.
- En la insuficiencia renal avanzada es preferible utilizar la vía parenteral a la oral, pues la absorción intestinal en situaciones de azoemia puede verse modificada.
- Evitar en todos los casos los preparados de acción prolongada.

NORMAS PRÁCTICAS PARA LA DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA

- ➔ Historia previa de alergia o toxicidad a fármacos.
- ➔ Uso habitual de medicamentos
- ➔ Ingesta de alcohol u otras drogas.
- ➔ Presencia de edemas, ascitis o deshidratación.
- ➔ Peso/talla.
- ➔ Estigmas de hepatopatía crónica.

¿CUÁNDO AJUSTAR LA DOSIS DE UN FÁRMACO?

- Cuando la excreción del fármaco es principalmente Renal (mas del 50%)
- Con TFG menor de 50 cc/min.
- Cuando el margen terapéutico del fármaco es estrecho: Diferencia entre las dosis terapéutica y tóxica es pequeña

DOSIS INICIAL

- La dosis inicial o de carga es igual que en una TFG normal.
- Si existen factores hemodinámicos IC (depleción, sobrecarga) se disminuye 25%

DOSIS DE MANTENIMIENTO

- Dosis de Mantenimiento:
 - ***Alargar intervalo***
 - ***Disminuir las dosis***
- Se disminuye la dosis en aquellos fármacos con margen terapéutico estrecho.
- En la práctica se utiliza una combinación de los dos métodos

AJUSTE DE DOSIS EN LA IR

 **Cuándo es necesario hacer ajuste posológico?** 

Fármacos de **estrecho
márgen terapéutico**



**Monitorización de
niveles plasmáticos**

**Digoxina
Aminoglucósidos
Fenitoína
Vancomicina**

Afectación renal importante
($ClCr < 50$ ml/min) y **eliminación
renal** del fármaco (>50 %)



**Conocer la Filtración
Glomerular**

**ACLARAMIENTO
CREATININA**

Ajuste de la dosis en la Insuficiencia Renal

- Es necesario realizar ajuste de la dosis cuando:
 - a.-estrecho margen terapéutico
 - b.-afectación renal importante
- 1.- Creatinina plasmática o creatinemia (normal = 0.8 mg/mL).
- 2.- Aclaramiento de creatinina (normal = 120-170 mL/minuto). Por debajo de esas cifras nos encontraremos ante una insuficiencia renal; así
 - -El aclaramiento de creatinina < 70 mL/minuto = insuficiencia renal **ligera**.
 - -El aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto = insuficiencia renal **moderada**.
 - -El aclaramiento de creatinina < 15 mL/minuto = insuficiencia renal **grave**.

CÁLCULO DE LA FUNCIÓN RENAL

- Conocer FG antes de dosificar una droga.
- El aclaramiento de creatinina sirve para determinar la capacidad de filtración de los riñones
- El ideal es el aclaramiento de creatinina pero debe recogerse en orina de 24 horas (mide la concentración de **creatinina**, tanto en sangre como en la **orina de 24 horas**, para calcular la cantidad de **creatinina** que se ha eliminado de la circulación al pasar por el riñón hacia la **orina**)
- Existen métodos más simples como la fórmula de Cockcroft y Gault. Cl cr (ml/min)

$$\text{Aclaramiento de creatinina (Cr)} = \frac{140 \cdot \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Cr sérica (mg/dl)}} \times [0,85 \text{ si es mujer}]$$

FÓRMULAS DERIVADAS DE LA CREATININA

MDRD-7, fórmula de Levey

Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²)

$$170 \times \text{Cr (mg/dl)}^{-0,999} \times \text{edad (años)}^{-0,176} \times (0.762 \text{ si mujer y/o } 1,180 \text{ afroamericano}) \times \text{BUN (mg/dl)}^{-0,170} \times \text{Alb (g/dl)}^{0,318}$$

MDRD abreviada

Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²)

$$186 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer y/o } 1,210 \text{ afroamericano})$$

BUN= nitrógeno ureico. Urea= BUN x 2,14

La más utilizada es la fórmula de Cockcroft y Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (Cr)} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Cr sérica (mg/dL)}} \times [0,85 \text{ si es mujer}]$$

MDRD-4

$$\text{FG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$$

Cockcroft-Gault

$$\text{FG (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})]}{(72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl})}$$

- La creatinina sérica no ha de ser la única pauta para valorar la función renal.
- Pacientes con creatinina sérica normal pueden tener factores de riesgo asociados para padecer nefrotoxicidad:
 - **pacientes ancianos**
 - **hepatópata**
 - **nefropatías con función renal normal**
 - **situaciones de deshidratación “subclínica”**
 - **(por ej., pacientes tratados con diuréticos).**
 -
- En estos casos, y a pesar de que los valores de la creatinina sérica sean normales, resulta práctico utilizar los métodos de dosificación asumiendo aclaramientos de creatinina del 50 % o inferiores.

Limitaciones de las Fórmulas

- Individuos que siguen **dietas especiales** (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).
- Individuos con **alteraciones importantes en la masa muscular** (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis).
- Individuos con un **índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m²**.
- Presencia de **hepatopatía grave**, edema generalizado o ascitis.
- **Embarazo..**

Cambio farmacodinámicos en la IR



- ↑ Efecto de Anticoagulantes.
- ↑ Riesgo de Hiperpotasemia con Diuréticos Ahorradores de Potasio.
- ↑ Riesgo de Hipoglucemia con Sulfonilureas.
- ↑ Efectos anticolinérgicos de Clorpromazina.
- ↑ Efectos depresores de Opiáceos y Sedantes.
- ↑ Sensibilidad a Fármacos Nefrotóxicos.

Eliminación renal	Eliminación por metabolismo	Eliminación renal/metabolismo	Otras vías de eliminación (biliar, etc.)
Betalactámicos	Macrólidos	Linezolid	Tetraciclinas
Aminoglucósidos	Lincosaminas	Ciprofloxacino	Glicinciclinas
Glucopéptidos	Aminofenicoles	Moxifloxacino	Anfotericina B
Levofloxacino	Macrólidos	Sulfamidas	
Daptomicina	Nitroimidazoles		
Polipéptidos	Rifamicinas		
Etambutol	Isoniazida		
Antiherpéticos	Pirazinamida		
Antigripales	Azoles		
Inhibidores de la transcriptasa análogos	Equinocandinas		
	Terbinafina		
	Inhibidores de la proteasa		
	Inhibidores de la transcriptasa no análogos		

RECOMENDACIONES

- Determinar si es necesario modificar la dosis de un medicamento: si la disminución del filtrado glomerular no es considerable (> 50 ml/min) no será necesaria. Son excepciones a esta regla fármacos como los aminoglucósidos, muy tóxicos y con metabolización renal pura.
- Descartar fármacos que no pueden acceder al sitio de acción, como los antisépticos urinarios, que actúan alcanzando concentraciones efectivas en orina, lo cual no es posible en insuficiencia renal

RECOMENDACIONES

- Conocer si la insuficiencia renal impide el efecto del medicamento: los diuréticos osmóticos y los tiacídicos son poco efectivos en esta situación
- Saber si el medicamento será efectivo. En ocasiones, el efecto del medicamento depende de alguna transformación metabólica alterada en la insuficiencia renal.
- Valorar correctamente las concentraciones del fármaco en plasma. La fenitoína tiene aumentada la fracción libre de proteínas en plasma, por lo que para un mismo efecto es necesaria la mitad de concentración

RECOMENDACIONES

Observar la respuesta del paciente al fármaco, diferenciando los efectos adversos de la sintomatología propia de la uremia

Vigilar las interacciones de medicamentos; potenciación o disminución de sus efectos, efectos terapéuticos e indeseables, como la interacción entre la **ERITROMICINA Y LA CICLOSPORINA**

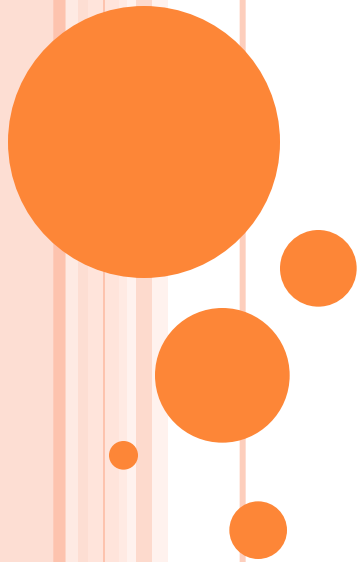
Toxicidad o sobrecarga por algún componente del medicamento o excipiente, por ejemplo el **NA DE LA PENICILINA O TICARCILINA**

RECOMENDACIONES

Vigilar la aparición de efectos adversos de difícil diagnóstico o lejanos, como la interferencia de los quelantes del fósforo con una función digestiva adecuada, que puede coadyuvar a la desnutrición del insuficiente renal

Potenciación de efectos adversos por la insuficiencia renal. Riesgo de hiperpotasemia con diuréticos distales con creatinina plasmática superior a 2 mg/dl

USOS DE MEDICAMENTOS EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

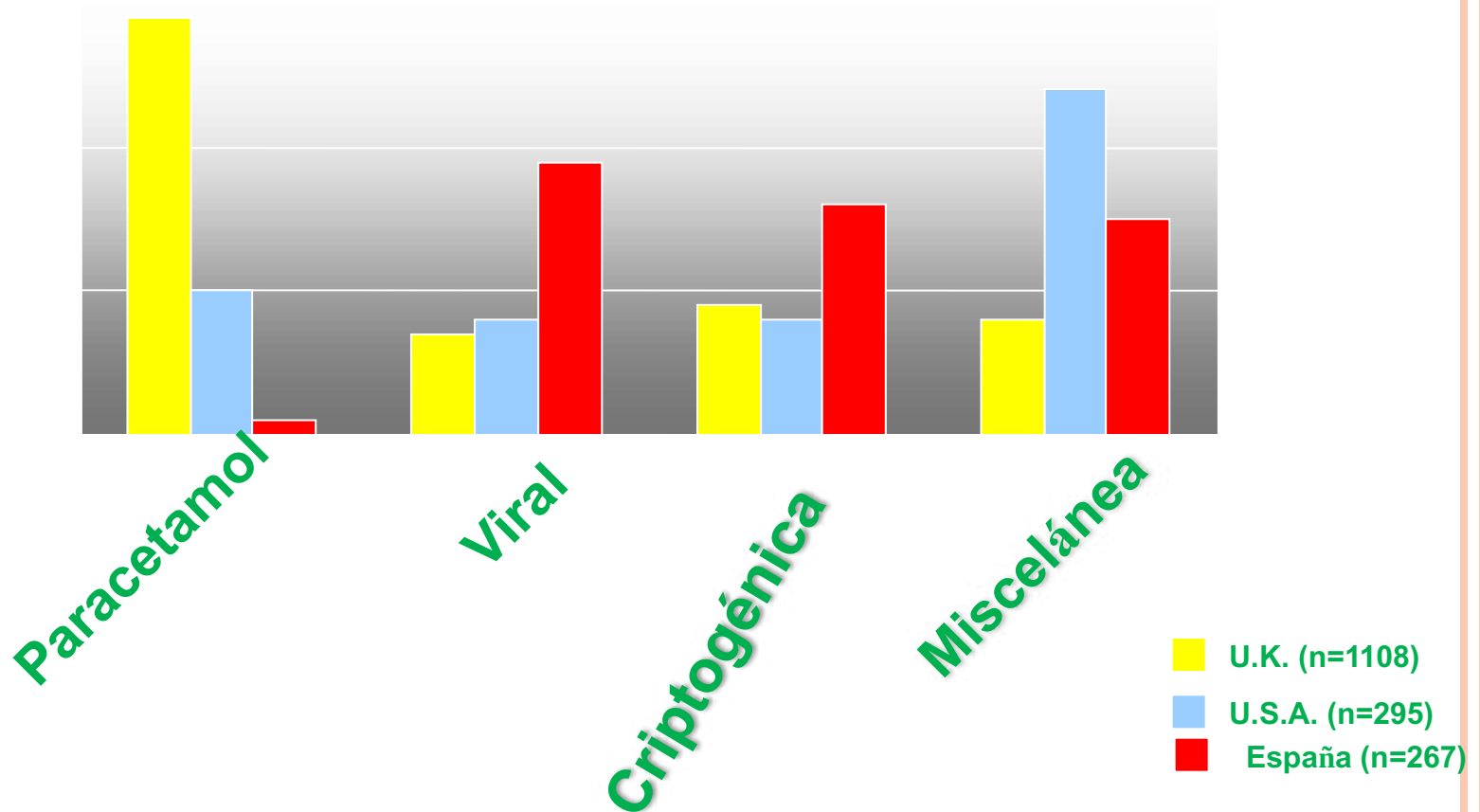


DEFINICIÓN

Síndrome clínico causado por la destrucción repentina y masiva de hepatocitos o por elementos lesivos, que inhiben la capacidad funcional de dichas células y que tiene como consecuencia el severo deterioro de la función hepatocelular



CAUSAS DE IHAG EN USA, UK Y ESPAÑA



IHAG (insuf Hepática aguda grave) es un síndrome infrecuente derivado del fallo grave de la función hepatocelular que puede obligar a la práctica de un trasplante hepático urgente

Criptogénica: aquellas cirrosis en las que no se puede identificar una etiología específica.

Enfermedad inflamatoria crónica del hígado que puede acabar en cirrosis hepática y cáncer de hígado. alrededor del 30% de estos pacientes pueden tener como causa la infección oculta por los virus B o C de la hepatitis, o la ductopenia idiopática leve (disminución en un porcentaje de conductos biliares intrahepáticos).

- Los tipos de enfermedad hepática son diferentes.
- Difieren en el efecto del metabolismo de los fármacos

Fisiopatología

- Varía el efecto metabolizador

Gravedad de la Enfermedad

- La influencia de las enfermedades hepáticas sobre la farmacocinética es compleja.

Insuficiencia Hepática



INTRODUCCION

- El hígado es una glándula del organismo que interviene en la farmacocinética y farmacodinámica de la mayor parte de los fármacos. Desde el punto de vista farmacológico el hígado es, junto al sistema excretor renal, el órgano de mayor importancia.
- El hígado ocupa un lugar estratégico en el organismo. Se encuentra interpuesto entre el tubo digestivo y la circulación general, y recibe del 20 al 25% del gasto cardíaco (aproximadamente 1.500 ml/min/70 Kg de peso corporal, unos 100 ml/100 g/ min) a través de la vena porta y la arteria hepática

Gasto Cardíaco (GC) volumen de sangre eyectado desde el corazón cada minuto aproximadamente de 5 a 6 litros de sangre por minuto cuando una persona está descansando.



Ascitis: acumulación de líquido en la cavidad abdominal y es una complicación muy frecuente en los pacientes con **cirrosis hepática**

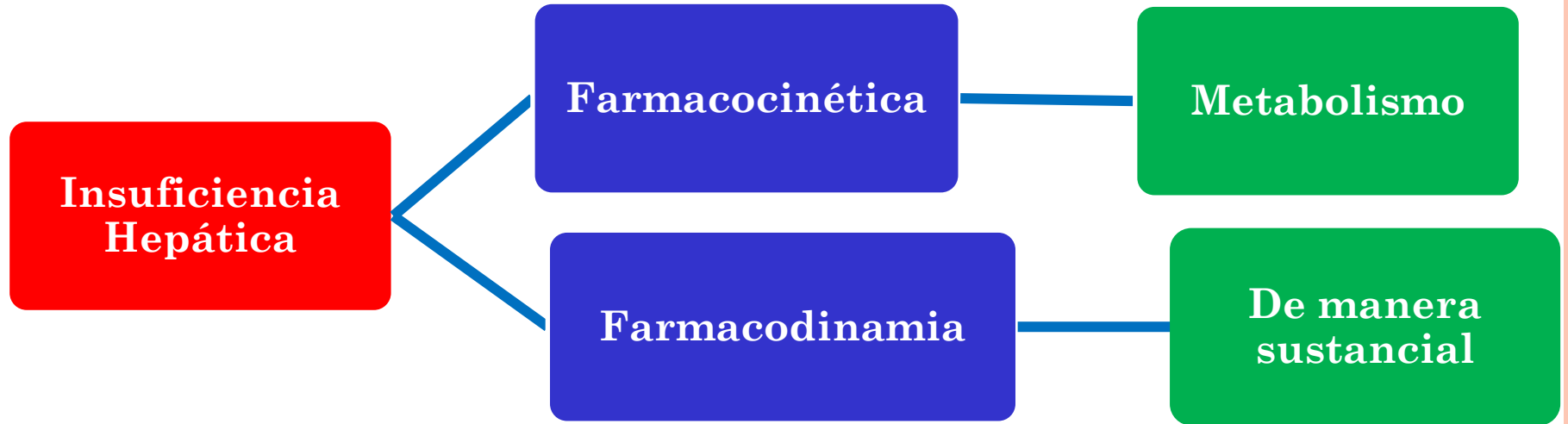
Encefalopatía hepática: La pérdida de la función cerebral ocurre cuando el hígado ya no es capaz de eliminar las toxinas de la sangre.

Bilirrubina se encuentra en la bilis, un líquido segregado por el hígado que ayuda a digerir los alimentos. Cuando el hígado funciona normalmente, elimina la mayoría de la bilirrubina del cuerpo. Si el hígado está dañado, la bilirrubina puede salirse del hígado y pasar a la sangre → ictericia

La **albúmina** es una proteína producida por el hígado. La albúmina ingresa al torrente sanguíneo y ayuda a mantener el líquido sin que se filtre de los vasos sanguíneos a otros tejidos. También transporta varias hormonas, vitaminas y enzimas y fármacos por el cuerpo.

El **tiempo de protrombina**, a veces denominado prueba de tiempo de protrombina, es una prueba para evaluar la coagulación de la sangre. La protrombina es una proteína producida por el hígado. Es uno de los muchos factores en la sangre que la ayudan a coagular adecuadamente.





Impacto de la Enf. Hepática

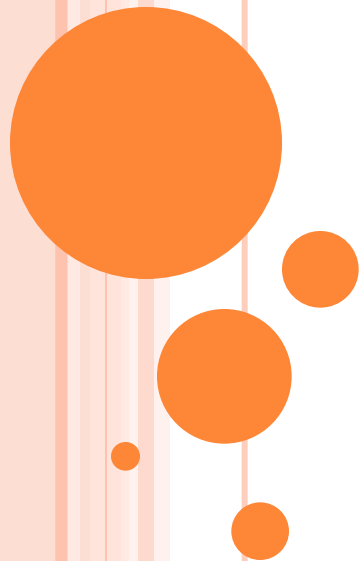
Enfermedad	Flujo sanguíneo	Masa hepatocelular	Actividad microsomal	Albúmina	Bilirrubina
Cirrosis					
Moderada	↓	N ó ↑	N	N ó ↑	N ó ↑
Grave	↓↓	↓	↓	↓	↑
Hepatitis					
Vírica	N ó ↑	N ó ↓	↓	N ó ↓	N ó ↑
Alcohólica	↑	↑, N ó ↓	↓	N ó ↓	↑↑
Tabla 27.7: <i>Impacto de la enfermedad hepática en los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos.</i>					

La **cirrosis** es una etapa tardía de la cicatrización (fibrosis) del hígado producto de muchas formas de enfermedades hepáticas, como la hepatitis y el alcoholismo crónico.

Cada vez que el hígado sufre una lesión, ya sea por enfermedad, consumo excesivo de alcohol u otra causa, intenta repararse a sí mismo. En el proceso, se forma un tejido de cicatrización. A medida que la cirrosis avanza, se forman cada vez más tejidos de cicatrización, y hacen que el hígado funcione con dificultad (cirrosis descompensada). La cirrosis avanzada es potencialmente mortal.

La **hepatitis** es una inflamación del hígado que puede causar una serie de problemas de salud y puede ser mortal. Las cinco cepas principales del virus de la hepatitis son las de los tipos A, B, C, D, y E.

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA



EL HÍGADO Y LA FARMACOCINÉTICA

- Los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos son variados y algunos dependen :
 - de la función hepática
 - de las características del fármaco.
 - de la forma de administración del fármaco
 - el efecto de primer paso hepático
 - la inducción enzimática.
- Además, intervienen otros factores como la distribución por el organismo y la posible alteración del órgano diana.



ABSORCIÓN

- En general, la cantidad de fármaco que se absorbe no se ve afectada en los pacientes con cirrosis, aunque el grado de absorción de los fármacos que se administran por vía oral puede disminuir a causa de una motilidad intestinal alterada o un retraso del vaciamiento gástrico

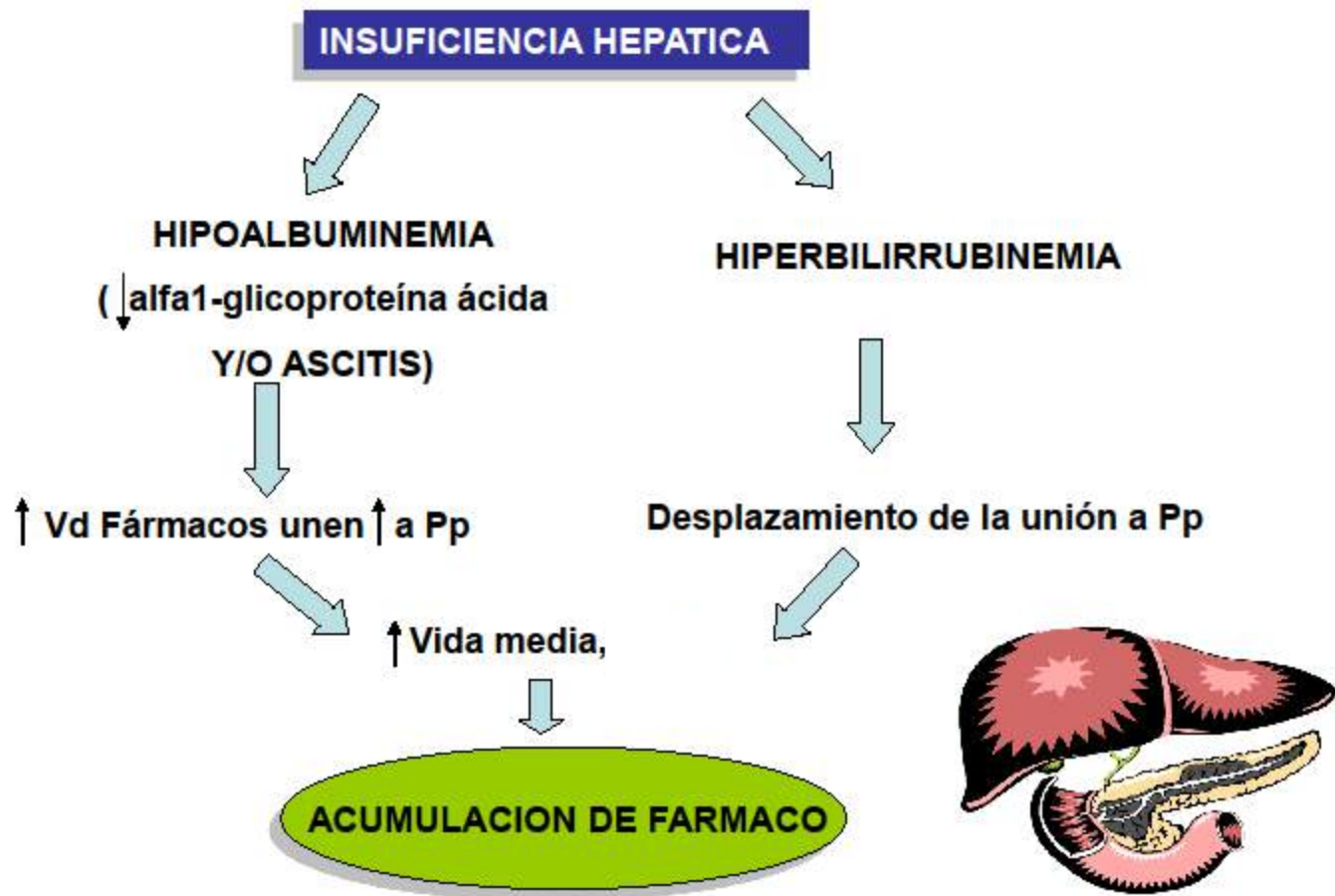


DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS POR EL ORGANISMO

- La enfermedad hepática puede alterar la distribución del fármaco por
 - a) DISMINUCIÓN DE LA CANTIDAD DE ALBUMINA CIRCULANTE
 - b) PUEDE PRODUCIR CAMBIOS EN LA MOLÉCULA DE ALBUMINA
 - c) ACUMULACIÓN DE BILIRRUBINA Y LOS ÁCIDOS BILIARES, QUE DESPLAZAN A LOS MEDICAMENTOS DE LA UNIÓN A LA ALBUMINA
- En segundo lugar, la existencia de ASCITIS Y EDEMAS también interfiere en la distribución, ya que aumenta el volumen de distribución de las sustancias hidrosolubles.
- Por consiguiente, por un lado se producirá una disminución de la concentración plasmática del fármaco y, por otro lado, un aumento de su semivida de eliminación

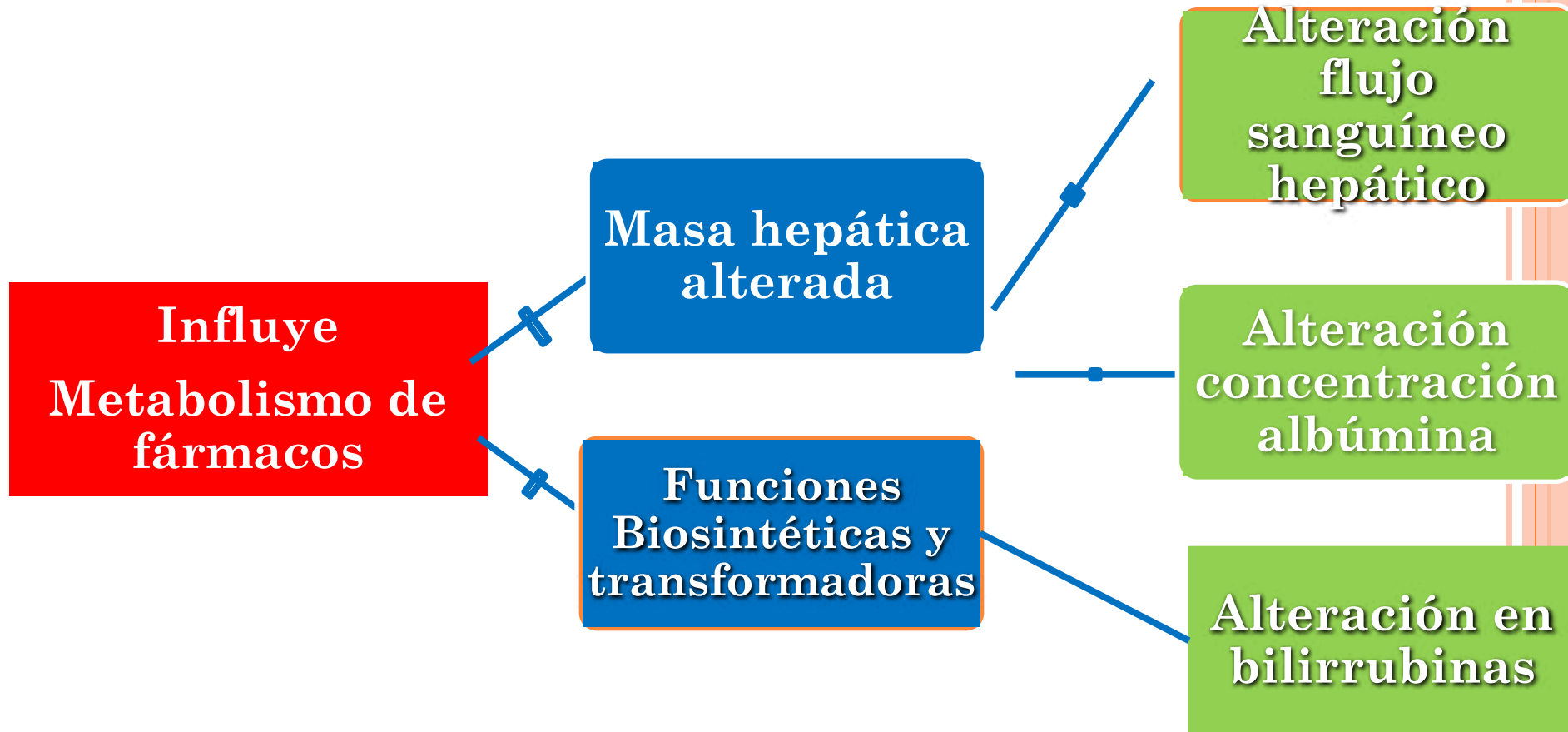
Como consecuencia, en los pacientes con cirrosis y ascitis se debe aumentar la dosis de carga de los fármacos hidrofílicos cuando se requiera una acción rápida (por ejemplo, los antibióticos beta lactámicos o digoxina) y dosificarse de acuerdo con el peso corporal.

Distribución

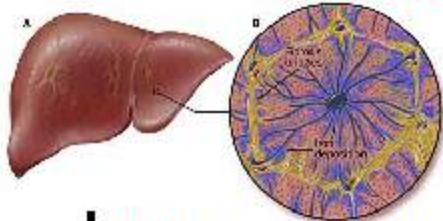


ALTERACIÓN DEL METABOLISMO FARMACOLÓGICO

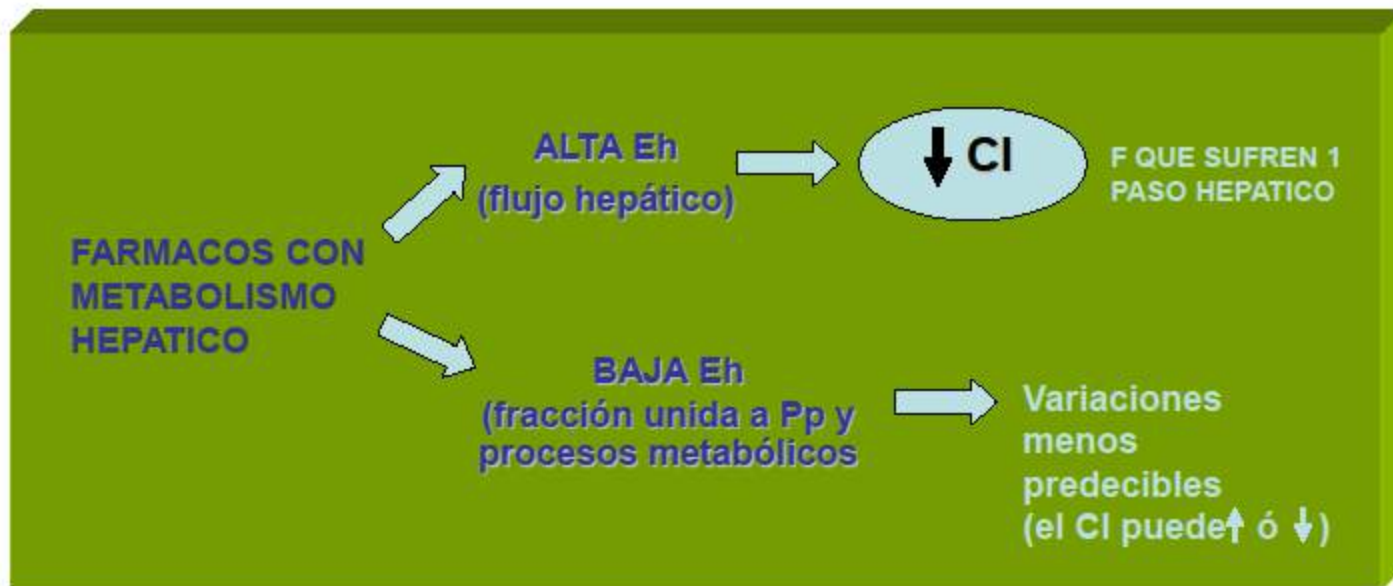
- El metabolismo hepático representa la vía principal de eliminación de muchos fármacos pero las reservas hepáticas parecen ser elevadas y la hepatopatía ha de ser grave para que se produzcan modificaciones importantes en el metabolismo de los fármacos.
- Las pruebas habituales de función hepática no reflejan de manera suficiente la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos y ante un paciente concreto no es posible predecir el grado de alteración de la metabolización de un determinado fármaco.



Metabolismo hepático



↓ **NUMERO DE HEPATOCITOS** → ↓ **CAPACIDAD METABOLIZADORA**
Especialmente en cit 450



Cl: aclaramiento

Eh: tasa de extracción hepática



EL HÍGADO Y LA FARMACOCINÉTICA

- **ACLARAMIENTO** es la capacidad de un órgano para eliminar un fármaco, expresada como el volumen de plasma que ese órgano es capaz de limpiar por unidad de tiempo.
- **TASA DE EXCRECIÓN HEPÁTICA** es una medida de la eficiencia del hígado al retirar un fármaco de la circulación sanguínea



QUÉ ES EL ACLARAMIENTO HEPÁTICO (CLH)

- Se define como el volumen de sangre del cual el fármaco es eliminado completamente por el hígado en unidad de tiempo. Así pues es una función del flujo de sangre hepático (QH) y de la tasa de extracción hepática del fármaco (EH).

$$CLH = QH \times EH$$

Los fármacos pueden ser clasificados en tres grupos:

- a) de alta tasa de extracción hepática,
- b) de baja tasa de extracción hepática, y
- c) de tasa de extracción hepática intermedia

- La tasa de extracción hepática va de **0 a 1**

un valor de **0** indicaría que el hígado no elimina el fármaco

un valor de **1** que elimina todo el fármaco

- Alta tasa de extracción hepática ($EH > 0,6$) . Son fármacos con alto efecto de primer paso por lo que la biodisponibilidad oral es baja



ALTA TASA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA (EH > 0,6)

- Son fármacos con alto efecto de primer paso por lo que la biodisponibilidad oral es baja
- Al tener una alta EH, CLH es similar a QH, lo que significa que el aclaramiento dependerá del flujo de sangre hepático, estando éste disminuido en pacientes con cirrosis
- A parte, en estos pacientes se crean desviaciones colaterales (portosistémicas), lo que hace que el fármaco no esté expuesto a los hepatocitos y disminuya el efecto de primer paso.



BAJA TASA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA ($EH < 0,3$)

- Estos fármacos no tienen un gran efecto de primer paso y el aclaramiento hepático está influenciado por la unión a proteínas plasmáticas y el ACLARAMIENTO INTRÍNSECO hepático. En pacientes cirróticos hay una baja concentración de albúmina, lo que hace que aumente mucho la concentración de fármacos con alta unión a ésta
- Para evitar toxicidad por sobredosificación se debería determinar la concentración libre para ajustar la pauta posológica (ejemplos de ello son la fenitoína y el valproato)

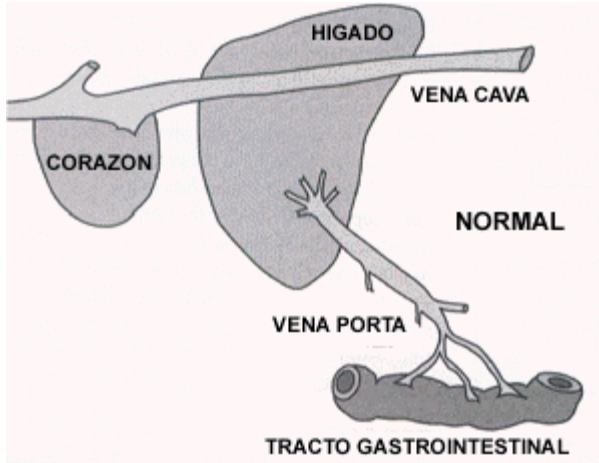
Aclarimiento intrínseco (Cl_{int}): El aclarimiento intrínseco es la capacidad que tiene un órgano para depurar un F en una situación donde no haya ningún tipo de restricción en lo que concierne al flujo y a la unión a proteínas.

TASA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA INTERMEDIA ($0,3 < EH < 0,6$)

- La biodisponibilidad de estos fármacos suele ser superior del 40% por lo que la existencia de desviaciones portosistémicas es menos importante.
- El aclaramiento está influido por la capacidad metabólica del hígado y por el flujo sanguíneo.

biodisponibilidad grado y la velocidad con que una forma activa (el fármaco o uno de sus metabolitos) accede a la circulación, y alcanza de esta manera su lugar de acción.

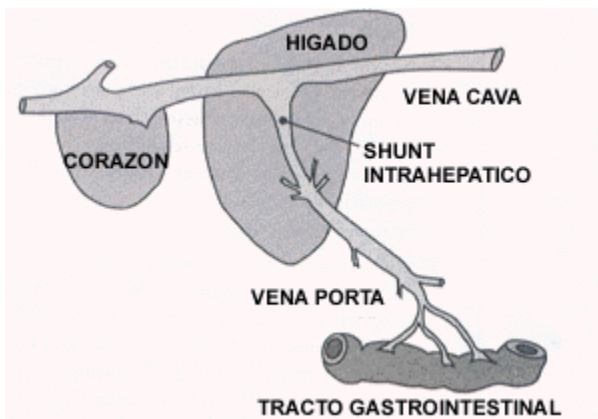
Representacion esquematica de la vena porta hepatica, del tracto gastrintestinal, y de la circulacion sistematica (de la vena cava) mostrando la anatomia normal.



shunt porto-sistémico venoso intrahepático:

comunicación entre la circulación portal y la circulación sistémica. Son un grupo de anomalías vasculares que consisten en la desviación del flujo sanguíneo de origen esplénico directamente a la circulación sistémica (desviación desde la vena porta).

Arquitectura del Shunt Intrahepatico



Aumenta las sustancias tóxicas circulantes y favorece el desarrollo de encefalopatía hepática.



EVALUACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA

- No se dispone de ninguna prueba única generalizada que permita ajustar la dosis, de manera segura, en los casos de insuficiencia hepática
- No hay ninguna correlación entre las pruebas de rutina que evalúan la función hepática y la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos
- La clasificación de Child-Pugh es la escala más utilizada para evaluar el grado de deterioro hepático para los fármacos que se metabolizan en el hígado:
 - a) grado A (5-6 ptos) no es necesario modificar la dosis inicial
 - b) grado B (7-9 ptos) se debe reducir la dosis inicial en un 10%- 40%
 - c) grado C (>9 ptos) la reducción debe ser superior al 50%



Tabla 1. Cálculo de la puntuación índice Child-Pugh

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina (total)	< 34 (< 2)	34-50 (2-3)	> 50 (> 3)	μmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8	g/l
INR/Tiempo de protrombina	< 1,7 (> 50)	1,71-2,20 (30-50)	> 2,2 (< 30)	Sin unidades (%)
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicamentos	Refractaria	Sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicamentos)	Grado III-IV (o refractaria)	Sin unidad



EVALUACIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA

- Otra manera de predecir el comportamiento cinético de los fármacos y evitar las toxicidades dependientes de la dosis en pacientes con enfermedades hepáticas es clasificar los fármacos según su tasa de EXTRACCIÓN HEPÁTICA que es una medida de la eficacia del hígado para eliminar un fármaco de la circulación sanguínea y se define con valores de 0 a 1 (un valor de 0 significa que el hígado no elimina el fármaco y un valor de 1 significa que elimina todo lo que entra
- Cuanto mas ALTA SEA LA TASA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA, MAS DEPENDERÁ DEL FLUJO SANGUÍNEO, ya que cuanto mas sangre llegue al hígado, mas se eliminara el fármaco. En cambio, en el caso de una tasa de extracción baja, lo que mas influye es la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, ya que solo se elimina la fracción libre, de modo que cuanto mas fármaco libre, mas se eliminara



FÁRMACOS CON EXTRACCIÓN HEPÁTICA ALTA

- Estos fármacos presentan una extracción alta ($\geq 60\%$) durante el primer paso por el hígado y por ello tienen una biodisponibilidad del 40% o menos. En los pacientes con enfermedad hepática, las dosis orales habituales de los fármacos con un alto efecto de primer paso pueden producir acciones tóxicas importantes. Por eso hay que reducir la dosis inicial y de mantenimiento de los fármacos con una extracción hepática alta que se administran por vía oral.
- Sin embargo, el grado de esta reducción no se puede predecir de manera precisa, ya que en un paciente determinado NO SE CONOCE CON EXACTITUD:
 - EL GRADO DE CIRCULACIÓN COLATERAL PORTOSISTÉMICA
 - NI EL FLUJO SANGUÍNEO HEPÁTICO.
- POR OTRA PARTE, SE PUEDE ADMINISTRAR UNA DOSI**S** INICIAL NORMAL DE LOS FÁRMACOS CON EXTRACCIÓN HEPÁTICA ALTA QUE SE ADMINISTRAN POR VÍA ENDOVENOSA Y LA DOSI**S** DE MANTENIMIENTO SE DEBERÁ REDUCIR TENIENDO EN CUENTA SU DEPURACIÓN HEPÁTICA



FÁRMACOS CON EXTRACCIÓN HEPÁTICA BAJA

- Los fármacos con depuración hepática baja no suelen estar sujetos a eliminaciones importantes durante el primer paso por el hígado ($\leq 30\%$). Estos fármacos tienen una biodisponibilidad del 70% o más
- La biodisponibilidad de los fármacos con extracción hepática baja se ve afectada también por el grado de unión de los fármacos a albumina.



FÁRMACOS CON EXTRACCIÓN HEPÁTICA BAJA Y FIJACIÓN A LA ALBÚMINA BAJA

- La dosis de mantenimiento de estos fármacos se debe reducir, mientras que el tratamiento se puede iniciar con una dosis normal.
- Al igual que para los fármacos con extracción hepática alta, es imposible predecir de forma precisa en cuanto se debe reducir la dosis de estos fármacos.
- Los estudios que han determinado el contenido de proteínas o la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos (CYP y reacciones de conjugación) en hígados de pacientes cirróticos han demostrado una disminución de la actividad de estas enzimas y del contenido de proteínas proporcional al aumento de la gravedad de la enfermedad, como se expresa con la puntuación de la clasificación de Child-Pugh, pero con una gran variabilidad.



Taula 2. Recomendaciones generales para dosificar fármacos en pacientes con insuficiencia hepática (basado en Huet¹⁴, Krähenbühl¹⁵ y Delcò)

Classificació	Grado de extracció hepàtica	Biodisponibilitat	% de unió a proteïnes	Recomendacions de ajust de dosi
1	Alto (> 60%)	< 40%	Cualquiera	Reducció de dosi
2	Intermedio {30-60%}	40-70%	Cualquiera	Dosis inicial: elegir rango bajo-normal. Reajuste de la dosi de mantenimiento según ICP: ICP* A: 50% ICP B: 25% ICP C: monitorage
3	Bajo (< 30%)	> 70%	> 90% < 90%	Monitorage Reajuste de la dosi de mantenimiento según ICP: ICP A: 50% ICP B: 25% ICP C: monitorage
4	Desconocido			

ICP: Índice de Child Pugh.

Cambios farmacodinámicos en la enfermedad hepática



FACTORES

- **HIPOPROTEINEMIA.** La hipoalbuminemia que se da en la enfermedad hepática grave se asocia con una disminución de la unión a las proteínas y una mayor toxicidad de algunos fármacos que se unen fuertemente a las proteínas, como la fenitoína y la prednisolona.
- **DISMINUCIÓN DE LA COAGULACIÓN.** La disminución en la síntesis hepática de los factores de coagulación, que se traduce en un aumento del tiempo de protrombina, aumenta la sensibilidad a los anticoagulantes orales, como la warfarina o la fenindiona.
- **ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.** En las hepatopatías graves, muchos fármacos pueden además alterar la función cerebral y precipitar una encefalopatía hepática. Entre éstos se encuentran todos los sedantes, los analgésicos opioideos, los diuréticos que producen hipopotasemia y los fármacos causantes de estreñimiento.



FACTORES

- **SOBRECARGA HÍDRICA.** El edema y la ascitis en la hepatopatía crónica se pueden exacerbar por los fármacos que produzcan retención hídrica como, por ejemplo, los AINE, los corticoides y la carbenoxolona.
- **FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS.** La hepatotoxicidad puede ser dependiente de la dosis o impredecible (idiosincrásica). Los fármacos que producen una toxicidad dependiente de la dosis pueden hacerlo a dosis inferiores a las que lo harían en pacientes con función hepática normal y algunos fármacos que dan lugar a reacciones de tipo idiosincrático, las inducen con mayor frecuencia en caso de existir hepatopatía. Estos fármacos deberían evitarse o ser utilizados con mucha precaución.



Ajuste de dosis en la enfermedad hepática

El problema fundamental:

no hay una prueba de laboratorio o prueba funcional que sea claramente útil para guiar en el ajuste de dosis en la insuficiencia hepática.



De forma general...

- ✓ Fármacos con alta tasa E_h
(fenómeno de primer paso importante)
- ✓ Fármacos altamente unidos a P_p



Riesgo de alteración farmacocinética
**NECESIDAD DE MODIFICAR
DOSIS**

Fármacos ↓ E_h y ↓ unión P_p el impacto de la disfunción hepática es mucho menos predecible.



No hay un método
cuantitativo específico



Recomendaciones serán
necesariamente poco precisas



Los fármacos con fenómeno de primer paso importante y los
fármacos
con baja extracción hepática y muy unidos a proteínas



Más riesgo de alteración
farmacocinética



Probable la necesidad de
modificar la dosis



FÁRMACO	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
AAS	Evitar en caso severos
Alfametildopa	Evitar en cirrosis activa
Amikacina	----
Amiodarona	Reducir dosis
Amitriptilina	Monitorizar niveles
Carbamacepina	Monitorizar niveles
Cefotaxina	Reducir dosis casos severo
Cloranfenicol	Evitar
Diazepan	Reducir dosis 50%
Heparina	Monitorizar tiempo
Ibuprofeno	Evitar en caso severo
Metronidazol	Reducir dosis
Naproxeno	Reducir dosis
Vancomicina	Reducir dosis, monitorizar niveles
Rifampicina	Reducir dosis



FÁRMACO	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
AINE	Evitar en caso grave
Albendazol	Reducir dosis
Amox. – Clavulónico	Reducir dosis. Evitar grave
Opioides	Reducir dosis
Anticoagulantes orales	Evitar caso grave
Estatinas	Evitar en caso grave
Valproato	Evitar
Anticonceptivos orales	Evitar hepatopatía activa
Andrógenos	Evitar

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS. INSUFICIENCIA HEPÁTICA ESTATINAS Y ALTERACIONES HEPÁTICAS

Todas las estatinas producen hipertransaminemia, con una elevación media del 10% de ALT/GPT y un 5% de AST/GOT. Aun así es probable que la mayoría de las elevaciones de transaminasas durante el tratamiento con estatinas no se deban al mismo.

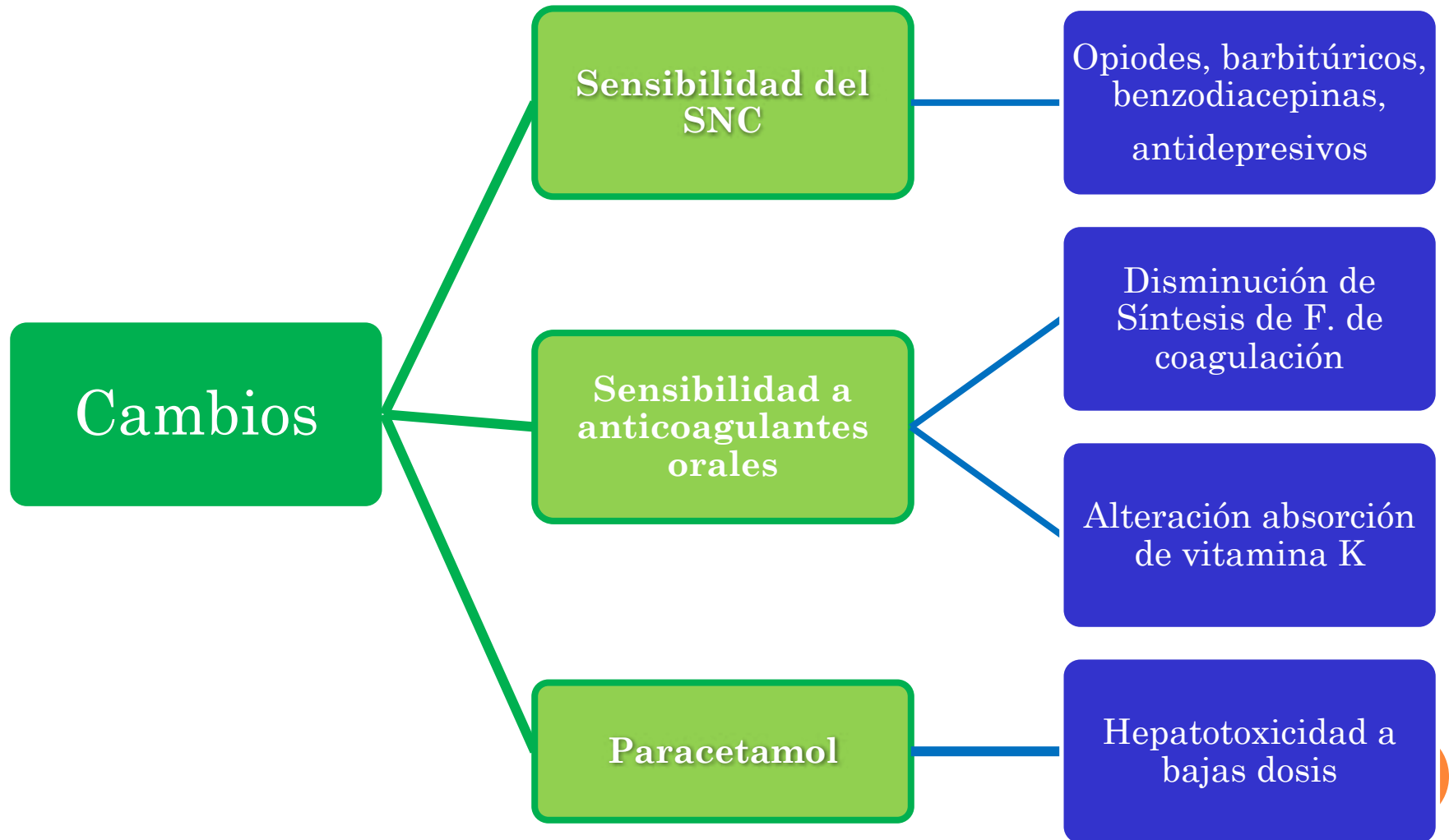
La hepatotoxicidad por estatinas, valor de ALT triple de lo normal, es dependiente de la dosis y potencia, aparece con una frecuencia del 0,5 al 2 % en el primer año, es reversible y no deja secuelas. **Atorvastatina Simvastatina**

Atrovastatina	Sinvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	ALT > 3x(%)
5	10	20	20	40	0,25
10	20	40	40	80	0,5
20	40	80			1
40	80				2

La enfermedad hepática ligera (transaminasas < 2x valores normales) no contraindica el tratamiento con estatinas. Incluso puede resultar beneficiosa su utilización en la esteatosis hepática no alcohólica. Elevaciones menores del doble de los valores normales aconsejan monitorizar la función hepática trimestral mente

En general las elevaciones de transaminasas superiores al triple del valor normal, obligan a la suspensión del tratamiento hasta su normalización, momento en el que se aconseja reintroducir a dosis menores la misma u otra estatina.

CAMBIOS FARMACODINÁMICOS EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA



Recomendaciones

Precaución en la administración de fármacos metabolizados por el hígado; iniciar el tratamiento a dosis bajas y ajustar después según la respuesta del paciente

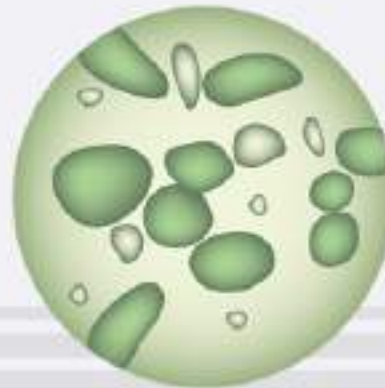
Utilizar la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos en los casos en que sea posible, vigilando siempre la posible aparición de eventos adversos.



DESARROLLO DE LOS FARMACOS

¿Cómo se desarrollan los medicamentos?

¿Qué hay dentro de un medicamento?



EL FARMACÉUTICO Y LA INNOVACIÓN

- La innovación es imprescindible en materia de medicamento.
- El farmacéutico tiene una gran responsabilidad:
 - Proporcionando ideas
 - En plan formativo
- Las perspectivas profesionales demandan actualización permanente.



Procedencia de los medicamentos

- **Procedencia histórica:**
Plantas medicinales, sustancias minerales,
preparados de procedencia animal.
Cultivos microbiológicos (hongos).
- **Desarrollo químico-farmacéutico:**
Síntesis química, selección de grupos funcionales,
modificación de radicales en la molécula. Rastreo
de moléculas eficaces
Síntesis química asistida por ordenador



INNOVACIÓN FARMACÉUTICA: EL ÉXITO BASADO EN LA RACIONALIDAD CIENTÍFICA

- 1900-1960. Identificación de moléculas y caracterización de actividades.
- 1960. Diseño racional. Se consolida el concepto de receptor.
- 1980. La tecnología del DNA Recombinante (IG) el último hito en el siglo XX. Rapidez en el desarrollo de algunos fármacos.
- Pronto se introducen en clínica las proteínas recombinantes. Hormonas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales.
-  El genoma humano abre las referencias en el siglo XXI.
-  ¿Hacia nuevos paradigmas?



Procedencia de los medicamentos

- **Medicamentos avanzados (biotecnológicos):**
Técnicas de biología molecular recombinante.
Diseño y vehiculación de genes

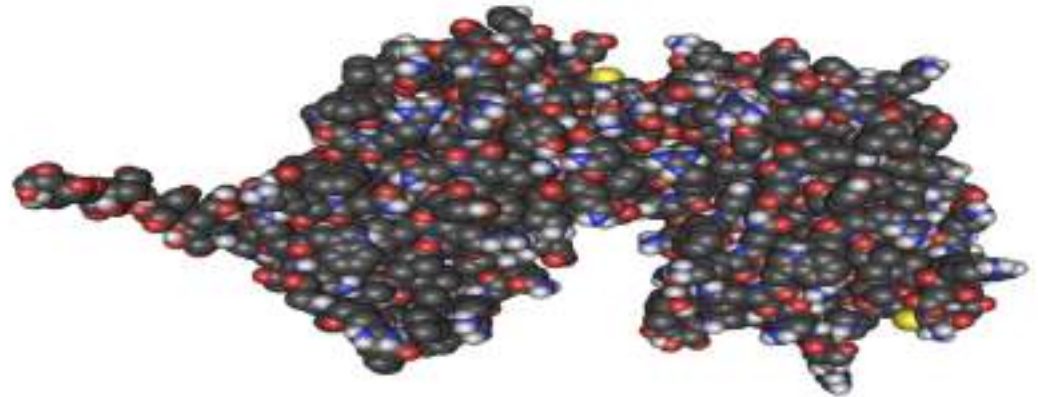




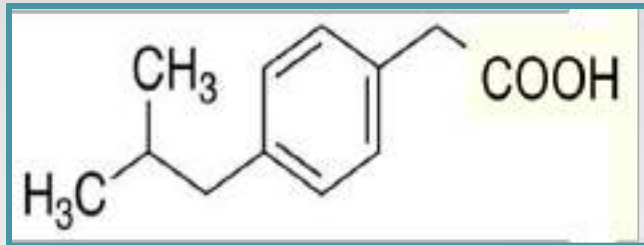
Estructura molecular de la
aspirina (químico)



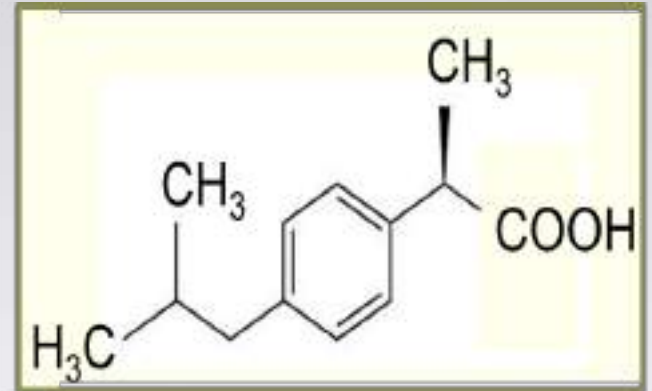
Estructura molecular del
interferón beta (biotecnológico)



EJEMPLOS : OBTENCIÓN QUIMICA



IBUFENAC
(hepatotóxico)

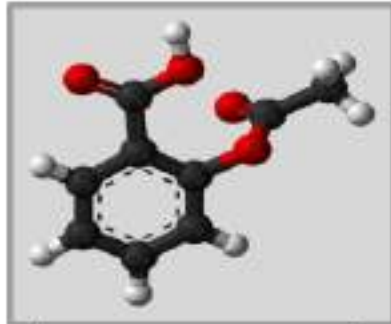


IBUPROFENO

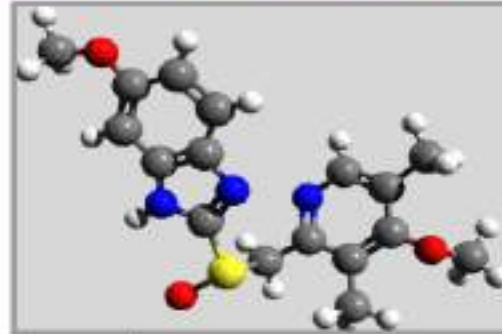
Las pequeñas modificaciones, a veces revisten importancia



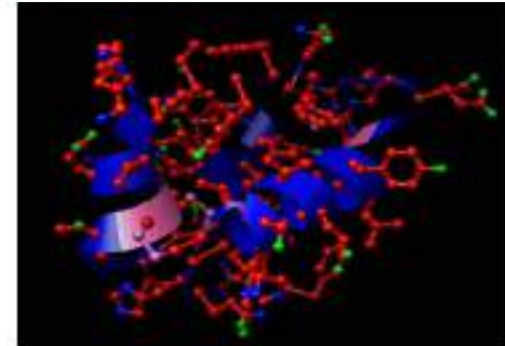
De la síntesis química a la Biotecnología



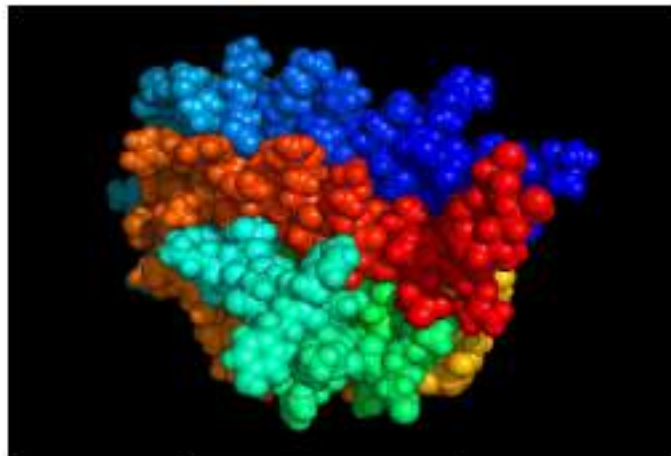
Ac. acetil salicílico



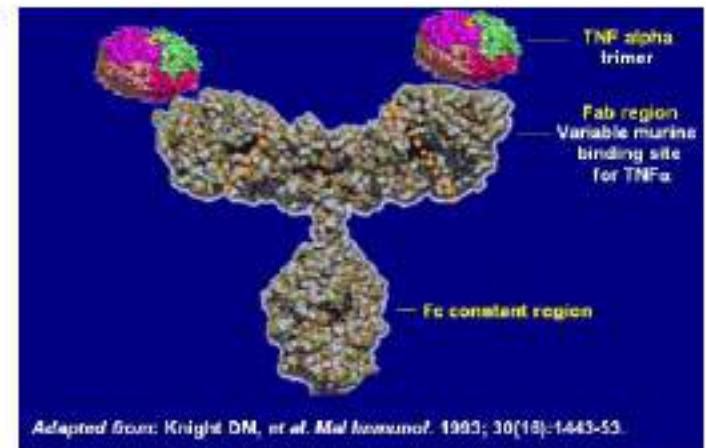
Omeprazol



Insulina



Eritropoyetina



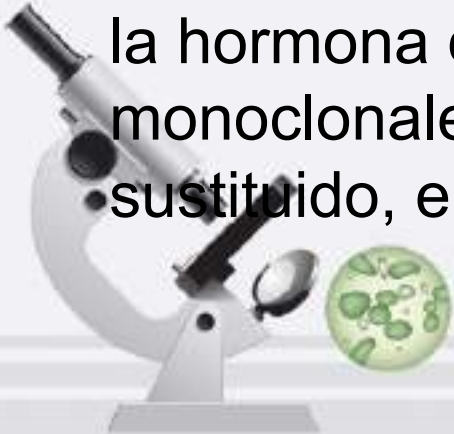
Infiximab



MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: EL ÚLTIMO GRAN CAPÍTULO DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA



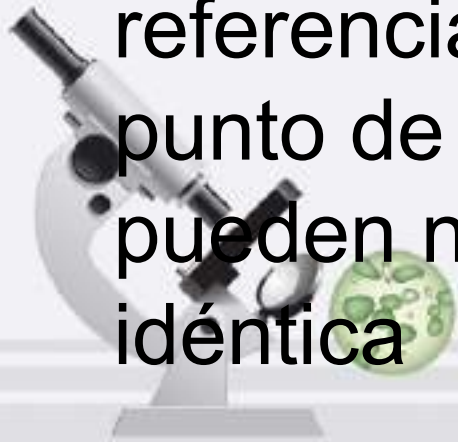
- **Medicamentos biológicos:** principios activos que se obtienen a partir de material biológico, como fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos.
- Cuando estos medicamentos se obtienen a partir de sistemas vivos en los que se ha implantado material genético con la tecnología del ADN recombinante, se les llama **medicamentos biotecnológicos**.
- Fármacos como la epoetina, los análogos de la insulina, la hormona del crecimiento y los anticuerpos monoclonales se han introducido en terapéutica y han sustituido, en algunos casos a los de síntesis química.



- Una vez que ha caducado la patente, se han empezado a producir y comercializar «copias» de estos productos originales al igual que aparecieron los genéricos con respecto a los medicamentos de origen químico. A estas copias se les ha llamado **biosimilares**.
- Los genéricos son productos sintetizados por procesos químicos fácilmente reproducibles y con un estudio de bioequivalencia se puede mostrar que el producto que se obtiene es idéntico al de referencia.



- La reproducibilidad de los procesos de producción biotecnológicos entraña ciertas dificultades y pequeñas variaciones, en el proceso pueden comportar cambios o modificaciones en la estructura de la molécula. Aunque el biosimilar y el de referencia han de ser el mismo, desde el punto de vista molecular y biológico, pueden no tener una estructura totalmente idéntica



La biotecnología es una realidad competitiva en muchos sectores



Industria farmacéutica: Existen cerca de 200 fármacos y vacunas biotecnológicos que mejoran la esperanza y calidad de vida de 325 millones de personas



Diagnóstico: Los sistemas de diagnóstico genético y molecular generaron ventas mundiales en 2002 de 1.000 millones de dólares y un crecimiento anual del 30-50%.



Industria química: Según OCDE, en 2010 un quinto de la producción química podría ser traspasada a la biotecnología industrial y el 60% de la química fina podrían fabricarse por medio de herramientas biotecnológicas.



Agricultura y alimentación: El volumen de ventas de cultivos modificados genéticamente supera los 44.000 millones de dólares, y el valor final de su producción supera el billón de dólares

**Aislamiento específico
de fragmentos de ADN
de cualquier organismo**

**Amplificación y
caracterización química
del ADN aislado**

**Ingeniería Genética
Operaciones básicas
que posibilita**

**Modificación controlada
y dirigida del
ADN**

**Reintroducción estable
de ADN en las células
con la consiguiente
modificación de su
material hereditario**

Medicamentos Biotecnológicos en una perspectiva de 25 años. La “factoría celular” como herramienta

- ✳ En 1982 se aprueba la primera insulina recombinante (Genentech) producida en *Escherichia coli*
- ✳ Insulina: proteína de 51 aminoácidos (producida como precursor de menos de 100) en bacterias.
- ✳ Hay una segunda generación y otras producciones basadas en *Saccharomyces cerevisiae* y *Hansenula polymorpha*
- ✳ Hormona de crecimiento Factor VIII de coagulación.
- ✳ Nuevos e importantes retos: proteínas muy escasas, como inmunomoduladores. Anticuerpos monoclonales



Relevancia de la Biotecnología

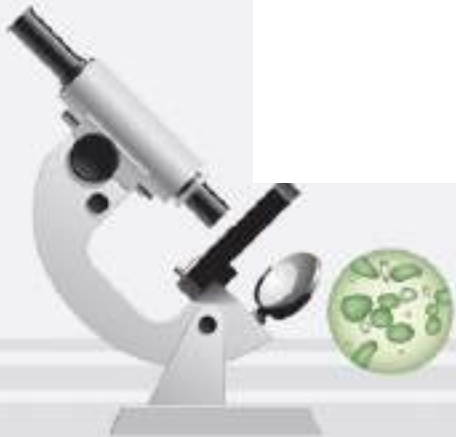
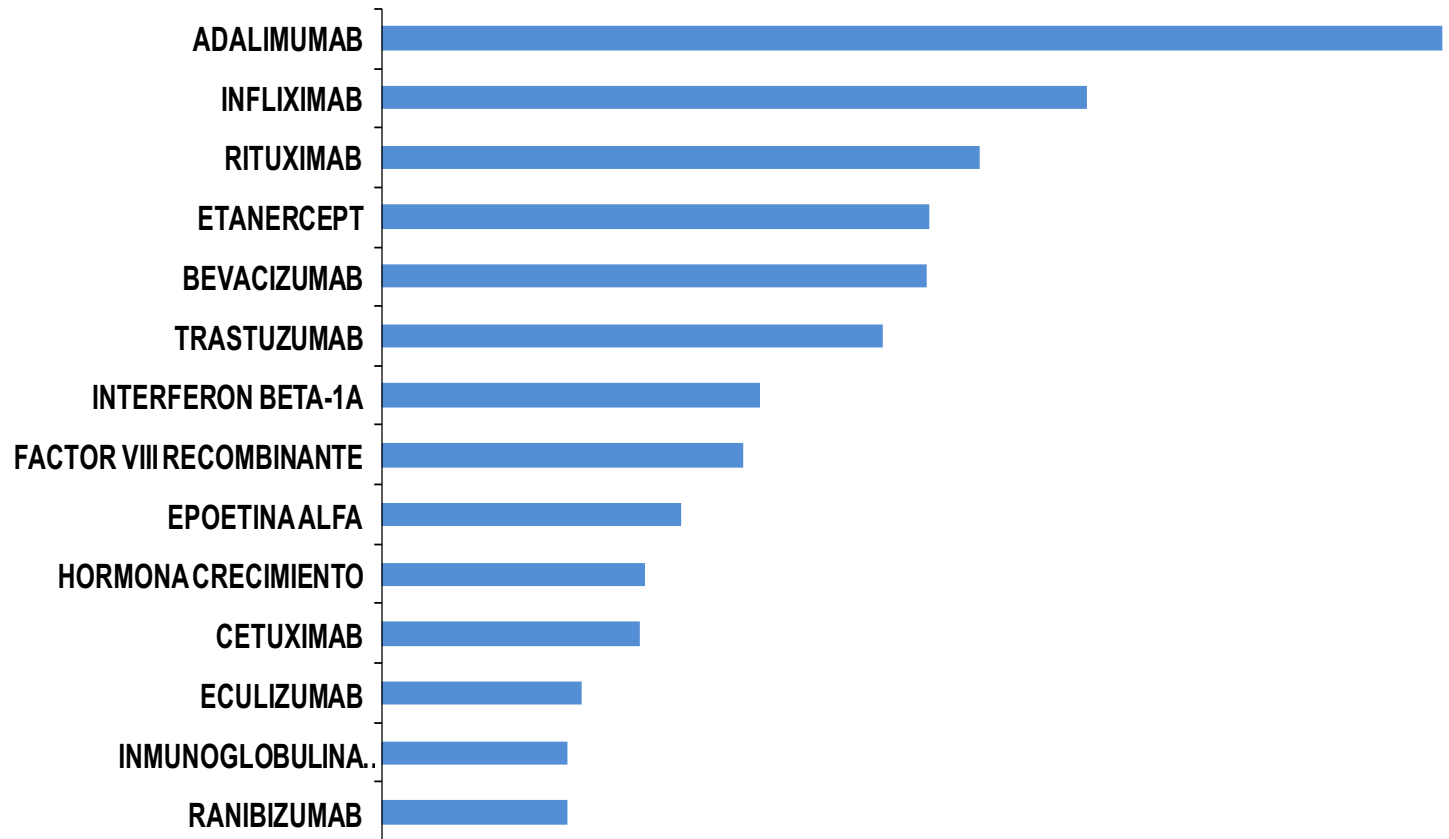


El gasto de fármacos biológicos representa aproximadamente el 40% del gasto hospitalario.
El mercado anual a nivel estatal es de 1.600 millones de euros.

En 10 años el gasto de biofármacos se ha multiplicado por 4, pasando de 400 a 1.600 millones EUR



Principios activos biológicos



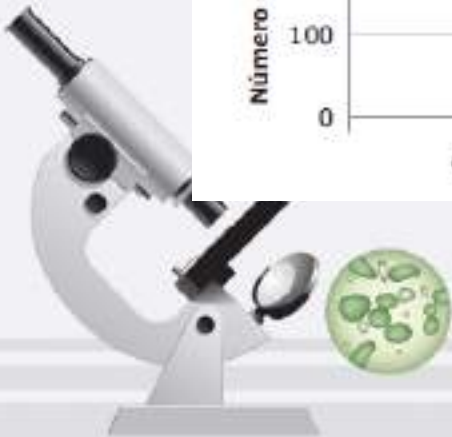
Áreas terapéuticas de biológicos

- Terapia antineoplásica.
- Terapia biológica para tratamiento de procesos inflamatorios crónicos.
- Terapia con factores de coagulación en hemofilia A
- Terapia de esclerosis múltiple
- Terapia de la hepatitis C crónica
- Terapia de la anemia con factores estimulantes de la eritropoyesis
- Terapia de enfermedades raras con medicamentos huérfanos: déficit enzimáticos (enfermedad de Fabry, Gaucher, etc) y HPN.
- Hormona de crecimiento



Relevancia de la Biotecnología

En 2008 fueron tratados con fármacos biotecnológicos 350.000 pacientes. En 2010, **550.000 pacientes**, Es decir, se han tratado un **42% más** de pacientes



Evolución del mercado de medicamentos biológicos con y sin competencia de medicamentos biosimilares



Características Medicamentos biotecnológicos

	Síntesis química	Biotecnología
Tamaño molécula	Pequeñas	Grandes (tridimensionales)
Estructura	Simple	Proteínas (glicosiladas)
Métodos caracterización	Análisis químicos	Ensayos clínicos



¿Cómo se fabrican los medicamentos biotecnológicos?

- Proceso muy exigente.
- Los tratamientos basados en proteínas tienen estructuras mucho más grandes, más complejas y más variables que las de los fármacos basados en compuestos químicos.
- Además, los fármacos basados en proteínas se fabrican en complejos sistemas vivos que requieren condiciones muy precisas para poder obtener productos reproducibles.
- Algunos tratamientos biológicos pueden fabricarse en bacterias comunes, como *E coli*. Otros requieren líneas celulares de mamíferos, como los hámsters. Esto se debe a que muchas proteínas tienen características estructurales que solo pueden crearse en células de mamíferos.



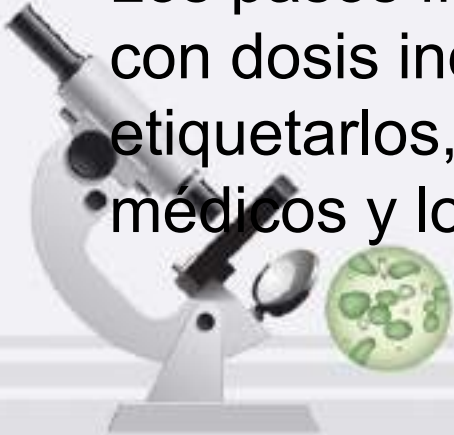
- El proceso de fabricación consta de los siguientes cuatro pasos principales:
- 1. Producción de la línea celular maestra que contiene el gen que permite fabricar la proteína deseada
- 2. Cultivo de grandes cantidades de células que producen la proteína
- 3. Aislamiento y purificación de la proteína
- 4. Preparación del tratamiento biológico para su uso en pacientes



- El proceso de fabricación comienza con el cultivo celular, es decir, el cultivo de las células en el laboratorio. Las células se colocan inicialmente en frascos o placas de Petri que contienen un caldo con los nutrientes que las células necesitan para crecer. Durante el proceso de escalado, las células se transfieren secuencialmente a recipientes cada vez más grandes, llamados reactores biológicos.
- Se necesitan controles estrictos para garantizar la calidad y la reproducibilidad del producto final. Los científicos controlan cuidadosamente las variables como la temperatura, el pH, la concentración de nutrientes y los niveles de oxígeno. También realizan con frecuencia pruebas para comprobar la ausencia de contaminación con bacterias, levaduras y otros microorganismos.

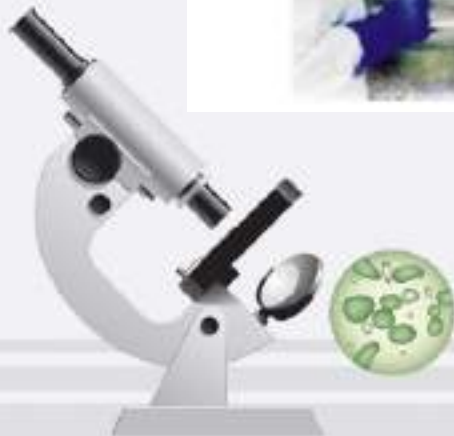
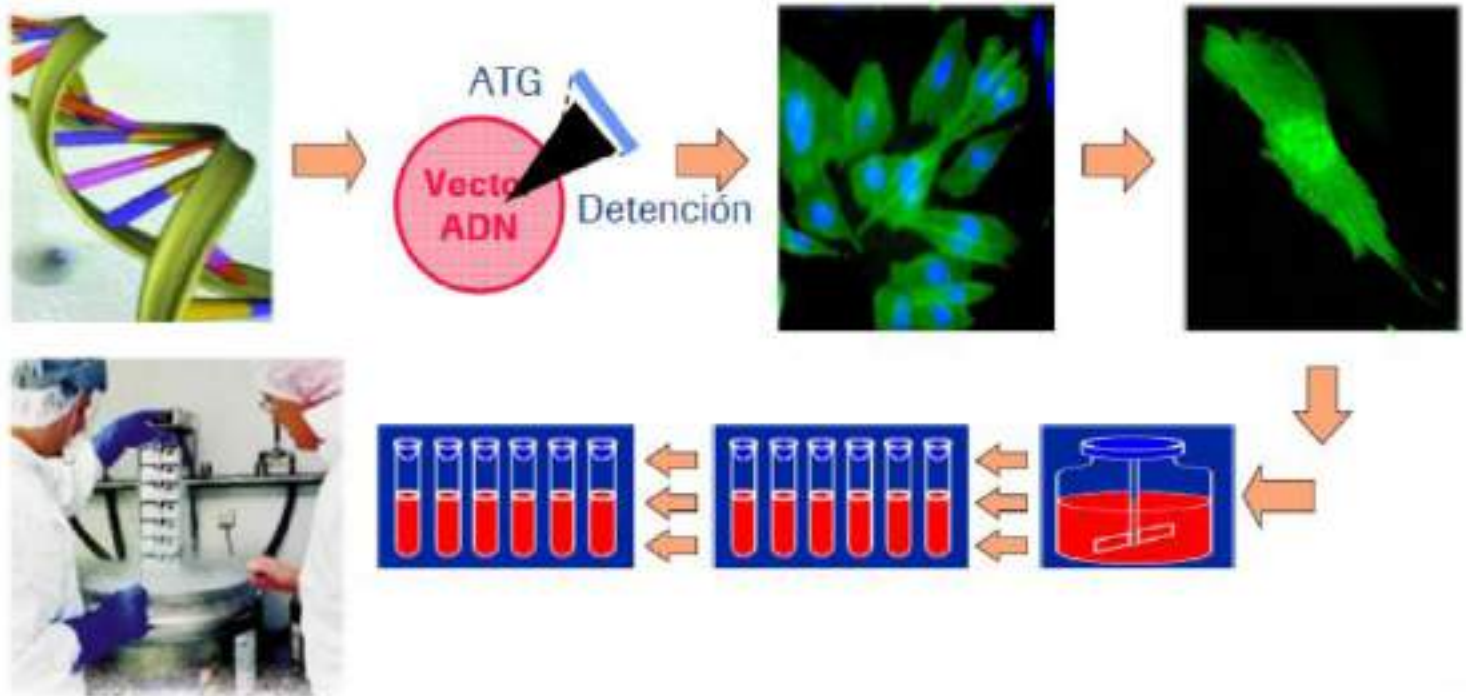


- Cuando finaliza el proceso de cultivo, la proteína deseada se aísla de las células y del medio de cultivo.
- Se emplean varias técnicas de filtrado para aislar y purificar las proteínas por su tamaño, su peso molecular o su carga eléctrica.
- La proteína purificada se mezcla habitualmente con una solución estéril que se puede inyectar o infundir.
- Los pasos finales consisten en llenar viales o jeringas con dosis individuales del producto terminado y etiquetarlos, envasarlos y ponerlos a disposición de los médicos y los pacientes.

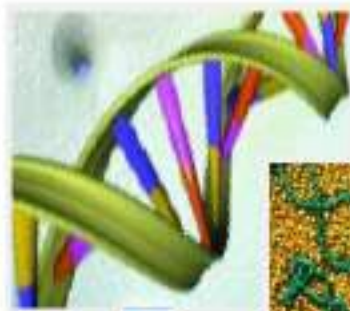


Medicamentos Biológicos. Esquema producción

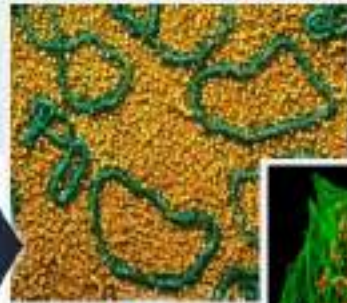
- Banco de células maestro, banco de células de trabajo
Cada proceso biotecnológico comienza con la creación de una línea celular única para producir el Medicamento Biológico deseado.



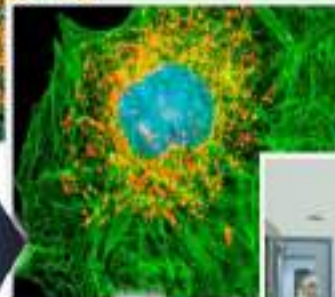
Medicamentos Biológicos. Esquema producción



Insertar gen en un vector de DNA



Transferir a la célula
Seleccionar el mejor clon, que produce la proteína



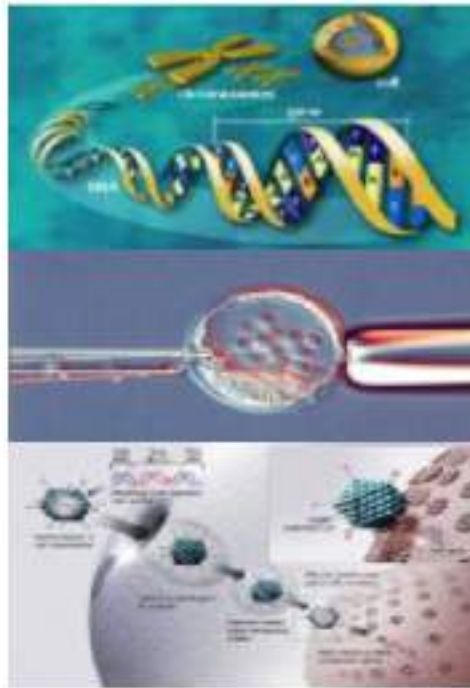
La célula produce la proteína



Replicación celular
en bioreactores



Medicamentos Bioterapéuticos o Biológicos



- ❑ Los **fármacos biológicos** son proteínas, enzimas, anticuerpos u otras sustancias que interactúan con el organismo humano dando lugar a un efecto terapéutico.
- ❑ Son fármacos **complejos** que han tenido una gran evolución:
 - Biológicos "simples". Insulina; Hormona de crecimiento; Interferon; EPO's. "Primera generación de medicamentos biológicos".
 - "Biológicos de segunda generación". Los MABs y otros tratamientos biológicos.

Los medicamentos biológicos son moléculas muy grandes, con características peculiares, específicos de cada fabricante, muy diferentes a los fármacos de síntesis química. No se pueden copiar exactamente, por lo tanto **no existen** los "biogénéricos".



La inmunogeneidad. Aspecto exclusivo de los MB

- ✓ Los fármacos biotecnológicos (proteínas) pueden desencadenar la producción de anticuerpos frente a esa proteína
 - Inicialmente frente al fármaco
 - Posteriormente se pueden crear anticuerpos frente a la propia proteína del paciente

✓ La presencia de anticuerpos en muchos casos no tiene consecuencias clínicas. Sin embargo, en algunas situaciones puede crear efectos adversos graves

Por lo tanto, en los fármacos biotecnológicos (tanto originales como biosimilares) se requiere

- Una monitorización de anticuerpos previa a la aprobación
- Un robusto plan de farmaco-vigilancia y plan de riesgos



Medicamentos bioterapéuticos

❑ **Medicamento Biológico de Referencia (MBR):**

Producto innovador, con documentación completa e independiente que cumple las exigencias de la UE (EMA) en cuanto a calidad, seguridad, incluida inmunogenicidad, y eficacia documentada sobre ensayos clínicos pivotales.

❑ **Medicamentos Biosimilares (MBS):**

Producto que contiene una versión del principio activo del MBR, con documentación completa e independiente que cumple las exigencias de la UE (AEM) en cuanto a **calidad, similitud con el MBR, seguridad y eficacia sustentados en datos comparativos preclínicos y clínicos**. Y por ende, cumplen las expectativas y directrices de las *Guidelines* de la OMS sobre medicamentos biosimilares.

En la UE no existen ni se aceptan otros tipos de medicamentos biológicos "similares". No existe una tercera vía. Se exige siempre la demostración de biosimilaridad con el MB de Referencia.



Biológicos y Biosimilares

Son similares



....pero no idénticos



- Líneas celulares diferentes: Cada línea celular es específica de un fabricante
- Procesos de fabricación diferentes: Múltiples pasos son únicos para cada fabricante

Pequeñas diferencias en el proceso biológico o de producción pueden crear diferencias en la eficacia y seguridad del producto^{1,2}



LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

- Son copias de medicamentos biotecnológicos, producidos por un fabricante diferente mediante otras líneas celulares, nuevos procesos y nuevos métodos analíticos.
- Registro centralizado europeo (EMA). Pruebas mucho más exigentes que las requeridas para un genérico.
- Aprobación: datos originales de ensayos clínicos y certificación de bioequivalencia (“similar” al producto original) con estudios de seguridad, eficacia y calidad.



Las aparentes ligeras diferencias con respecto al original pueden tener consecuencias clínicas: reconocimiento, cinética, estabilidad, inmunogenicidad, diferente eficacia, etc.

BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

- Cierta heterogeneidad por modificaciones post-transduccionales: glicosilación, metilación, etc.
- Diferencias en la obtención
 - CHO (células de ovario de hámster chino)
 - *E. coli*, *S. cerevisiae*
 - Otras fuentes celulares: mosquitos, vegetales, etc.
- Casi un 20% de los registros centralizados son de este tipo

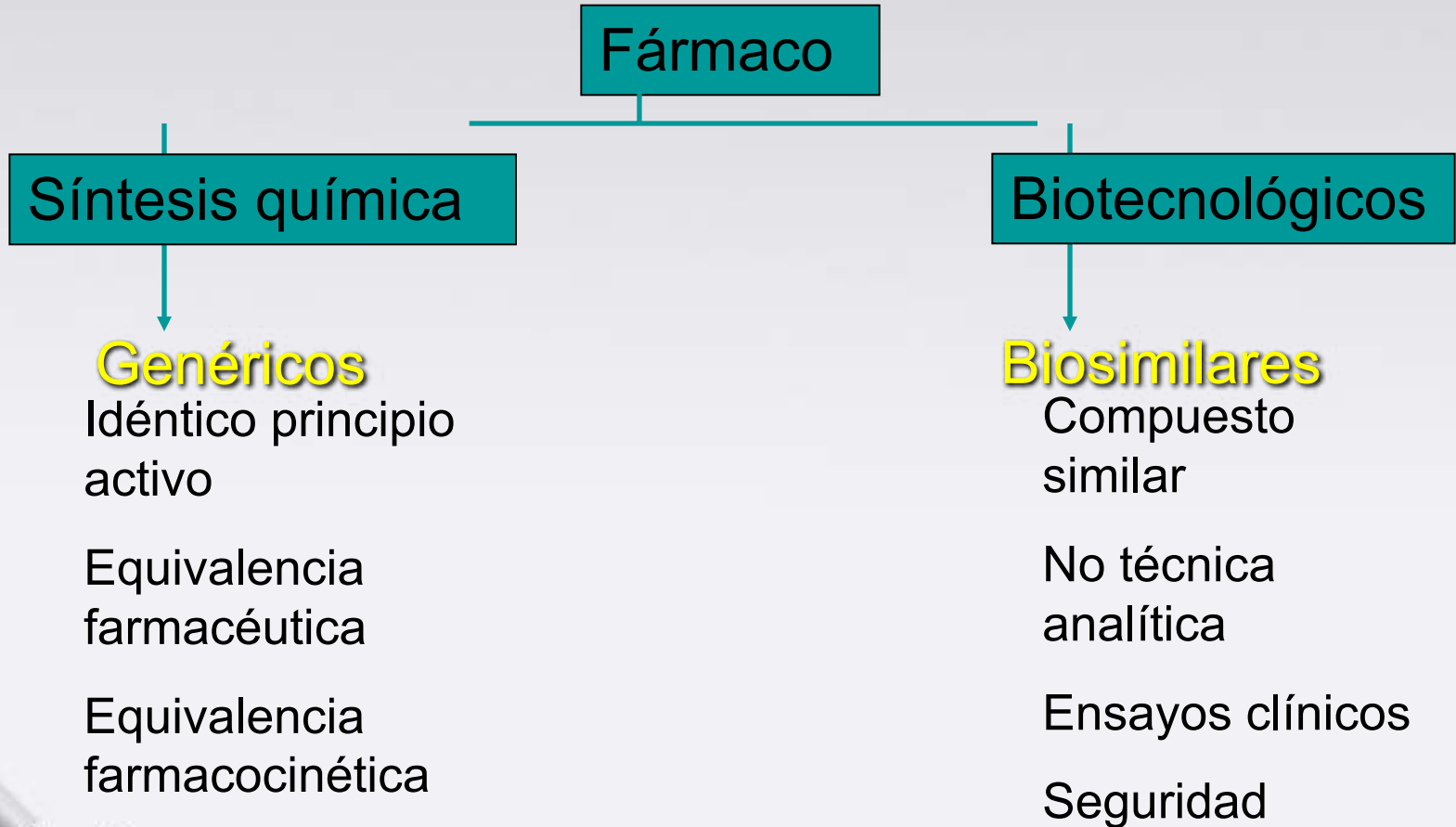


¿Cuales son entonces los escollos principales que debe salvar un laboratorio que quiera desarrollar un biosimilar?

- Son tres:
- - La dificultad de replicar con exactitud la estructura molecular del biológico innovador mediante un nuevo proceso productivo.
- - El desconocimiento de las implicaciones clínicas de las posibles modificaciones estructurales, por pequeñas que sean.
- - La no disponibilidad en ocasiones de pruebas analíticas que permitan acreditar inequívocamente la equivalencia estructural entre ambos productos



Genéricos y biosimilares



El producto es el
proceso



¿Por qué no son Genéricos?

- Un genérico es un producto que ha demostrado ser estructuralmente idéntico al innovador.
- Los medicamentos genéricos contienen sustancias químicas puras de bajo peso molecular, que son fácilmente analizadas.
- **El proceso de fabricación de cada medicamento Biológico es único y muy complejo (decenas-centenares de pasos) y no puede ser exactamente duplicado por otro fabricante.**
- **Cambios mínimos en el proceso de fabricación, pueden tener grandes efectos en la actividad biológica (Eficacia & Seguridad)**



Medicamento Genérico Vs Biosimilar

	Genérico	Biosimilar
 Coste de desarrollo (\$US)	2-3 millones	100-300 millones
 Time to market (años)	2-3	7-8
 Estudios clínicos	Estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos	Comparativa farmacocinética y estudios de Fase III
 Pacientes (n)	20-50	~500
 Actividades post – autorización	Farmacovigilancia	Fase IV, Plan de gestión de riesgos, incluido farmacovigilancia



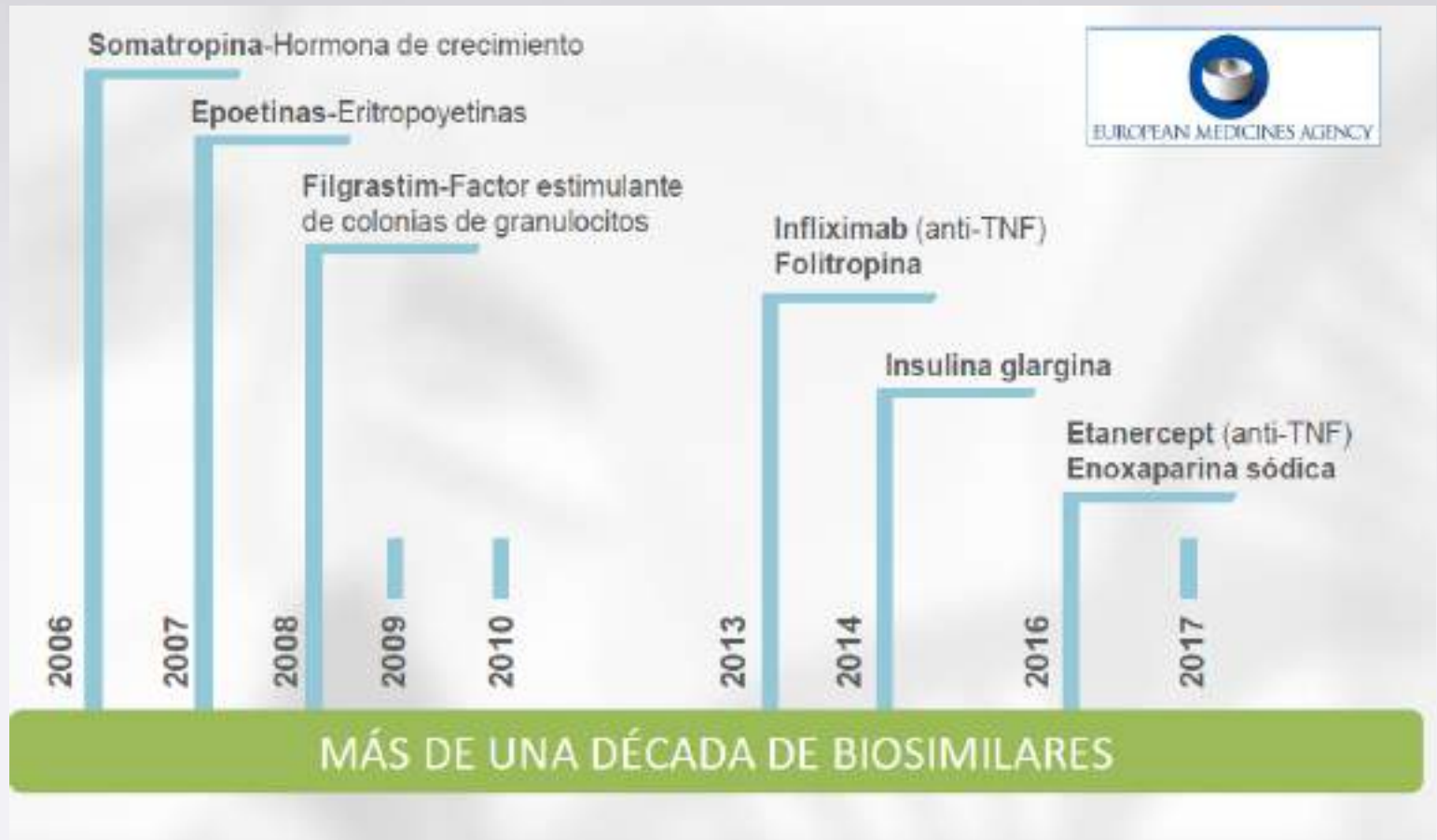
Las diferencias clínicas entre EFG y Biosimilares

1. Se debe reconocer que por definición los biosimilares **no son "genéricos"**, por lo que se pueden esperar pequeñas diferencias entre biosimilares de diferentes fabricantes o en comparación con los medicamentos de referencia (originarios), que no será evidente hasta que se reúna una mayor experiencia de uso.
2. Aun cuando la eficacia se demuestre comparable, el biosimilar **puede mostrar diferencias en el perfil de seguridad** en términos de naturaleza, gravedad e incidencia de reacciones adversas. Para asegurar una adecuada farmacovigilancia se debe identificar el medicamento administrado al paciente de manera unívoca (**nombre y presentación**).
3. Los datos pre-autorización suelen ser **insuficientes** para identificar todas las **diferencias potenciales**. Por lo tanto, debe monitorizarse permanentemente la seguridad clínica de los biosimilares durante la fase post-autorización, incluyendo una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo.



Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04, London, 30 october 2005 (www.ema.europa.eu) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. London, 22 February 2006.

EUROPA, DIEZ AÑOS DE APROBACIONES



BIOSIMILARES APROBADOS EN EUROPA

	Nombre comercial	Principio activo	Fecha de autorización
1	Omnitrope	somatropina	12/04/2006
2	Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	28/08/2007
3	Binocrit	epoetin alfa	28/08/2007
4	Abseamed	epoetin alfa	28/08/2007
5	Silapo	epoetin zeta	18/12/2007
6	Retacrit	epoetin zeta	18/12/2007
7	Ratiograstim	Filgrastim	15/09/2008
8	Tevagrastim	Filgrastim	15/09/2008
9	Zarzio	Filgrastim	06/02/2009
10	Filgrastim Hexal	Filgrastim	06/02/2009
11	Nivestim	Filgrastim	08/06/2010
12	Remsima	Infliximab	10/09/2013
13	Inflectra	Infliximab	10/09/2013
14	Ovaleap	folitropina alfa	27/09/2013
15	Grastofil	Filgrastim	18/10/2013
16	Bemfola	folitropina alfa	27/03/2014
17	Abasaglar	insulina glargina	09/09/2014
18	Accofil	filgrastim	18/09/2014
19	Benepali	etanercept	14/01/2016
20	Flixabi	infliximab	26/05/2016
21	Thorinane	enoxaparina sódica	15/09/2016
22	Inhixa	enoxaparina sódica	15/09/2016
23	Lusduna	insulina glargine	04/01/2017



Comienza la **era de los anticuerpos monoclonales biosimilares**



INFLIXIMAB

2013

ETANERCEPT

2016

Los medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral o anti-TNF son medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de **procesos inflamatorios crónicos**.



Pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, psoriasis en placa ...

Experiencia clínica exitosa en reumatología y patología digestiva

Próximamente...

ADALIMUMAB

Valoración favorable del CHMP en 2017



La próxima llegada de medicamentos biosimilares para el tratamiento de procesos oncológicos

RITUXIMAB

CETUXIMAB

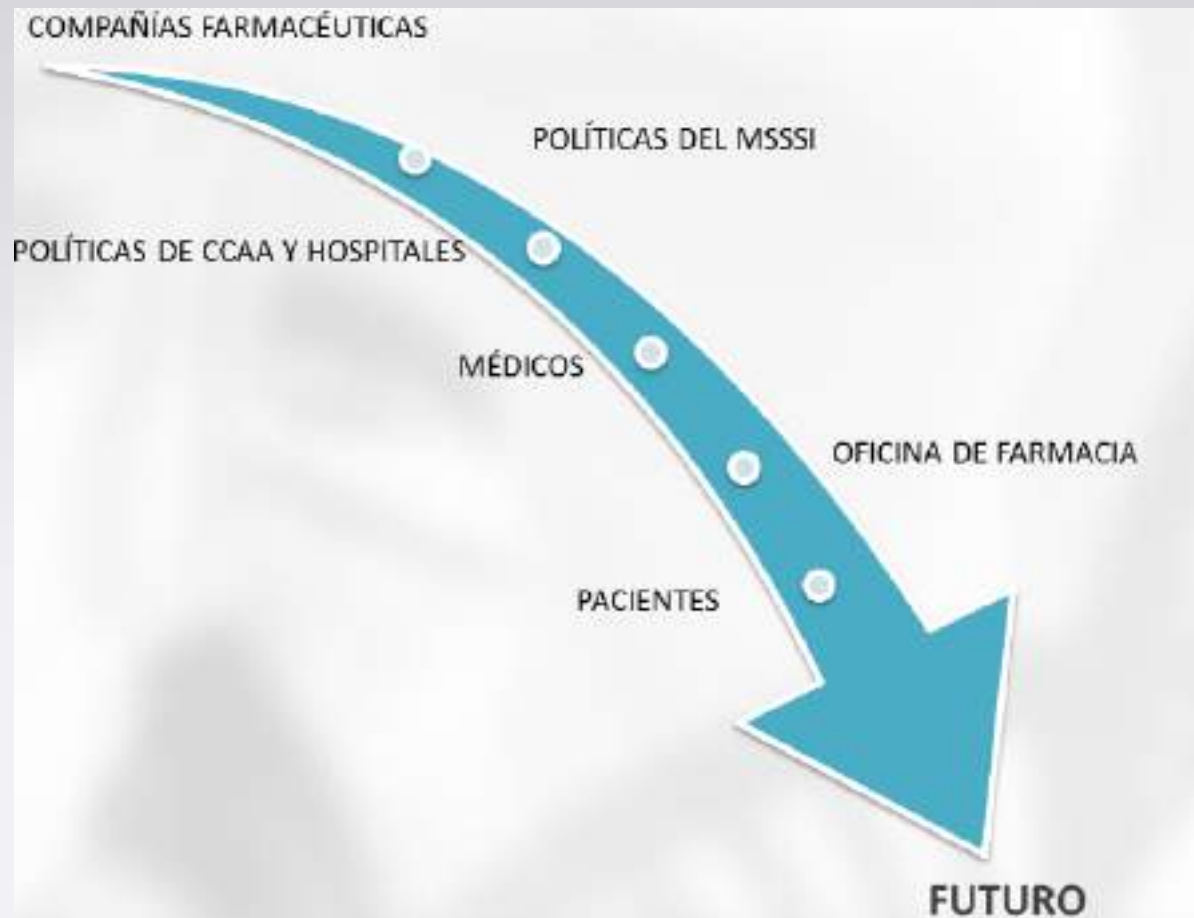
TRASTUZUMAB



Pacientes con cáncer de mama, linfoma no-Hodgkin, leucemia, cáncer colorrectal ...



¿DE QUÉ DEPENDERÁ EL FUTURO DE LOS BIOSIMILARES?



SUSTITUCIÓN EN FARMACIAS

La Comisión Europea define la **sustitución** como:

“Práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al responsable de la prescripción” y añade.....

... “La decisión de sustituir un fármaco biológico **será responsabilidad de las autoridades competentes de cada estado miembro** de la UE”.

Sustitución prohibida en España Orden SCO/2874/2007

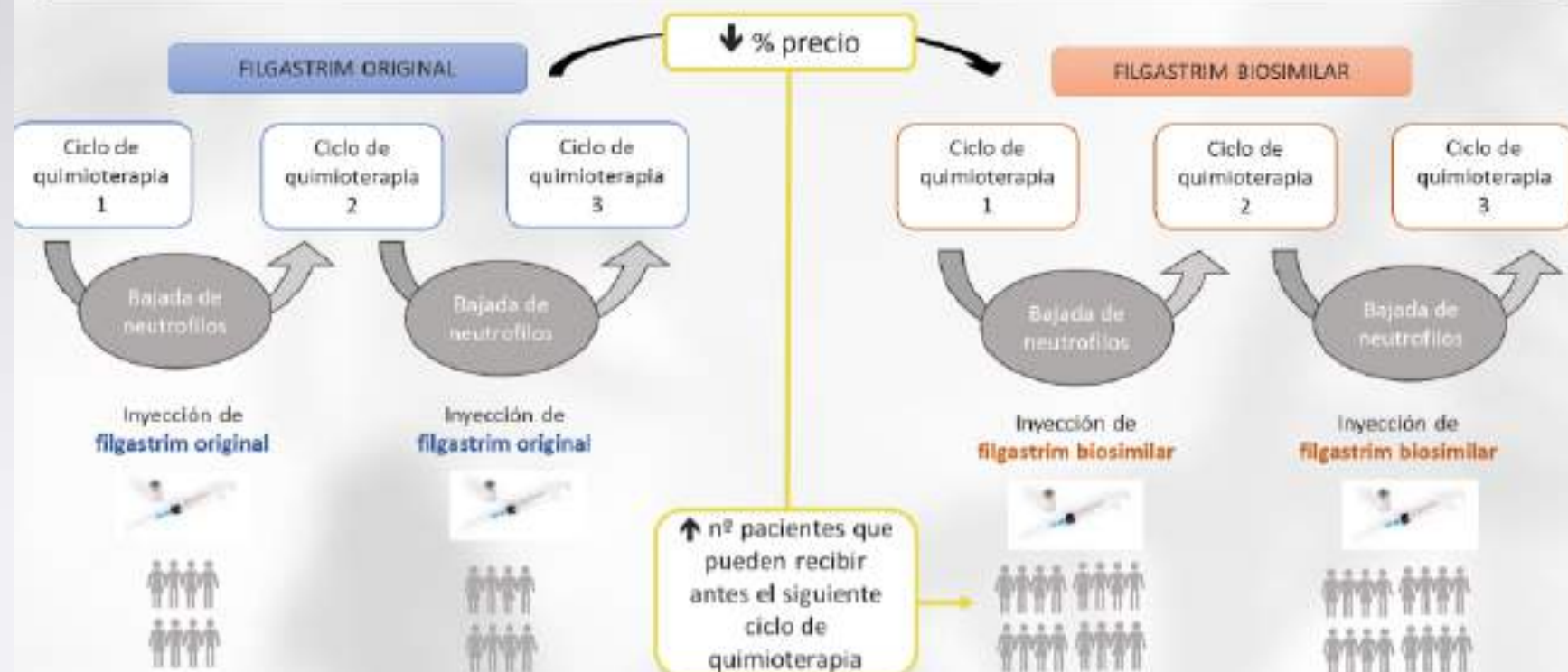
“...no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

a) Los medicamentos biológicos

(insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos)”.



Un ejemplo de mejora en la relación coste-efectividad gracias a la introducción de un biosimilar: el caso del filgrastim en Reino Unido

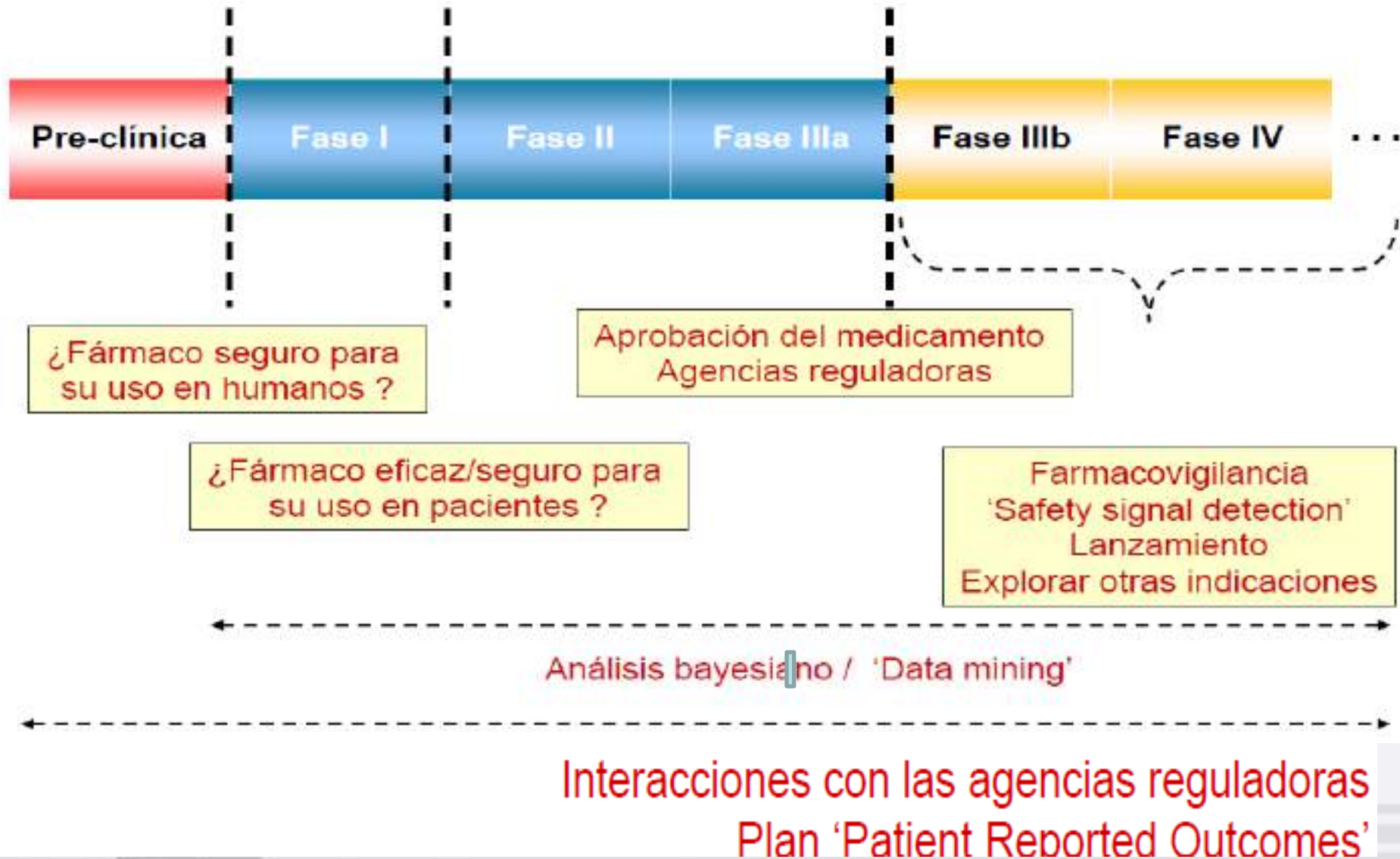


ETAPAS EN LA BÚSQUEDA DE UN MEDICAMENTO

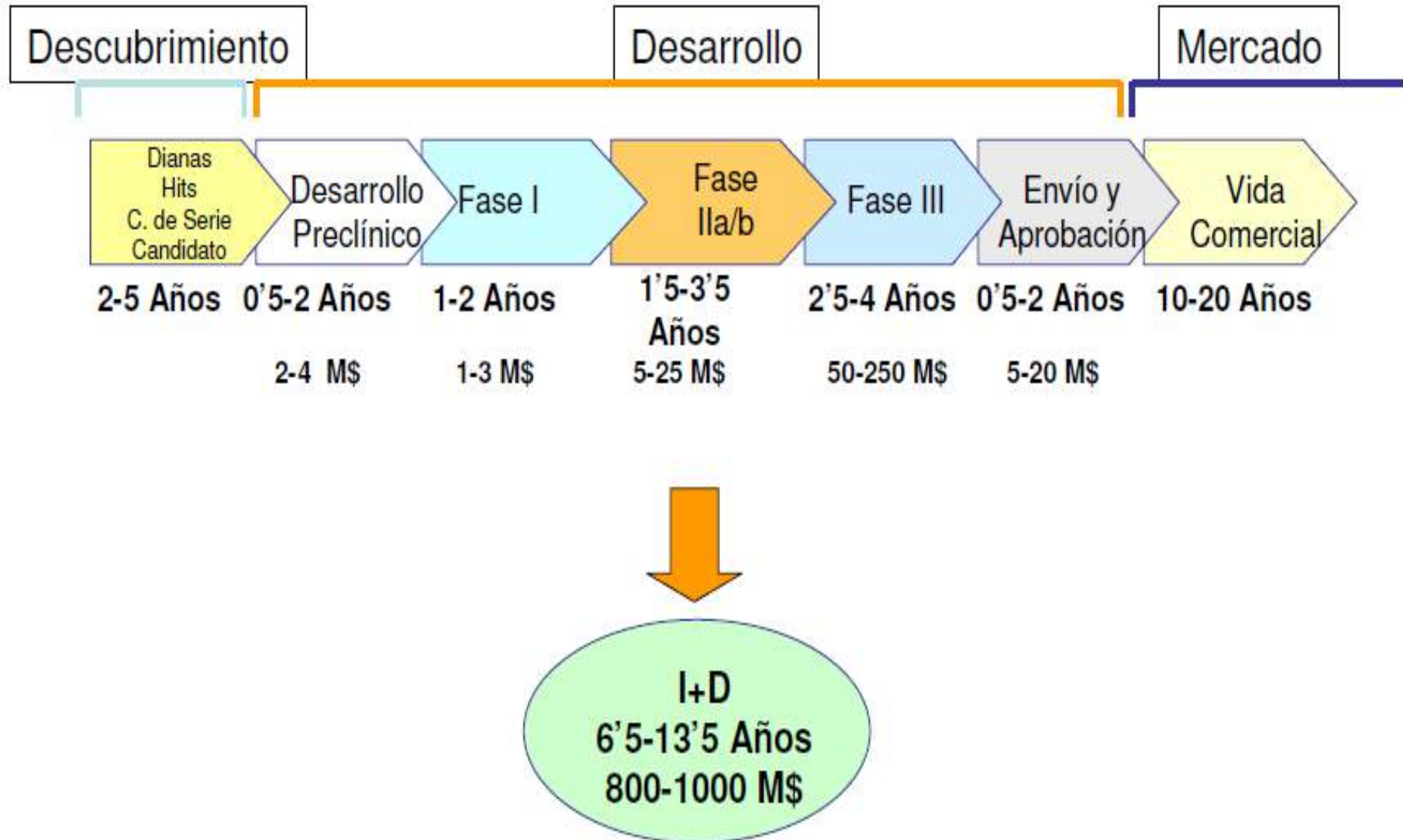
La búsqueda de un medicamento es un proceso largo(entre 10-25 años), complejo y costoso que consta de varias etapas.



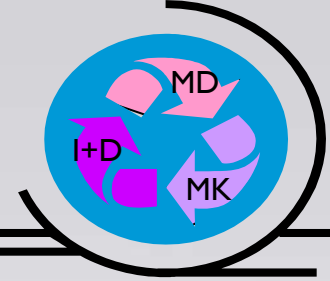
Desarrollo de un fármaco



ESQUEMA DEL DESARROLLO DE FARMACOS



Coste del Proceso I+ D



Total aproximado 550 ??? millones de €

Tipos de Costes:

- × Costes administrativos (patentes, solicitudes y registros)
- × Estudios no clínicos
- × Ensayos clínicos
- × Pre-comercialización y lanzamiento.
- × Información profesional
- × Fabricación



DESARROLLO PRE-CLÍNICO

Antes de probar un fármaco en humanos debemos hacer un estudio pre-clínico muy exhaustivo y completo:

- **Estos estudios pre-clínicos incluyen:**
 - **Estudios de estabilidad y toxicidad**
 - **Ensayos in-vitro (proteínas, células, tejidos y organos)**
 - **Ensayos in-vivo (animales)**



F A S E 0 – Etapa Preclínica

- ❖ Es el estudio farmacológico de la nueva molécula en animales de experimentación. Se extiende de 1 a 5 años (promedio **2,6 años**)
- ❖ Diferentes especies de animales
 - Roedoras: rata, ratón , cobayo
 - No roedoras: gato, perro, cerdo, mono, chimpancé
- ❖ Se efectúan estudios
 - **Farmacodinámicos**
 - **Farmacocinéticos**
 - **Toxicológicos**
- ❖ Si la droga pasa la fase preclínica se da comienzo a la clínica
- ❖ Los estudios preclínicos a largo plazo continúan en paralelo durante la fase clínica



F A S E 0 – Etapa Preclínica

Farmacodinamia:

- Se efectúan CDR
- Estudios de “binding”, de inhibición o competición (IC50), etc
- Se evalúan los efectos sobre parámetros hemodinámicos (PA, Fc), y sobre órganos especiales (pulmón) según la droga en estudio (broncodilatador)

Nos informan sobre:

- Los efectos de la droga a diferentes niveles (bioquímico, molecular, subcelular, celular, tisular, órgano y animal entero)
- El perfil de actividad de la droga sobre sistemas y aparatos
- El efecto principal y asociados (deseables e indeseables)
- La probable eficacia clínica de la droga a partir de los resultados obtenidos en modelos experimentales de la patología



CDR: curva dosis respuesta

F A S E 0 – Etapa Preclínica

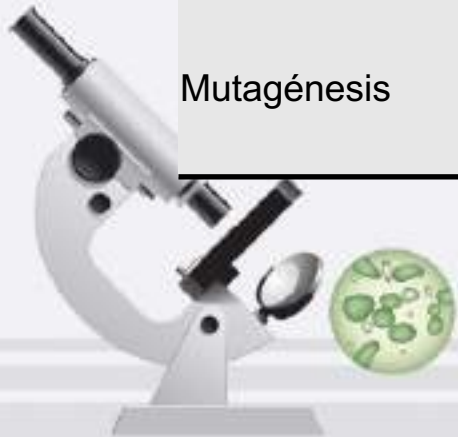
Farmacocinética:

- **Se estudian las propiedades farmacocinéticas de la droga**
 - **Absorción:** sitio de absorción, biodisponibilidad, interacciones en la fase farmacéutica
 - **Distribución:** autorradiografía corporal total, unión a proteínas, fijación a tejidos, pasaje al SNC, etc,
 - **Metabolismo:** vías metabólicas, capacidad de inducción
 - **Excreción:** renal, biliar, pulmonar, etc
- Posible interacción con otros medicamentos
- Se ensayan diferentes dosis y vías de administración



Estudios toxicológicos preclínicos

Toxicidad	Vía de administración	No de especies	Frecuencia de administración	Niveles de dosis
Aguda	Dos	Tres, una no roedor	Dosis única	4 a 5
Subaguda	Una	Dos, una no roedor	Repetida (2-4 semanas)	4.5
Subcrónica	Una	Dos, una no roedor	Repetida (13 semanas)	3
Crónica	Una	Dos, una no roedor	Repetida (6 meses a 2 años)	3
Carcinogénesis	Una	Rata y ratón	Repetida (18 meses a 2 años)	1
Teratogénesis	Una	Rata y conejo	Repetida (durante la gestación)	1
Mutagénesis	Una in vivo dos in vitro	Ratón y sistemas bacterianos con o sin activación microsomal	Repetida	crecientes



F A S E 0 – Etapa Preclínica

INDICE TERAPÉUTICO - INDICE DE SEGURIDAD

Establecen una relación entre la toxicidad y la eficacia de la droga

Permiten inferir el grado de riesgo o seguridad de una droga

Nos dan una idea de la **relación riesgo / beneficio**

$$IT = DL_{50} / DE_{50} \quad [\text{Ideal} > 10]$$

Como puede existir superposición entre las dosis efectivas mas altas y las letales mas bajas surge el IS

$$IS = DL_1 / DE_{99} \quad [\text{Ideal} > 2]$$

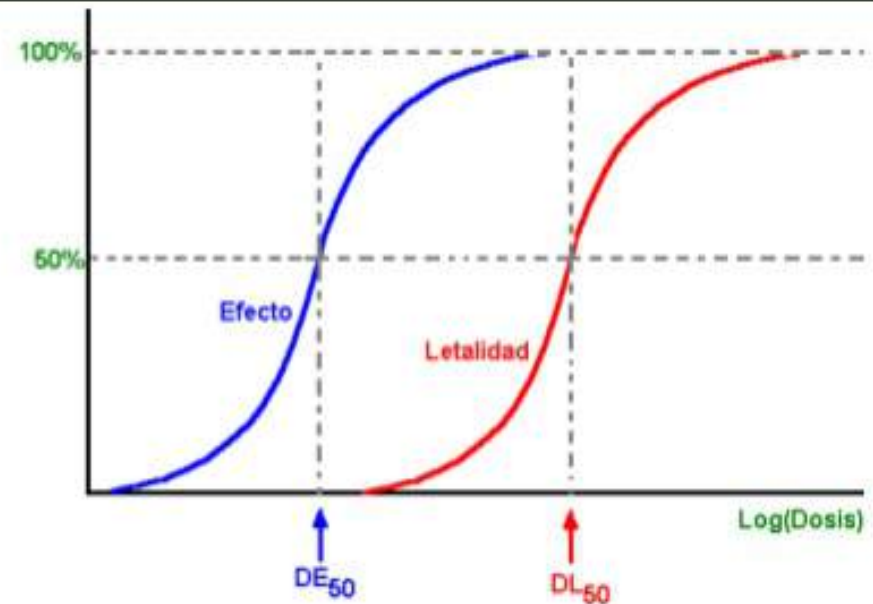
VALORES DE IS:

- **< 1** : indica superposición entre las dosis letales y las terapéuticas (solo aceptable para drogas antineoplásicas y SIDA)
- **>>>1**: tanto mas segura es la droga

F A S E 0 – Etapa Preclínica

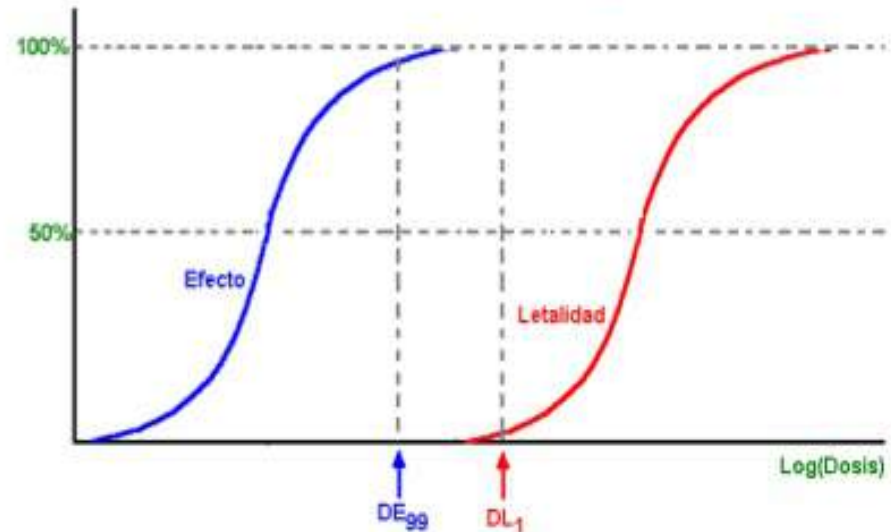
Índice Terapéutico (IT):

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$



Índice de Seguridad (IS):

$$IS = \frac{DL_1}{DE_{99}}$$



F A S E 0 – Etapa Preclínica

Estudios de tolerancia local:

Evalúan la toxicidad local de la droga administrada por cada vía

- Irritación local
- Edema
- Pápula
- Necrosis
- Flebitis
- Trombosis

Se administran dosis repetidas por diferentes vías por varias semanas

Se realizan luego estudios anatomopatológicos de la región



LA FASE 0 – ETAPA PRECLINICA

***¿SERÁ
SUFICIENTE?***



EL CASO DE LA TALIDOMIDA

Distaval – 1º Notificación

Mr.D.J.Hayman, managing director of the Distillers Company (Biochemicals) Ltd., writes: We have just received reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ("Distaval") with harmful effects on foetus in early pregnancy. Although the evidence on which these reports is based is circumstantial, and there have been no reports from Great Britain, either clinical or pharmacological, we feel that we have no alternative but to withdraw the drug from the market immediately pending further investigation. We are also withdrawing "Valgis", "Valgraine", "As aval" and "Tensival" all of which contain thalidomide. We will continue to carry out pharmacological and other studies of our own, and the medical profession will be kept fully informed of developments.

The Lancet 1961;278(7214):1262. Letters to Editor

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ("Distaval") during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

. In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ("Distaval") with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—Ed.L.



EL CASO DE LA TALIDOMIDA



Año	Casos de Focomelia
1940-1959	0
1959	1
1960	30
1961	154



Investigación Clínica Farmacéutica

Diseño de Estudios Clínicos



INTRODUCCIÓN

- **¿Que es un ensayo clínico?**
- Definición según RD 223/2004:
- **Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.**



Ensayo clínico

“Actividad de investigación en la que se administra una pauta de prueba a seres humanos, para valorar su eficacia e inocuidad. El término se halla sujeto a amplias variaciones de uso, desde la primera utilización en seres humanos, sin tratamiento de control alguno, hasta un experimento rigurosamente diseñado y ejecutado, con tratamientos de prueba y de control, con distribución aleatoria.”

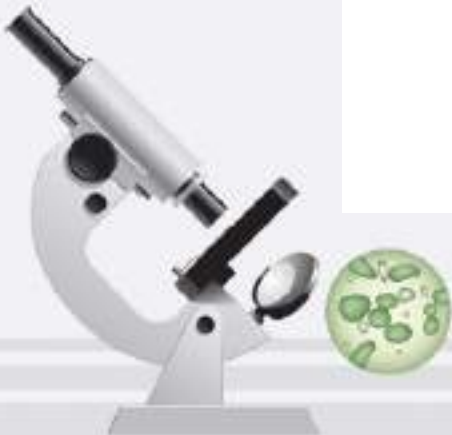


MEDICAMENTO EN INVESTIGACION

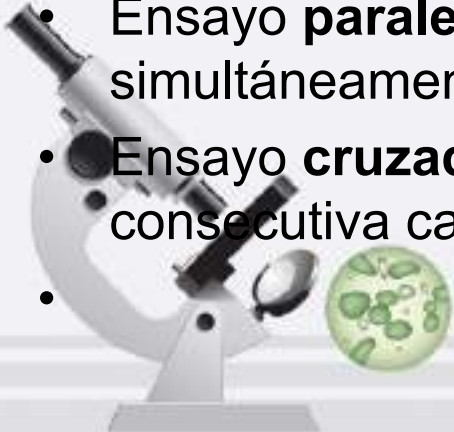
- **Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada.**
- • **RD 223/2004. art. 2d)**



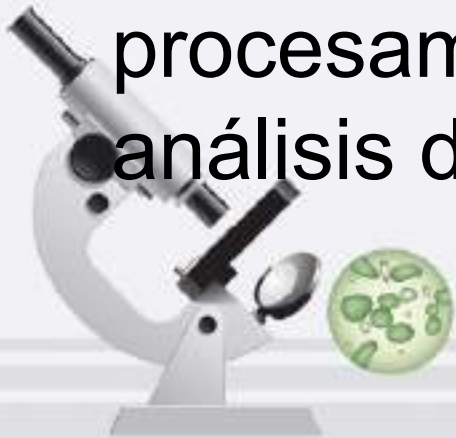
TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS



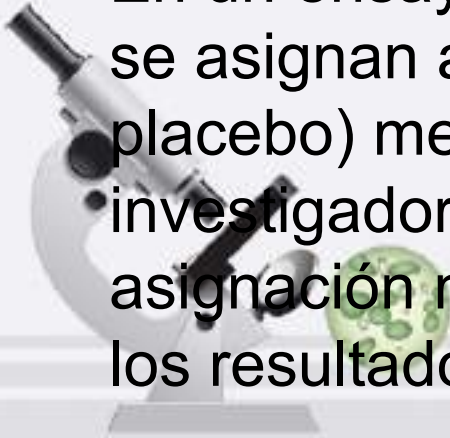
- Un ensayo clínico **abierto** es un ensayo clínico sin grupo de control, por contraposición a un ensayo clínico controlado.
- Ensayo **ciego** en el que el sujeto, pero no el observador, ignora cuál de los posibles tratamientos recibe.
- Ensayo **doble ciego** en el que sujeto y observador ignoran el tratamiento administrado.
- Ensayo **triple ciego** en el que sujeto participante, el investigador observador y el investigador que analiza de datos ignoran el tratamiento recibido.
- Ensayo **paralelo** en el que cada grupo de pacientes recibe simultáneamente un solo tratamiento.
- Ensayo **cruzado** en el que cada individuo recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio.



- Ensayo **unicéntrico** realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extra-hospitalario.
- Ensayo **multicéntrico** es realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados



- Los ensayos **no controlados** son aquellos que no incluyen un grupo control o grupo testigo.
- Los ensayos **controlados** son aquellos que incluyen un grupo control o grupo testigo.
- Ensayo **aleatorizado** es en el que los participantes se asignan al azar a grupos separados para comparar diferentes tratamientos u otras intervenciones.
- En un ensayo clínico **no aleatorizado**, los participantes se asignan a los distintos grupos de tratamiento (o placebo) mediante un método no aleatorio. El investigador decide y controla la asignación. La asignación no aleatoria puede dar lugar a un sesgo en los resultados del ensayo.



Ensayo clínico en humanos

- **Fase I**
 - Voluntarios sanos
 - Sin grupo comparador
 - Dosis crecientes
- **Fase II**
 - Voluntarios sanos y pacientes
 - Establecer el margen de dosis
 - Farmacocinética y farmacodinamia
- **Fase III**
 - Pacientes
 - Grupo control con placebo o intervención ya conocida
- **Fase IV**
(postcomercialización)
 - Pacientes
 - Nuevas indicaciones
 - Asociación con otros fármacos



COMPARATIVA ESTUDIOS FASE II I FASE III

	Fase II	Fase III
Objetivo	Búsqueda de Dosis	Eficacia Clínica / Seguridad
Población	100-300	100-1.000
Criterios Inc./ Exc.	Estrictos	Más laxos
Seguimiento	Corto	Largo
Diseño	Paralelo / Cruzado	Paralelo
Aclatorización	Si	Si
Controles	Si/No	Si
Enmascaramiento	Si/No	Si
Eficacia	Acción Farmacológica	Efecto terapéutico
Seguridad	Tolerabilidad / AEs	AEs



Pilares de un EC

- Origen y tamaño de la muestra
- Asignación aleatoria
- Exposición a los tratamientos
- Enmascaramiento



Origen y tamaño de la muestra

- Fuente u origen de los pacientes
- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Tamaño de la muestra



ALEATORIZACION

- **La asignación aleatoria de las intervenciones es la mejor forma de conseguir que los dos grupos de comparación sean homogéneos.**
- **Para evitar sesgos de selección de pacientes o de asignación de tratamiento, la aleatorización debe ser ciega.**
- **Se puede conseguir mediante sobres cerrados o vía telefónica (IVRS)**
- El IVRS/IWRS es un sistema interactivo de respuesta de voz vía telefónica o por web utilizado para controlar gestiones telemáticas de los ensayos clínicos, como la gestión de stocks o la aleatorización de pacientes.

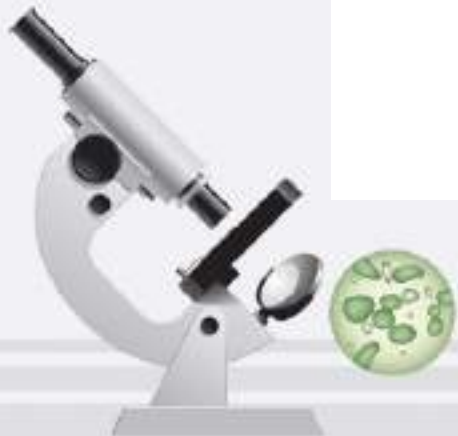
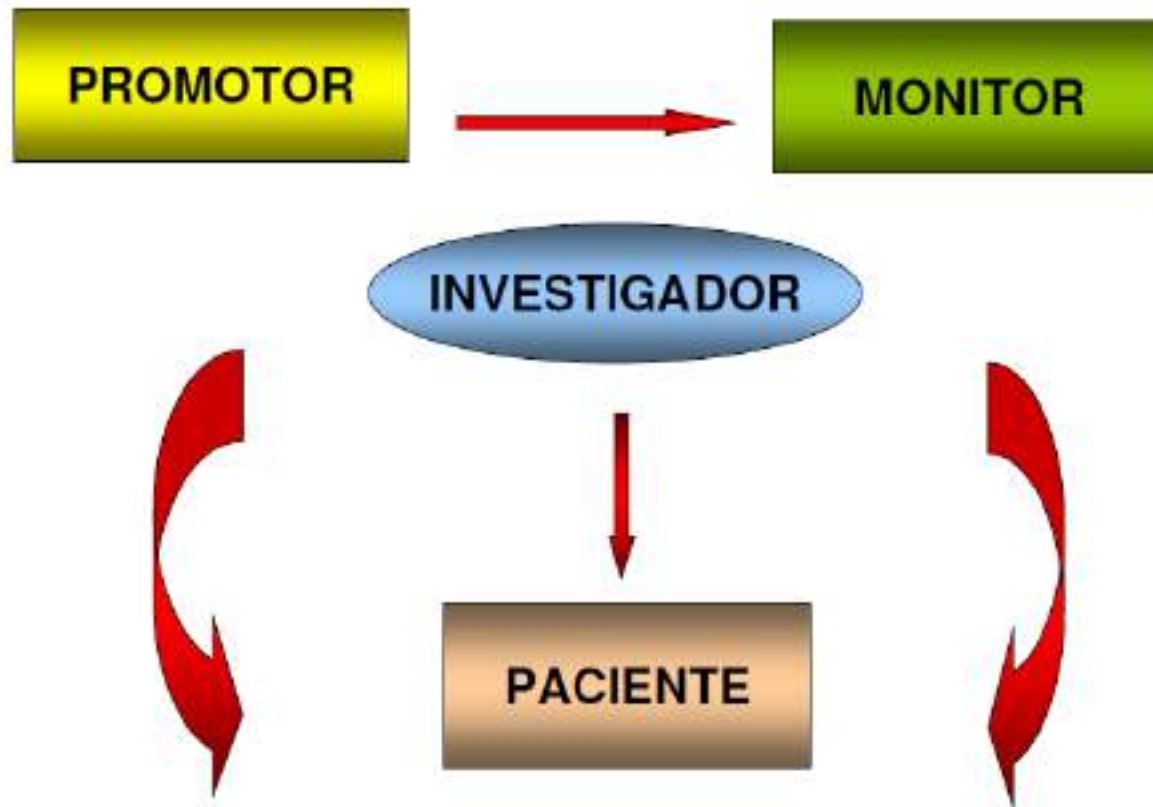


ENMASCARAMIENTO

Consiste en ocultar el tratamiento que está recibiendo cada paciente para evitar que influya en la evaluación del resultado por parte del propio paciente y/o del investigador.

- Conseguir un adecuado enmascaramiento no es fácil.**
- En muchos casos se necesita un placebo con las mismas características organolépticas que el fármaco. Sólo en el laboratorio fabricante.**
- Se puede encapsular para que sean iguales.**
- Cuando se comparan dos fármacos hay que hacer un doble enmascaramiento. (doble dummy)**





PROMOTOR

- Suministrar gratuitamente las muestras de E. C
 - Garantizar las normas de correcta fabricación y etiquetado
 - Responsabilizarse de la conservación de muestras.
 - Llevar un registro de las muestras entregadas
 - Asegurarse que en el centro exista un procedimiento correcto
- RD 223/2004 art.35



MONITOR/CRO

- El *Clinical Research Associate* (CRA) o **monitor de ensayos clínicos** es la persona que trabaja como nexo de unión entre el promotor de un ensayo clínico, generalmente una compañía farmacéutica, y el centro sanitario donde se va a desarrollar dicha investigación clínica, habitualmente un centro hospitalario.
- Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.
- RD 223/2004 (II) art.36



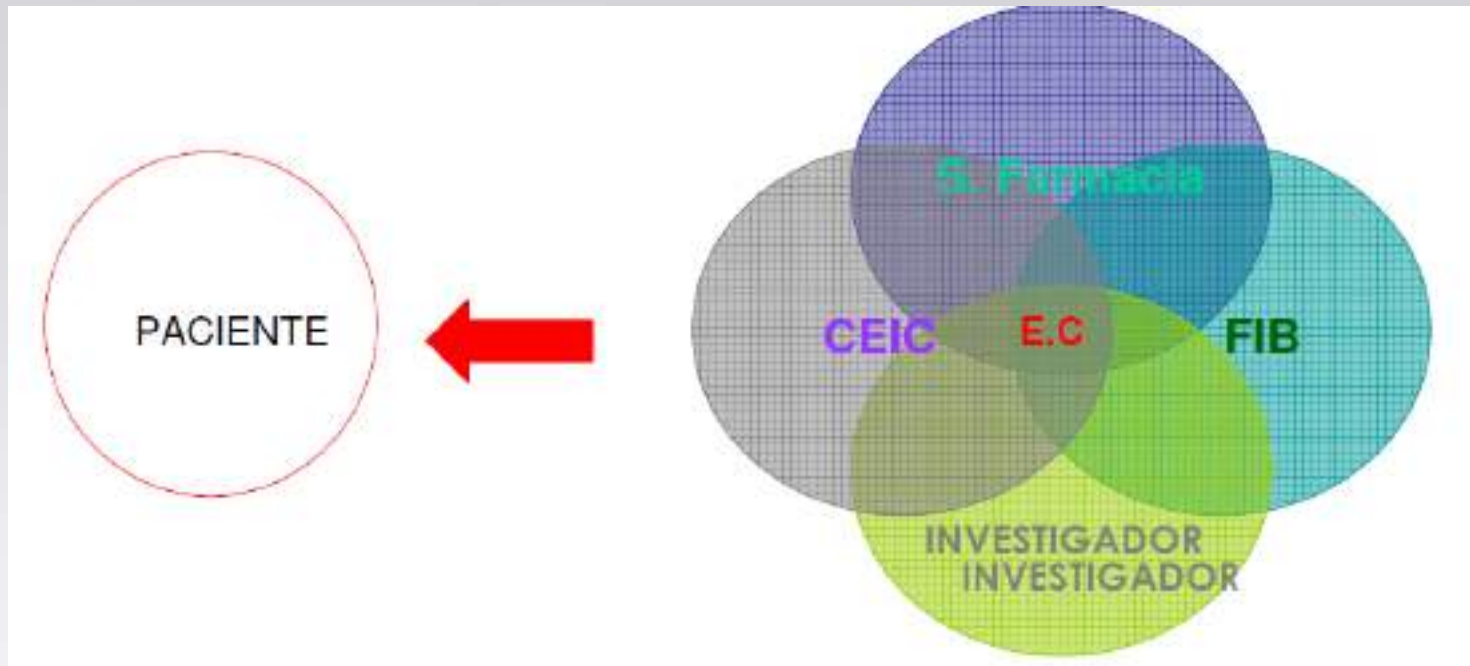
INVESTIGADOR

Se corresponsabiliza con el promotor en la realización práctica del ensayo.

- Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad

RD 223/2004 (II) art.37





Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)
Fundación Investigación Biomédica (FIB).



¿DEBERÍAN LAS REVISTAS MÉDICAS DEJAR DE PUBLICAR ENSAYOS CLÍNICOS FINANCIADOS POR LA INDUSTRIA?

- Los medicamentos recetados son la **tercera causa de muerte** en parte debido a los sesgos de la **evidencia publicada en las revistas.** Sabemos desde hace tiempo que los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica tienen resultados favorables a la compañía financiadora con más frecuencia que los financiados con fondos públicos
- La razón es obvia. La diferencia entre un **análisis honesto y otro menos** honesto de los datos del ensayo puede suponer miles de millones de dólares; los ensayos fraudulentos con algunos inhibidores de la ciclooxygenasa-2 para la artritis o con ISRS para la depresión, son buenos ejemplos de ello



**EDITORIAL Medicamentos que matan y crimen organizado Drugs
that kill and organized crime**
**Carles Llor Médico de Familia,
Universidad Rovira i Virgili, Centro de Atención Primaria Jaume I,
Tarragona,**

- *El título de este editorial hace referencia a un o de los últimos libros escrito por el danés Peter C. Gøtzsche, uno de los libros más impactantes publicados sobre cómo **corrompen las compañías farmacéuticas** a **médicos, academias, sociedades científicas, organizaciones de pacientes, políticos, gobiernos, periodistas y agencias de medicamentos.***
- Gøtzsche conoce muy bien las compañías farmacéuticas desde dentro, ya que pasó sus primeros años trabajando en la industria farmacéutica antes de convertirse en el director del Centro de la Biblioteca Cochrane en los países nórdicos, con sede en Copenhague.



EDITORIAL Medicamentos que matan y crimen organizado

- La industria farmacéutica mundial ha producido algunas de las innovaciones más grandiosas de los últimos 50 años, salvando muchas vidas. **Pero eso no la habilita para esconder datos, confundir á los médicos y dañar a los pacientes**. El común denominador de todos estos libros es el mismo: los fármacos son testados por los mismos laboratorios que los manufacturan, en ensayos clínicos mal diseñados, sobre una pequeña muestra de pacientes poco representativos y unos análisis utilizando técnicas de análisis de datos poco válidas debido al diseño del estudio, de manera que se exageran los beneficios de los tratamientos. **De modo poco sorprendente, estos ensayos clínicos tienden a producir resultados que favorecen al fabricante**. Y sabemos que los estudios patrocinados por la industria son más tendentes a producir resultados positivos que los patrocinados por entidades independientes





" el colesterol , el gran engaño " emitido por rtve en la noche temática
Enlace: https://www.youtube.com/watch?v=9a6NEQ_RuvQ





FARMACOLOGÍA

II

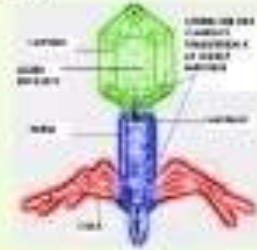
4º CURSO GRADO FARMACIA

Temas 19. Farmacología antiviral.



VIRUS

Son los agentes infecciosos más pequeños



- Tamaño: **10 a 300** nanómetros
- Parásitos intracelulares obligados → sólo se replican en células con metabolismo activo y fuera de ellas macromoléculas inertes
- Compuestas: por **DNA** o **RNA** (nunca los dos)
- **VIRIÓN**: cada partícula viral, cuando está completa y dotada de la capacidad para invadir la célula huésped.
 - Carece de metabolismo, no crece ni se multiplica.

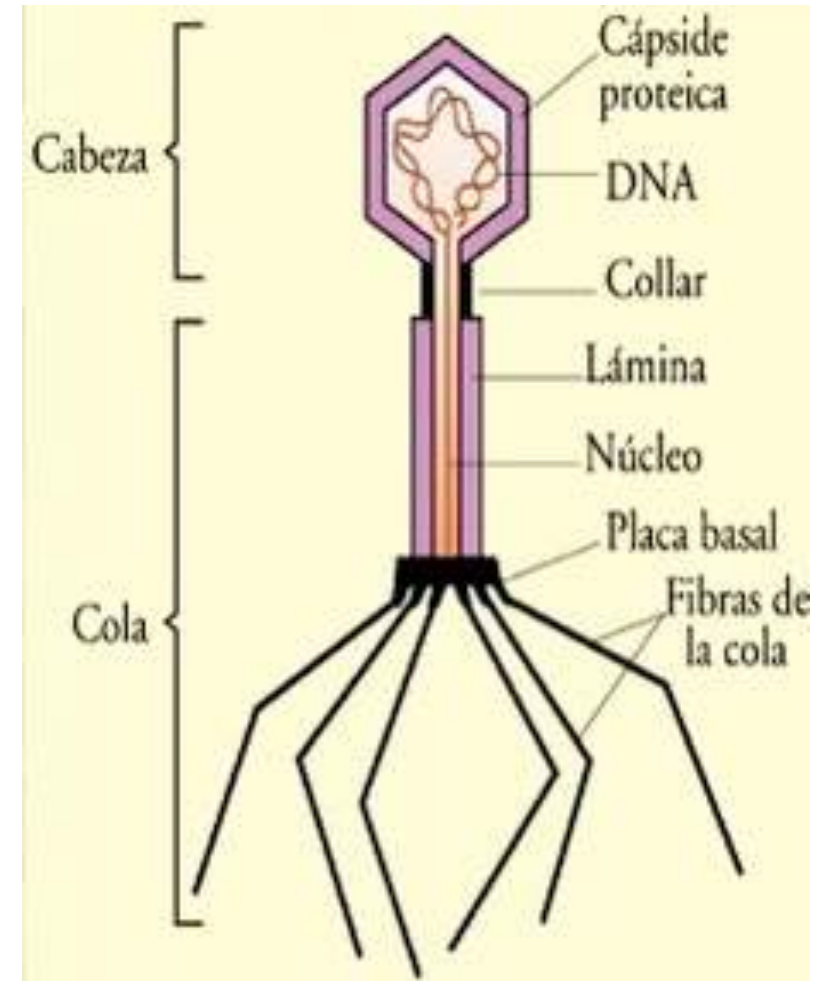
-Capa protectora de proteína: combinada con componentes lipídicos o glúcidos

Cápside: cubierta externa de proteína

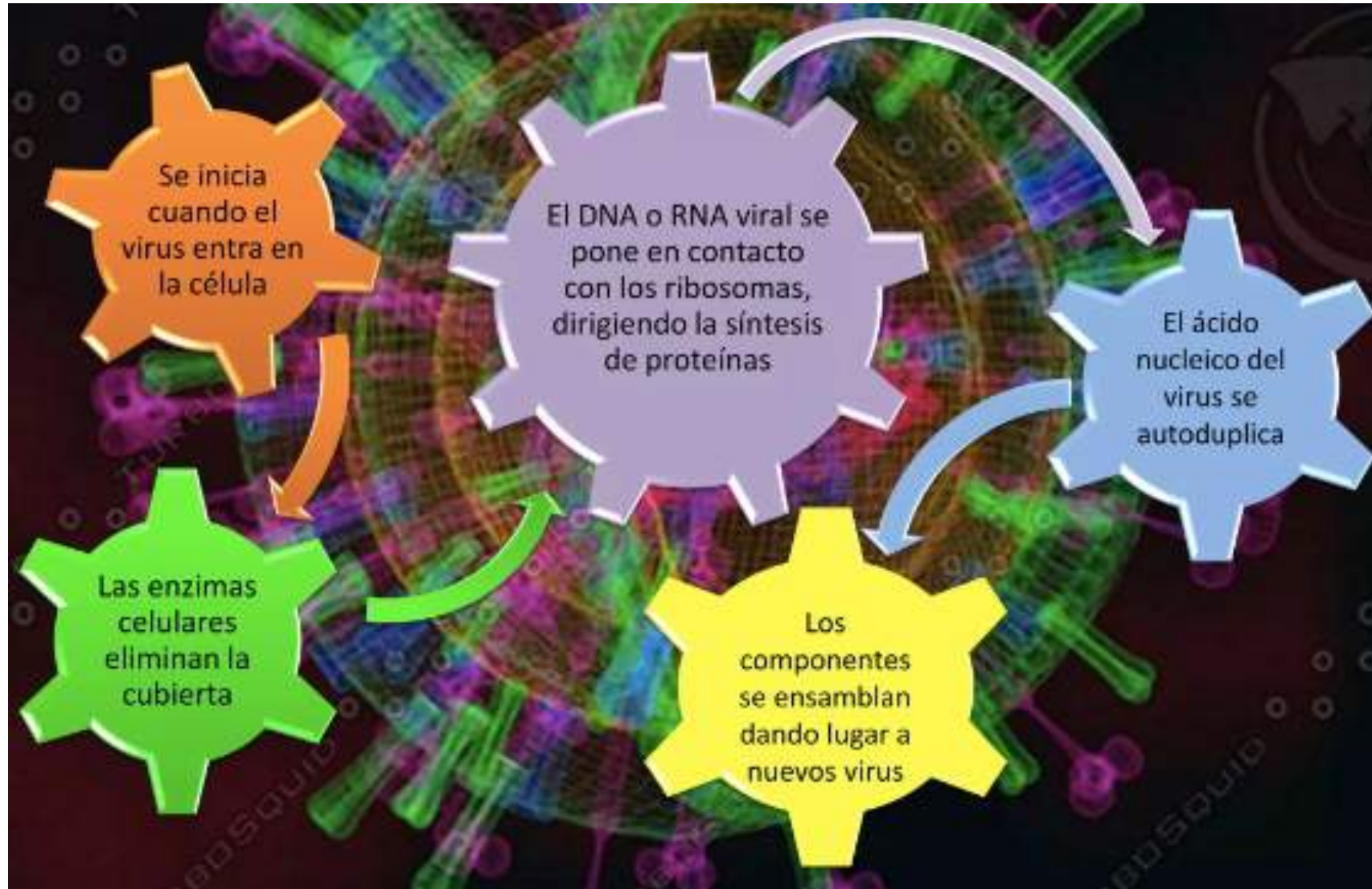
Capsómeros: subunidades que la componen

Carecen de: enzimas y precursores metabólicos para su propia replicación

-Tienen que obtenerlos de la célula huésped que infectan



REPLICACIÓN VIRAL



"REPLICACIÓN VIRAL"



FIJACION o ADSORCIÓN

PENETRACIÓN

REPLICACIÓN

SÍNTESIS

ENSAMBLAJE

LIBERACIÓN

ANTIVIRALES

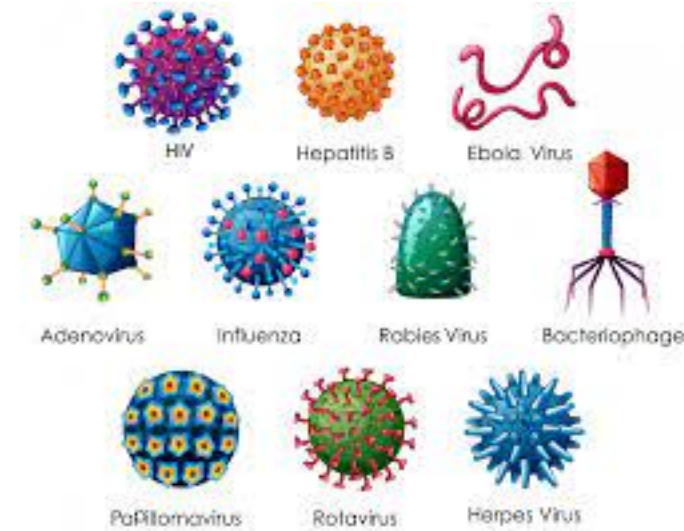
Son un tipo de medicamento usado para el tratamiento de infecciones producidas por virus

- Actúan en varias etapas de la replicación vírica
- > parte **inhiben** la **síntesis de ácidos nucleicos** o la síntesis tardía de las proteínas
- Comparten la propiedad de ser **virustáticos**
- Son **activos** solo **contra** los **virus en replicación** y no afectan a los latentes

**Viricidas:* compuestos químicos que destruyen las partículas virales presentes en el medio ambiente.

Dificultad de desarrollar fármacos antivirales se debe a:

- Toxicidad selectiva: contra microorganismos intracelulares obligados que utilizan los procesos metabólicos de la célula huésped
- Elevada especificidad para inhibir los procesos metabólicos dirigidos por el virus
- Necesidad de alcanzar ↑ concentraciones intracelulares de fármaco
- Falta de test in vitro para valorar su actividad (similares al antibiograma)
- Escasa correlación entre actividad antivírica in vitro e in vivo

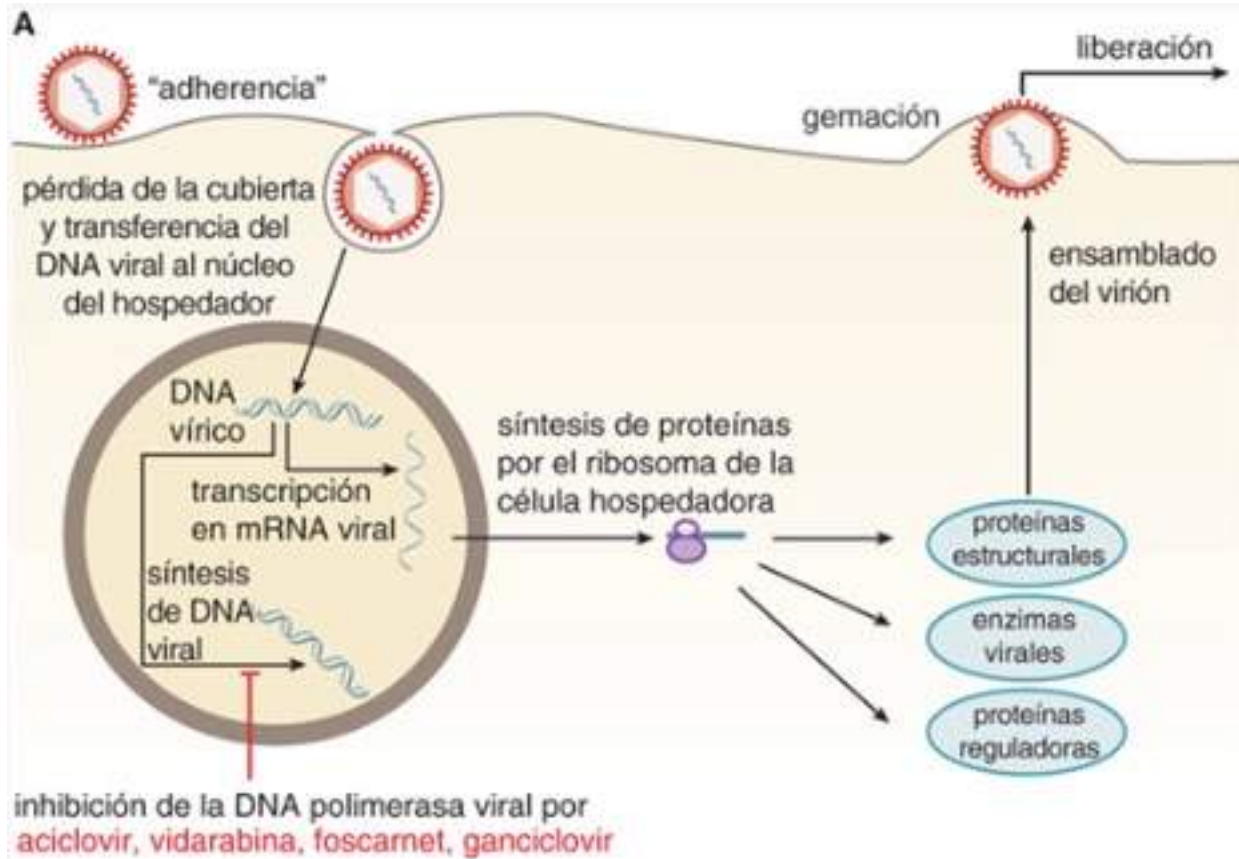


Historia fármacos antivirales

- **Década de los 60's:** Primeros antivirales experimentales , la mayoría para atacar a los virus herpes (VHH) "ensayo-error"
- **Década de los 80's:** Se desarrollaron docenas de tratamientos antivirales que siguen estando disponibles hasta ahora
- **Años 1980:** comenzaron a ser descritas las secuencias genéticas completas de los virus



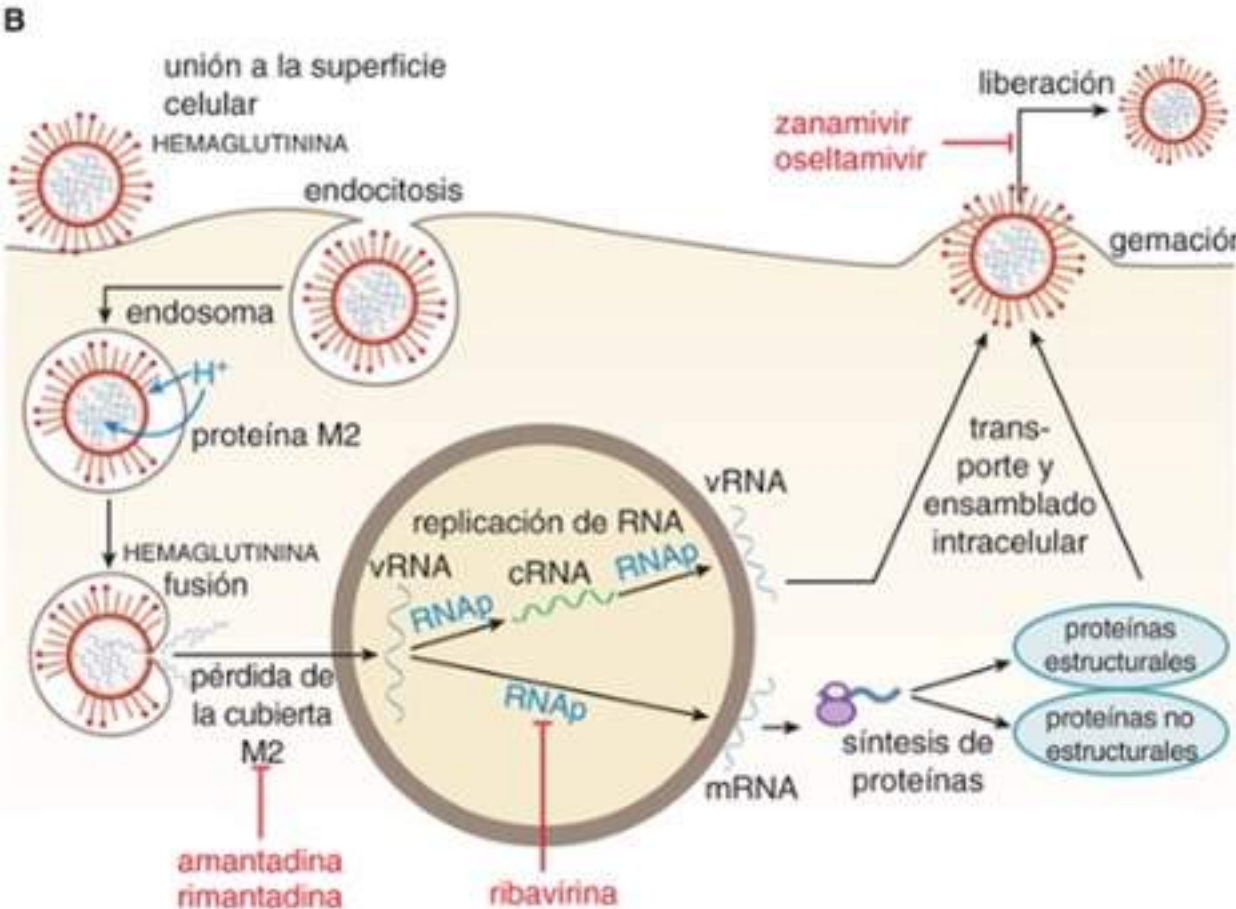
FASES REPLICACIÓN VIRUS DNA Y POSIBLES LUGARES ACTUACIÓN FCOS ANTIVIRALES



— denota bloqueo de la proliferación del virus.

A. Ciclos de replicación del virus de herpes simple, un DNA virus y los probables sitios de acción de los antivirales. La replicación de los virus herpéticos es un proceso regulado por múltiples fases. Después de la infección hay transcripción de un número corto de genes inmediatos-tempranos, mismos que codifican proteínas que regulan su propia síntesis y que se encargan de la síntesis de los genes tempranos que intervienen en la replicación del genoma como las timidinas cinasas, DNA polimerasas y otras más. Después de la replicación de DNA, la mayor parte de los genes de los virus herpéticos (llamados genes tardíos) se expresan y codifican proteínas que son incorporados en los viriones hijos y facilitan su ensamblado.

FASES REPLICACIÓN VIRUS RNA Y POSIBLES LUGARES ACTUACIÓN FCOS ANTIVIRALES



B. Ciclos de replicación del virus de influenza, RNAvirus y los sitios en que se producen los efectos de los antivirales. La célula de mamífero que se incluye es una célula del epitelio de vías respiratorias. La proteína M2 del virus de influenza permite la penetración de iones de hidrógeno en el interior del virión y a su vez estimula la disociación de los segmentos de RNP (proteína ribonuclear) y su liberación en el citoplasma (pérdida de la cubierta). La síntesis de mRNA del virus de influenza necesita un cebador que se separa del mRNA celular y es utilizado por el complejo RNAP del virus. El zanamivir y el oseltamivir, inhibidores de neuraminidasa, inhiben de manera específica la liberación del virus hijo. Las mayúsculas pequeñas indican proteínas del virus.

Clasificación de antivirales

■ No retrovirales

- Inhibidores de la síntesis de proteínas virales: *interferón alfa*.
- Inhibidores de la síntesis de RNA: *ribavirina*.
- Inhibidores de la DNA polimerasa: *aciclovir, ganciclovir*.
- Inhibidores de la liberación del genoma viral: *amantadina, rimantadina*.

■ Retrovirales

- Inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos: *zidovudina (AZT), didanosina*.
- Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos: *nevirapina*.
- Inhibidores de la proteasa: *saquinavir*.

CLASIFICACIÓN

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS PARA VIRUS DISTINTOS DEL VIH

ANÁLOGOS DE
LOS
NUCLEÓSIDOS

Aciclovir – valaciclovir
Ganciclovir – valganciclovir
Lamivudina

Penciclovir - famciclovir
Ribavirina

ANÁLOGOS DE
LOS
NUCLEÓTIDOS

Cidofovir
Adefovir

ANÁLOGOS DE
LOS
PIROFOSFATOS

Foscarnet

AMINAS
TRICÍCLICAS

Amantadina
Rimantadina

CLASIFICACIÓN

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS PARA VIRUS DISTINTOS DEL VIH

ANÁLOGOS
DEL ÁCIDO
SIÁLICO

Zanamivir
Oseltamivir

INTERFERONES

Interferón α
Interferón β
Interferón γ

OTROS
ANTIVÍRICOS

Marivabir
Pleconaril
Palivizumab

CLASIFICACIÓN

FÁRMACOS PARA EL TX DE LA INFECCIÓN POR VIH

INHIBIDORES de la TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS de los NUCLEÓSIDOS

Zidovudina
Didanosina
Emtricitabina
Lamivudina
Estavudina
Abacavir

INHIBIDORES de la TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS de los NUCLEÓTIDOS

Tenofovir

INHIBIDORES de la TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS de los NUCLEÓSIDOS

Efavirenz
Nevirapina

INHIBIDORES de la PROTEASA

Atazanavir
Lopinavir
Fosamprenavir
Saquinavir
Ritonavir
Indinavir
Nelfinavir
Tiplranavir
Darunavir

CLASIFICACIÓN

FÁRMACOS PARA EL TX DE LA INFECCIÓN POR VIH

**INHIBIDORES de
la FUSIÓN**

Enfuvirtida
(T-20)

**INHIBIDORES del
CORRECEPTOR
CCR5**

Maraviroc
Vicriviroc

**INHIBIDORES de
la INTEGRASA**

Raltegravir

ANTIGRIPALES

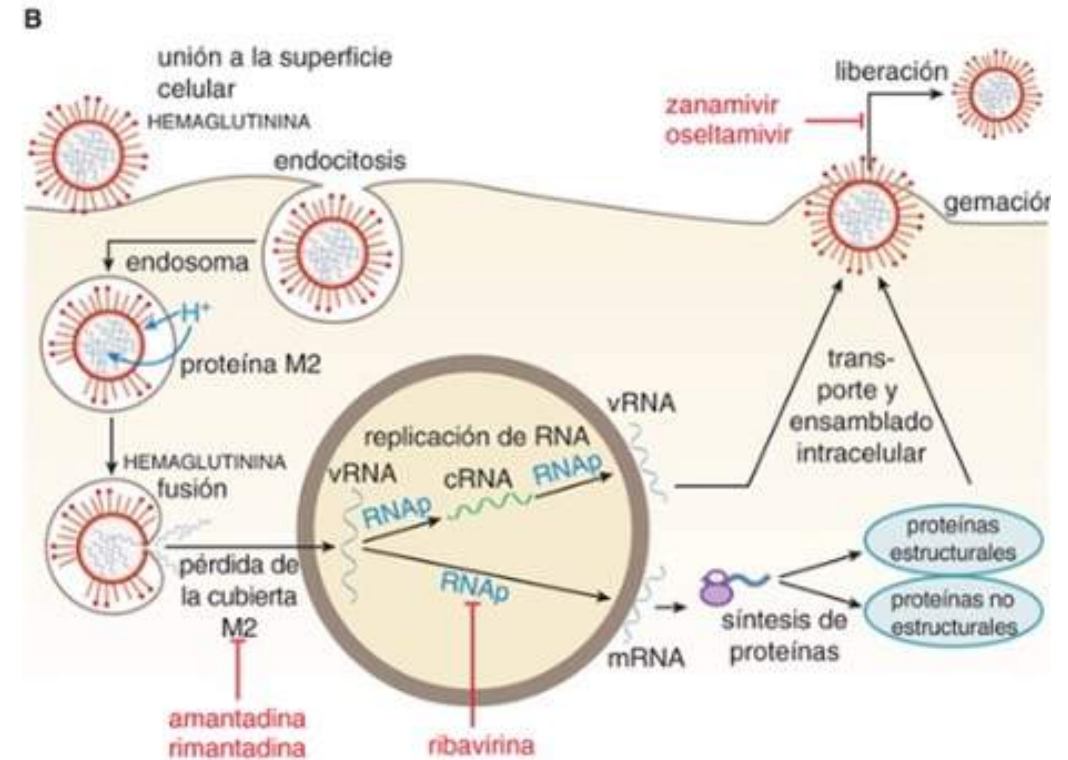


- Gripe: enfermedad epidémica que cursa con una elevada morbilidad. Molesta pero autolimitada.
- Tratamiento sintomático, no otro.
- Antivirales: ancianos o pacientes inmunodeprimidos.
- **Amantidina** y **rimantidina** (farmaco anticolinérgico: importantes efectos adversos) Inhibe la decapsidación (liberación del ADN o ARN para su expresión) del virus influenza tipo A.
- Inhibidores de la neuraminidasa: **OSELTAMIVIR** (TAMIFLU) Y **ZANAMIVIR**. Profilaxis y prevención gripe aviar en humanos. Tratamiento gripe.

AMANTADINA, RIMANTADINA

Mecanismo de acción

- Inhiben la pérdida de la cubierta del ARN viral del virus de la Influenza A dentro de las células huésped, así no libera su genoma por lo tanto se inhibe su replicación
- Se une específicamente a la parte hidrofóbica de la proteína M₂ del virus, que funciona como un canal iónico para la difusión de H⁺ al interior de virión
- Estos fármacos bloquean el canal iónico y previenen la acidificación del virión, que es necesaria para la disociación de la proteína M1
- La amantadina libera dopamina de las neuronas dopaminérgicas centrales : Parkinson



La forma en que ejerce su acción antiparkinsoniana no se conoce con exactitud, pero se postula que induce la liberación de dopamina desde las terminaciones de las neuronas cerebrales, junto a una estimulación de la respuesta de la norepinefrina.

Farmacocinética

- Vía de administración: oral
- Biodisponibilidad: oral muy buena
- Eliminación: renal
- Metabolismo:
 - Amantadina: no se metaboliza en hígado
 - Rimantadina: Es metabolizada en hígado
- C_{max} en moco nasal,
 - Amantadina: casi igual al plasma
 - Rimantadina: 2.5 veces mayor a la del plasma

Aplicación Terapéutica

- Influenza A, debe administrarse dentro de las primeras 48 hrs. desde el comienzo de los síntomas
- Atenúa síntomas y reduce su excreción en moco nasal
- Eficaz para prevenir en pacientes de alto riesgo, disminuyendo su susceptibilidad a adquirir influenza hasta en un 90%

Como tratamiento profiláctico se reserva para los pacientes en los que no se ha administrado la vacuna, e incluso como potenciador de ésta.

Efectos adversos

- Trastornos GI
- Efectos en el SNC (menores en rimantadina)
- Para evitarlos se deben reducir dosis en mayores de 65 años y pacientes con insuficiencia renal

Toxicidad neurológica
(Letargia, ansiedad, insomnio, confusión, temblores, etc.)
*En ancianos
Diarrea
Exantema cutáneo
Efectos colinérgicos como retención urinaria
Insuficiencia cardíaca
Trastornos del sistema nervioso central (SNC)
Mareos
Dificultad al hablar y para concentrarse

Bien absorbida

Se une en 67% a proteínas

Vida media plasmática:
12 a 18 hrs y varía de acuerdo con la depuración de creatinina del paciente

La dosis usual es de 100 mg dos veces al día

El medicamento se presenta en cápsulas de 100mg y jarabe de 50mg/5ml

Otras presentaciones:

Tabletas y solución inyectable

CONTRAINDICACIONES:

En personas con insuficiencia cardíaca

Amantadina



Nombre (IUPAC) sistemático

1-adamantanamina

AMANTADINA

Amantadina



Nombre (IUPAC) sistemático

1-adamantanamina

MALOS USOS

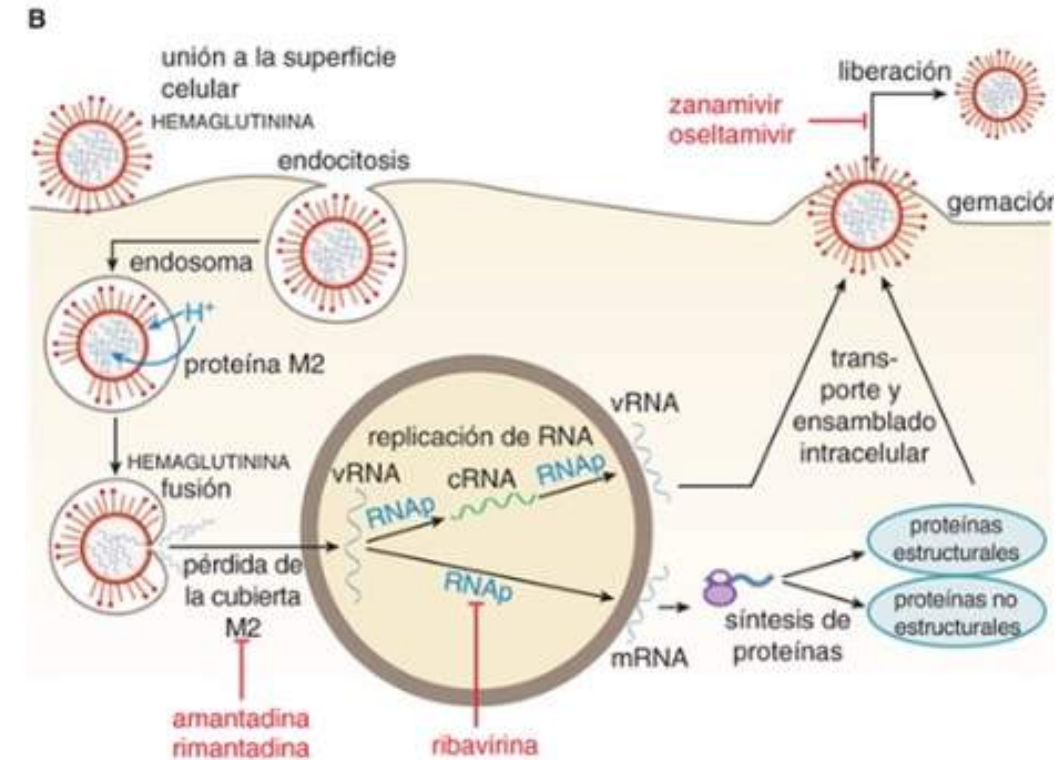
Recientemente, se ha hecho eco de su uso en granjas avícolas de China para proteger las aves de la gripe aviar. En países occidentales, y de acuerdo a normativas de uso, éste sólo está permitido en humanos. Los pollos en China han recibido una cantidad estimada de 2.600 millones de dosis.

La gripe aviar (H5N1) presente en China y en el sudeste asiático se ha hecho resistente a la amantadina, pero otras cepas dispersadas por aves salvajes en Rusia, Kazajistán y Mongolia parecen no serlo.

Éste es un grave problema, ya que una vez que un virus adquiere un tipo de resistencia, no lo pierde, y de esta forma se impide la eliminación del H5N1 en humanos mediante el tratamiento con amantadina. En estos casos, el tratamiento de segunda línea es el oseltamivir, que tiene un mecanismo de acción diferente y frente al cual es menos probable que el virus adquiera resistencia.

OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR

- Inhibidores de la neuraminidasa, enzima que degrada residuos de ácido siálico, indispensable para la liberación del virus de las células infectadas y de los anticuerpos contra el mismo y que jugarían un papel importante en el control de la infección.
- La capa superficial del virus de la influenza A y B posee neuraminidasa (le permite hacer un canal para penetrar la membrana de las células). Tras su replicación, por medio de esta enzima vuelve a salir de la célula hospedadora. Oseltamivir se une a la neuraminidasa en la superficie del virus impidiendo la salida de partículas maduras de la célula hospedadora.
- Profilaxis y prevención gripe aviar en humanos.
- Tratamiento gripe.



ANTIHERPESVIRUS

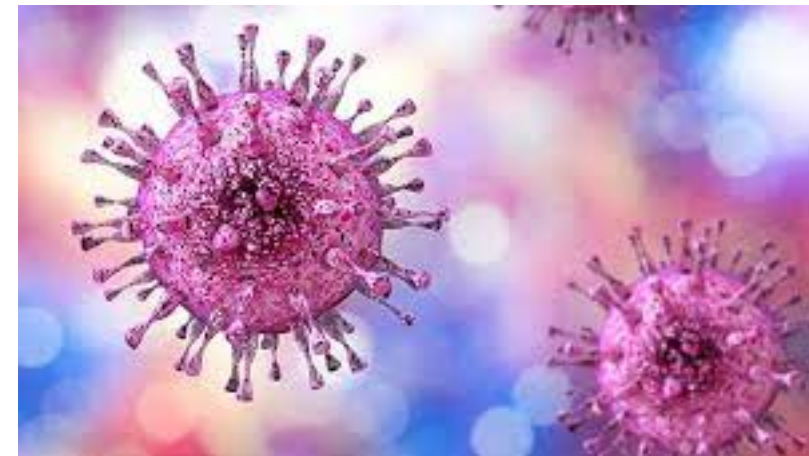
Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos HERPES VIRUS

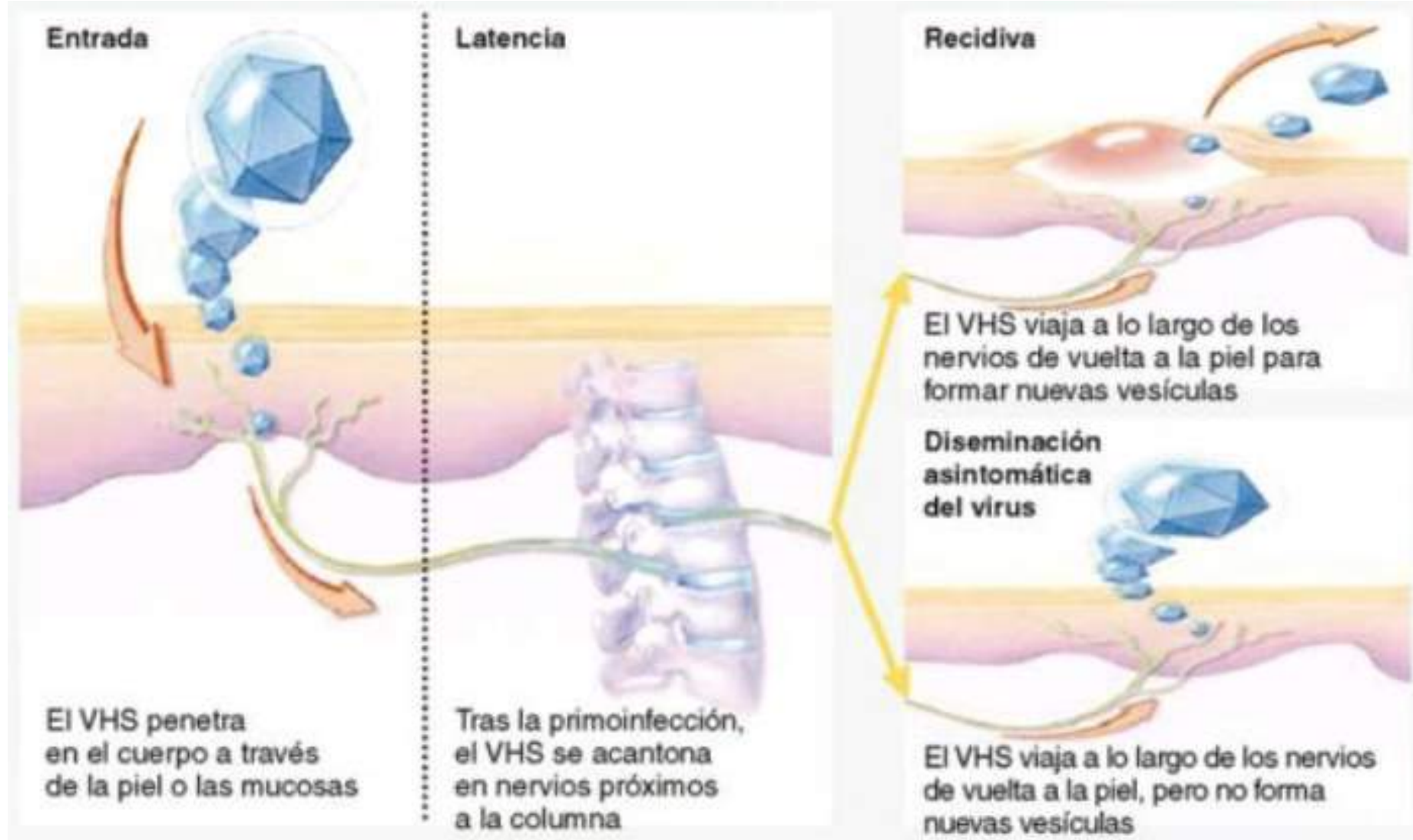
La mayoría de población expuesta a herpes simple 1.

El VHS 2 afecta al aparato genital, transmisión sexual.

Si no se cura hay muchas recidivas.

Las lesiones aparecen con el estrés, exposición al sol, fiebre o ↓ sistema inmunitario







1. Análogos de los nucleósidos

Estructura química muy parecida a las bases que utiliza la célula para sintetizar ADN, los incorpora e impiden la replicación del virus.

ACICLOVIR: VHS 1 y 2, VVZ

Aplicaciones tópicas: Eficaz si se toma al inicio del tratamiento.

Vía oral: Absorción muy limitada, distribución buena (alcanza LCR).

Efectos adversos: cefalea, mareos, temblor, convulsiones, letárgica, insomnio, alucinaciones.. IV: flebitis e irritación por extravasación, elevación creatinina y urea (controles función renal).

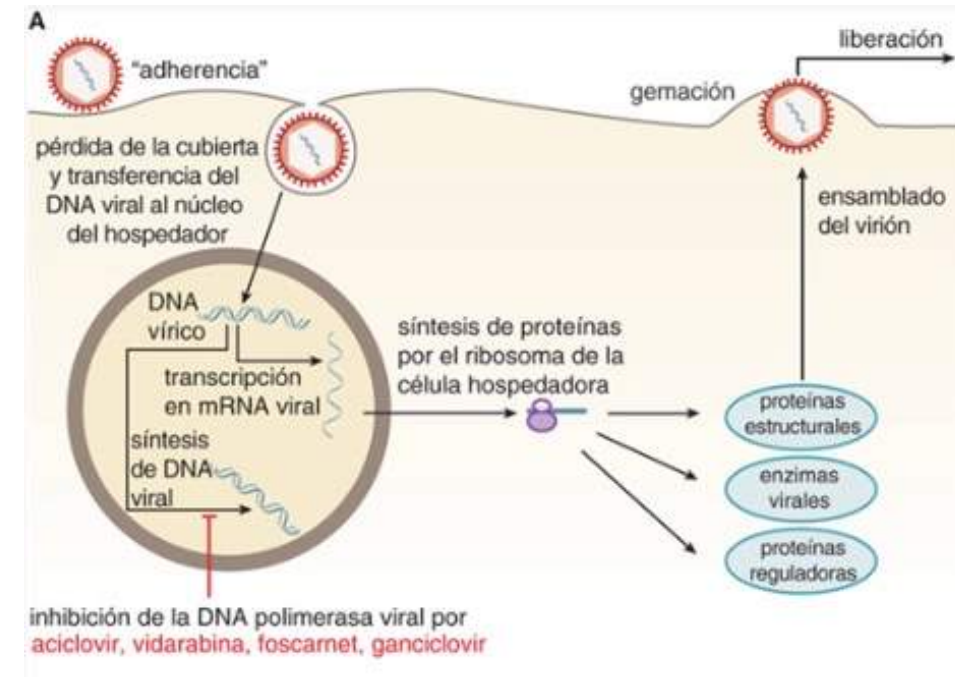
Evitar bolo IV (perfusión mínimo 1 hora)

VALACICLOVIR

FAMCICLOVIR

GANCICLOVIR

BRIVUDINA. Herpes Zóster agudo en inmunocompetentes.



2. Análogos de los pirofosfatos

FOSCARNET:

Impide elongación del ADN

Amplio espectro: VHS 1 y 2, VVZ, CMV, virus influenza... Destaca por su actividad frente a virus CMV resistentes a Ganciclovir y VHS resistentes a aciclovir.

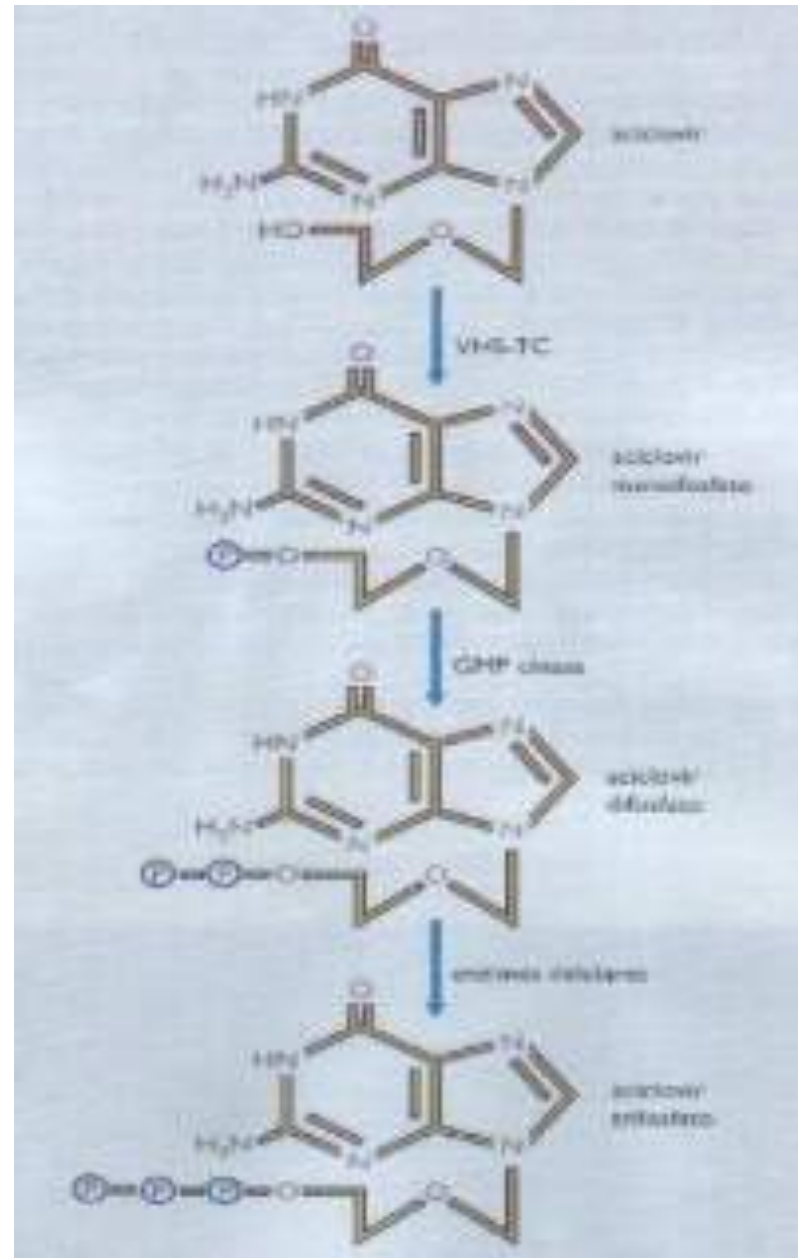
Únicamente parenteral IV

Efectos adversos: Insuficiencia renal aguda, fiebre, vómitos, diarrea, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, calambres, convulsiones y úlceras genitales y orales.

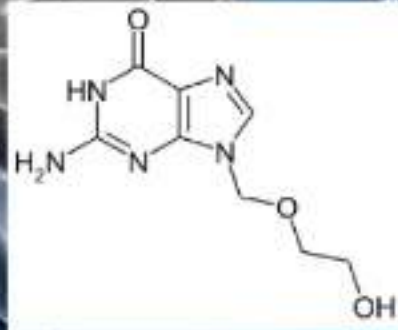
Vigilar función renal 2-3 veces por semana, concentración de calcio sérico y mantener hidratación adecuada (2-2.5 l/día de SSF). Evitar úlceras peneanas. Extremar higiene tras la micción.

ACICLOVIR

- Es un análogo de guanosina
- Necesita de tres fosforilaciones para su activación
- Por esta razón es activado selectivamente en células infectadas



- Actúa **inhibiendo** la **polimerasa del DNA viral**.
- Requiere de varios pasos para la fosforilación para su activación.
- Se **monofosforila** por la **cinasa de timidina** del virus.
- Se fosforila de nuevo con las **quinasas del huésped** para formar un nucleótido.
- Es un sustrato y un **inhibidor** de la **polimerasa del DNA viral**.



A C I C L O V I R

Derivado de la guanosina

Fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por herpes

Es un análogo acíclico del nucleósido 2-desoxiguanosina

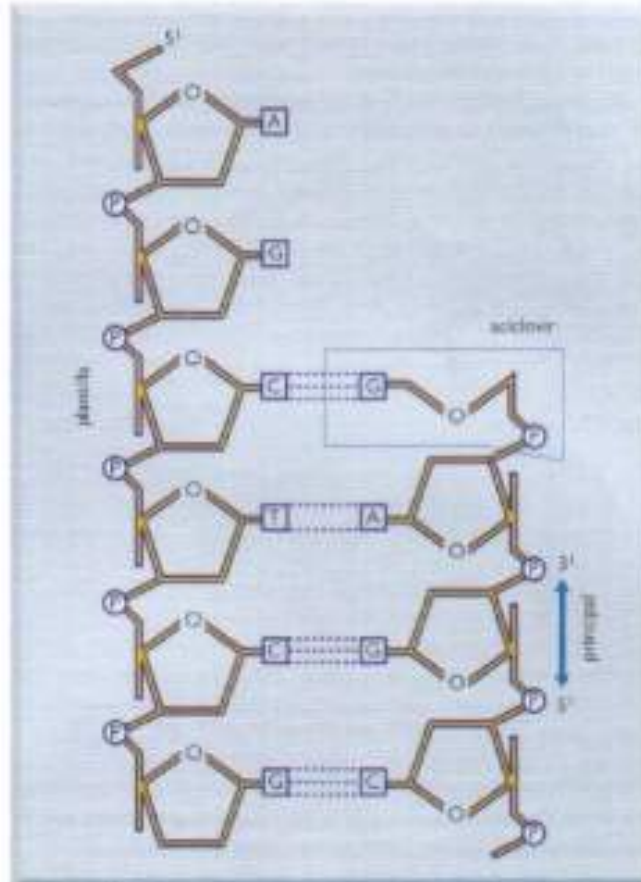
Actividad clínica contra HSV-1 y HSV-2 y VZV

Actividad in vitro contra:
virus de Epstein – Barr (EBV)
Citomegalovirus (CMV)
Virus del herpes humano-6 (HHV-6)

Mecanismo de acción

El trifosfato de Aciclovir inhiben la síntesis de ADN por tres mecanismos:

1. Inhibición competitiva de la ADN-polimerasa del HSV
2. Terminación de la cadena del ADN viral
3. Inhibición no competitiva de la ADN polimerasa del HVS



Farmacocinética

- Vía de administración: oral, IV y tópica
- Biodisponibilidad: oral 15-20%
- C_{max} : 5-10mg /Kg. después de 1hr.
- Eliminación: renal
- $T_{1/2}$: 3-4 hrs.
20 hrs. en anuria

Aplicación Terapéutica

- Oral- Para infecciones primarias y recurrentes de herpes labial y genital
- IV- Para encefalitis e infección neonatal ambas por HSV
- Tópico- Es menos eficaz que el oral



ACICLOVIR

Herpes
virus
genital

Herpes
simple de
los tipos I y
II

Herpes
virus
orolabial

INDICACIÓN

Virus de
Epstein
- Barr

Citomegalovirus

Encefalitis
por
herpes
virus

Herpes
zóster

ORAL

- En los primeros ataques de herpes genital
- Es apenas de leve beneficio en el herpes labial recurrente
- Como el VZV es menos susceptible al aciclovir que el HSV, se requieren dosis mayores

INTRAVENOSO

- Es el tratamiento ideal de la encefalitis por herpes simple
- La infección neonatal por HSV
- Infecciones graves por HSV o VZV

TÓPICO

- Es sustancialmente menos eficaz que el oral para la infección primaria por HSV

Herpes genital inicial grave: Vía I.V. dosis de 5mg/kg cada 8 hrs durante 5 días

Herpes simple y herpes zóster diseminado, Vía I.V. a una dosis de 5mg/kg cada 8 hrs durante 7 días

Por vía oral, en los episodios iniciales es aplicada una dosis de 200mg 5 veces al día durante 10 días

Y para las recurrencias se da 200 mg 5 veces al día durante 5 días

La pomada de aciclovir se prescribe para el herpes genital inicial y herpes mucocutáneo

6 veces al día durante 7 días

Se presenta en cápsulas de 200, tabletas de 400 y 800 mg, ampollitas de 250mg y pomada

Otras presentaciones: crema, infusión, solución en aerosol, suspensión y ungüento oftálmico.

Efectos adversos

- Es muy bien tolerado, en ocasiones causa náusea, diarrea y cefalea

Náuseas
Vómitos
Cefalea
Delirio
Temblor
Diarrea

Inflamación
Flebitis
Hematuria
Erupción cutánea
Convulsiones

Alteración en la
función renal,
debido a
nefropatía
cristalina
Nefritis
intersticial

CONTRAINDICACIONES

The background of the slide features a large, detailed illustration of a coronavirus particle in the center, with several smaller, similar particles scattered around it. The particles are depicted with their characteristic spherical shape and prominent, irregular surface spikes. The overall color scheme is a gradient of blue and teal, giving it a clinical or scientific appearance.

En pacientes
hipersensibles
al fármaco

Enfermedad
hepática activa

Durante la
lactancia

RESISTENCIA AL ACICLOVIR

Puede Aparecer en HSV o VZV

- Por modificación de la cinasa de timidina o la polimerasa de DNA víricas

Se han comunicado infecciones clínicamente resistentes en hospedadores con inmunodepresión

- Casi todos los virus aislados en la clínica son resistentes con base en la deficiente actividad de la cinasa de timidina

Por tanto tiene resistencia cruzada con el valaciclovir, famciclovir y ganciclovir

- Los agentes como foscarnet, cidofovir y trifluridina no requieren activación por la cinasa de timidina vírica

VALACICLOVIR

- El valaciclovir es un medicamento antiviral que se utiliza para el tratamiento de las infecciones causadas el virus del herpes.
- Es un profarmaco que se convierte en aciclovir que es la sustancia activa. Se presenta en forma de comprimidos de 500 y 1000 mg.
- Está indicado en en el herpes zoster, el herpes genital y en la prevención de las infecciones por el citomegalovirus en los receptores de trasplantes de corazón o riñón.

- El valaciclovir es hidrolizado por la enzima valaciclovir hidroxilasa que lo transforma en aciclovir y valina.
- El aciclovir es la sustancia activa, inhibe la síntesis del ADN viral y se muestra activo frente al virus del herpes simple tipo I y II, virus varicela zoster, citomegalovirus y virus de Epstein - Barr.



Es el éster –valilo del
aciclovir

Se convierte con
rapidez en aciclovir
después de su
administración oral o
de la hidrólisis
enzimática de primer
paso en el hígado e
intestino

La biodisponibilidad
oral es de 54 a 70% y
las concentraciones
en líquido
cefalorraquídeo son
de casi 50% de las
séricas

La vida media de
eliminación es de 2.5
a 3.3 hrs.

- Los usos aprobados incluyen el tx del herpes genital primario recurrente, la supresión del herpes genital recurrente frecuente, como tx de un día del herpes bucolabial y para el tx del herpes zoster

Evitar en pacientes con **VIH** avanzado y en trasplante renal y de médula ósea por riesgo de **síndrome hemolítico-urémico** y púrpura trombótica trombocitopénica



TTP, se forman coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños de todo el cuerpo. Los coágulos pueden limitar o bloquear el flujo de sangre a los órganos, como el cerebro, los riñones y el corazón. Raro y potencialmente mortal.

Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una enfermedad grave, caracterizada por daño agudo de los riñones, asociado a alteraciones en las células de la sangre: trombocitopenia (reducción de plaquetas, necesarias para formar los coágulos) y anemia (causada por ruptura anormal de glóbulos rojos).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA

- Oral. Ads. Herpes zóster: 1 g/8 h, 7 días.
- Herpes simple: 500 mg/12 h;
- episodio inicial grave: 10 días;
- recurrencias: 5 días.
- Prevención de herpes simple en inmunocompetentes: 500 mg/24 h;
- en inmunodeprimidos: 500 mg/12 h;
- recurrencias muy frecuentes (≥ 10 /año): 250 mg/12 h.
- prevención en inmunocompetentes: 250 mg/ 24 h;

**Reacciones
adversas**

Cefalea, náusea,
disnea, erupción
cutánea,
fotosensibilidad.

Insuficiencia renal

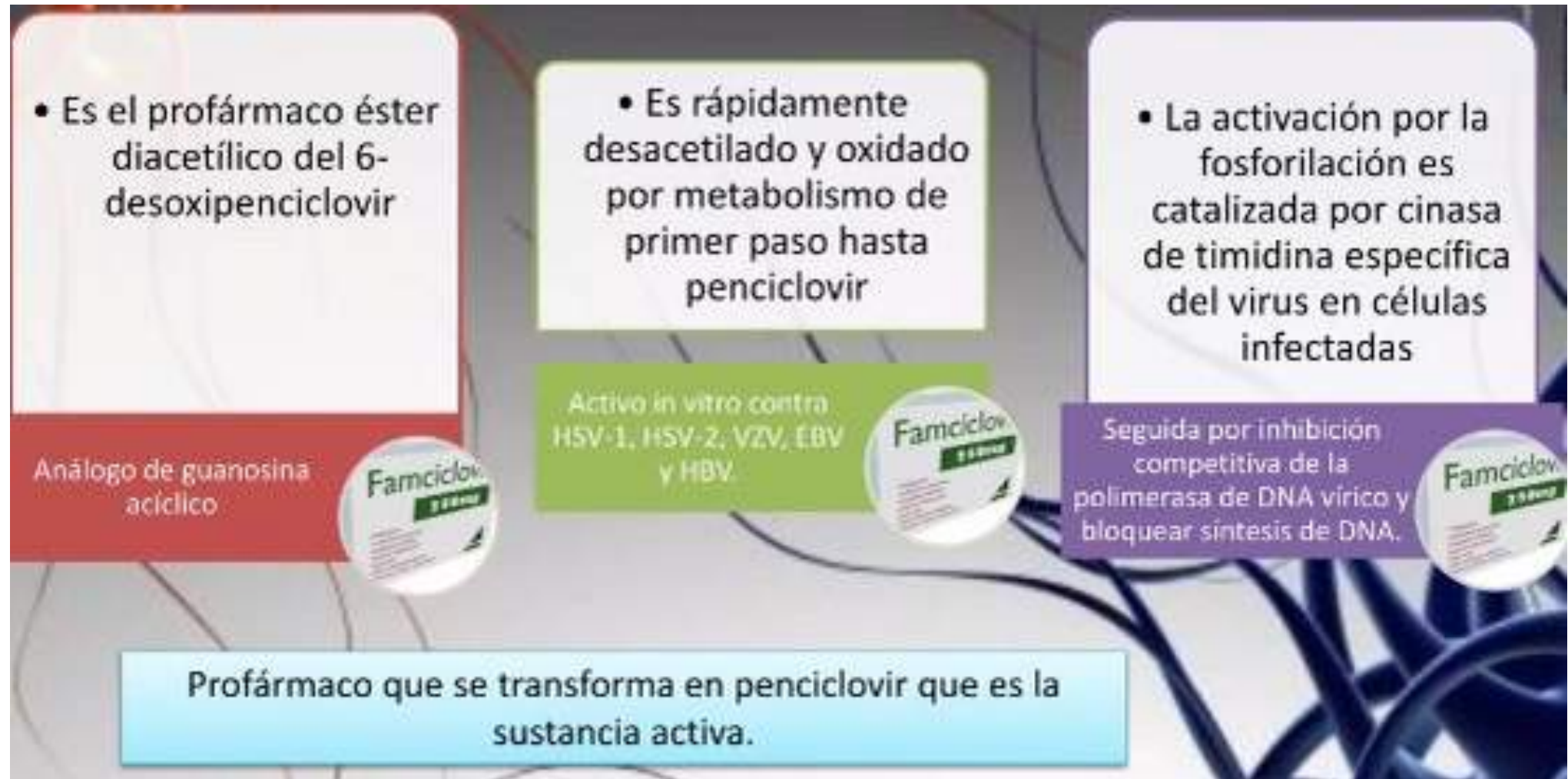
**Precaución. Ajustar
dosis según.**

**Mayor riesgo de
efectos adversos
neurológicos.**

Contraindicaciones

**Hipersensibilidad a
valaciclovir o
aciclovir.**

FAMCICLOVIR



F
A
M
C
I
C
L
O
V
I
R

No causa terminación de la cadena

El trifosfato de penciclovir tiene menor afinidad por la polimerasa de DNA vírica que el trifosfato de aciclovir

Alcanza concentraciones intracelulares más altas

Las mutantes clínicas más frecuentemente encontradas de HSV presentan deficiencia de la cinasa de timidina

INDICACIONES

- Es indicado en el tratamiento del herpes zoster, el herpes genital, para evitar las recurrencias en las infecciones por el virus del herpes simple y en el tratamiento de infecciones por el virus del herpes simple en pacientes infectados por el virus VIH.

DOSIS

- Esta disponible en comprimidos de 125, 250, 500 y 750 mg. Para el tratamiento del herpes zoster, la dosis habitual es 500 mg cada 8 horas durante 7 días.
- Es un producto con nefrotoxicidad, que precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, determinado por el valor del aclaramiento de creatinina.

LACTANCIA

- Se desconoce si famciclovir se excreta en la leche materna humana.
- Estudios en animales han mostrado que penciclovir se excreta en la leche materna.
- Si las condiciones de la madre obligan a tratarla con famciclovir, ha de considerarse la interrupción de la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

- Cefalea, mareo, somnolencia, náuseas, vómitos, erupción cutánea, prurito, alteración de análisis función hepática.
- Adenocarcinoma mamario aumentó en ratas hembra que recibieron famciclovir por 2 años.

FOSCARNET



FARMACODINAMIA

Actúa inhibiendo la DNA polimerasa viral

FARMACOCINÉTICA

Se administra sólo por vía intravenosa

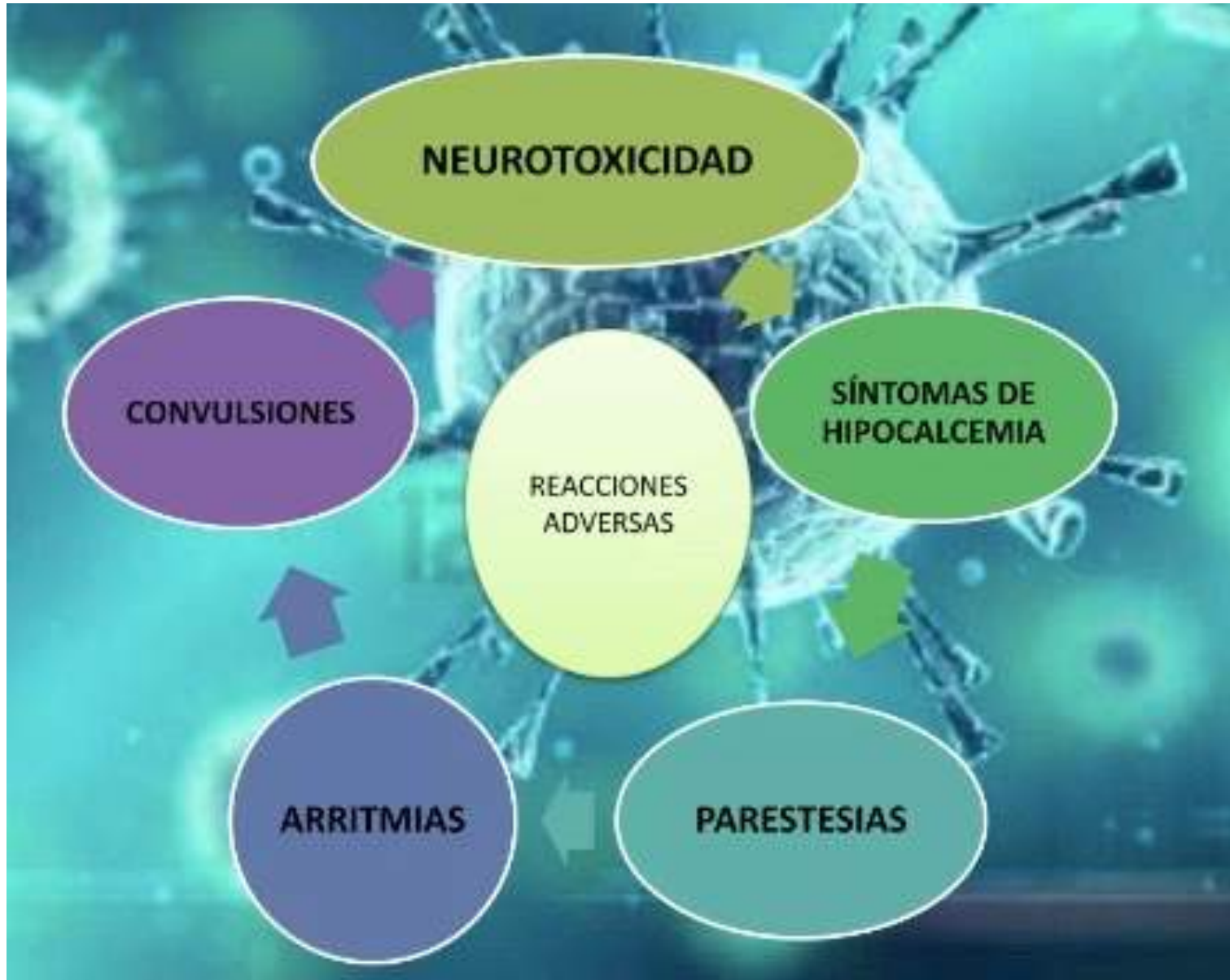
Su vida media: 4 a 8 hrs

Más de 80% del medicamento se elimina sin cambio a través de la orina

Se usa en tx de retinitis por citomegalovirus resistentes al ganciclovir y cepas de herpes virus resistentes al aciclovir

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhibe a la polimerasa del DNA vírico, la polimerasa de RNA y la transcriptasa inversa del VIH en forma directa sin requerir activación por fosforilación.
- Bloquea el sitio de unión del pirofosfato de esas enzimas e inhibe la degradación de pirofosfato a partir de trifosfatos de desoxinucleótidos.
- Tiene actividad in vitro contra: HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8 y VIH-1.



CITOMEGALOVIRUS

El *citomegalovirus* (CMV), es una forma de herpes virus; en humanos es conocido como Human herpes virus 5 (HHV-5).

Pertenece a la subfamilia *Betaherpes virinae* de la familia *Herpes viridae*.

Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas producto del debilitamiento del citoesqueleto.

Este virus es una de las principales causas de la mononucleosis infecciosa.

El CMV afecta a personas tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos.

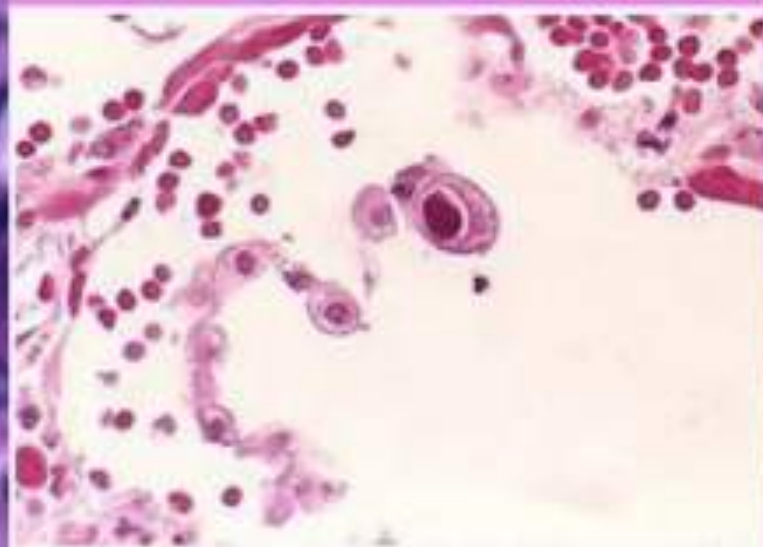
Es en los pacientes inmunodeprimidos en los que produce complicaciones severas. Sin embargo, en el resto también se han descrito afecciones tales como el síndrome similar a mononucleosis, faringitis, linfadenopatías o artralgias.

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

El CMV principalmente ataca a las glándulas salivares y puede ser una enfermedad grave o fatal para los fetos durante el embarazo.

La infección por CMV también puede poner en peligro la vida de los pacientes que sufren inmunodeficiencia.

Citomegalovirus



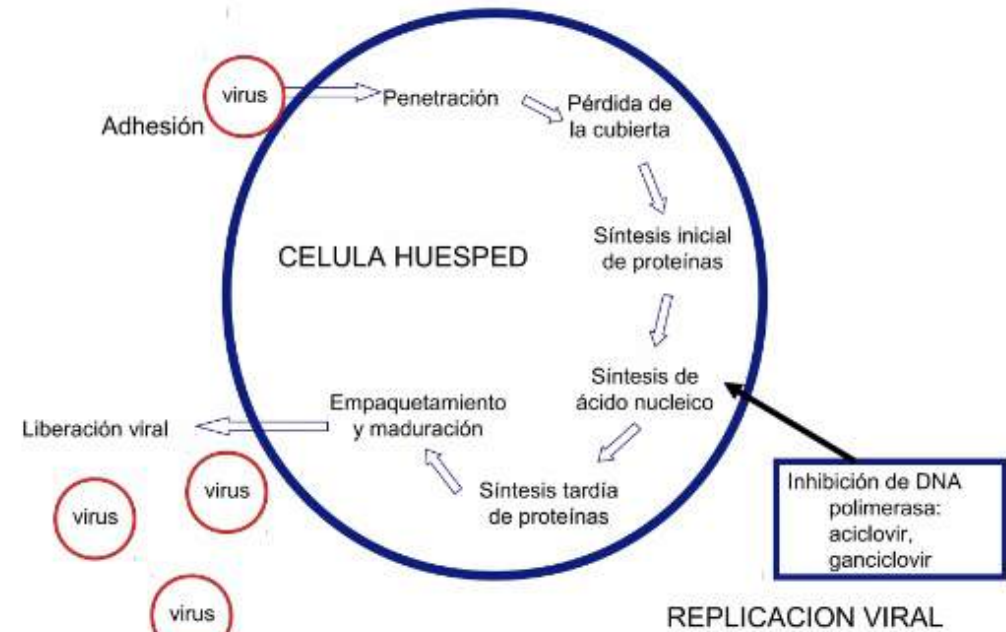
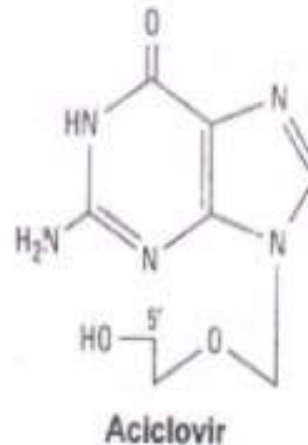
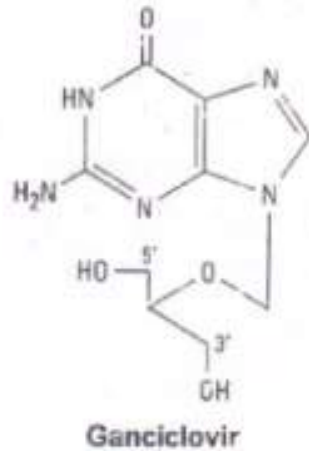
Neumocito pulmonar infectado con CMV.

Los virus se hallan en muchas especies de mamíferos

GANCICLOVIR

El Ganciclovir pertenece a la misma familia que el aciclovir

- Requiere de una trifosforilación para su activación
- La monofosforilación es catalizada por la fosfodiesterasa y por la TC en células infectadas
- Ganciclovir trifosfato compite por la inhibición viral de la ADN polimerasa



TC: Timina cinasa

Fármaco que fue sintetizado como un análogo nucleósido acíclico de la guanina en el curso de la búsqueda de un fármaco con actividad contra el citomegalovirus

FARMACODINAMIA

Inhibe la síntesis de la polimerasa del DNA viral e impide la replicación del citomegalovirus

FARMACOCINÉTICA

Es administrado por vía oral e intravenosa.

Se une poco a las proteínas plasmáticas.

Su vida media es de 3 hrs.

Es metabolizado en hígado

Eliminado en orina y fácilmente por hemodiálisis

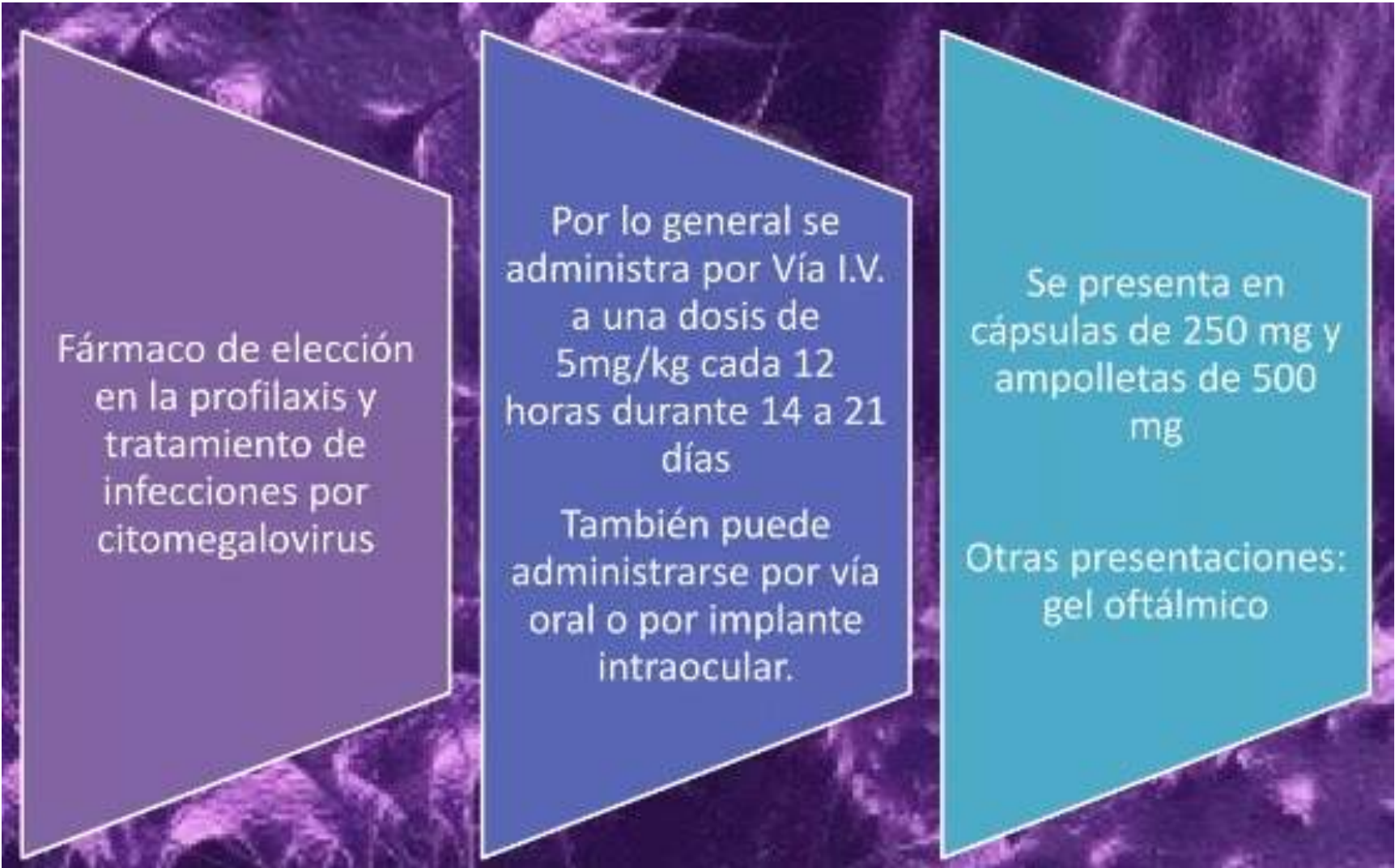
Farmacocinética

- Vía de administración: oral, IV e intravítrea
- Biodisponibilidad: oral 6-9%
- Eliminación: renal
- $T_{1/2}$: 2-4 hrs.

Aplicaciones terapéuticas

- Tiene actividad contra **CMV**, HSV, VZV y EBV
- Su acción contra CMV es 50 veces mayor que la de aciclovir
- IV- Infecciones graves por CMV
- Oral- **Infecciones de retina** por CMV
- Intravítrea- Para **retinitis** por CMV mediante un dispositivo de liberación lenta

Su actividad contra CMV es hasta 100 veces mayor que la del aciclovir



Fármaco de elección
en la profilaxis y
tratamiento de
infecciones por
citomegalovirus

Por lo general se
administra por Vía I.V.
a una dosis de
5mg/kg cada 12
horas durante 14 a 21
días

También puede
administrarse por vía
oral o por implante
intraocular.

Se presenta en
cápsulas de 250 mg y
ampolletas de 500
mg

Otras presentaciones:
gel oftálmico

Se ha demostrado que el ganciclovir intravenoso retrasa el avance de la retinitis por CMV en pacientes con sida.

El tratamiento doble con foscarnet y ganciclovir ha mostrado más eficacia para retrasar el avance de la retinitis que cualquiera de los fármacos administrado solo.

El ganciclovir I.V. se usa también para tratar la colitis por CMV, esofagitis y neumonía en pacientes con inmunodepresión.

El ganciclovir I.V., seguido por famciclovir o aciclovir oral a dosis altas disminuye el riesgo de infección por CMV en receptores de trasplante.

El riesgo de sarcoma de Kaposi disminuye en pacientes con sida que reciben ganciclovir a largo plazo (*supuestamente por su actividad in vitro contra HHV-8*).

También vía I.V. para tratar la retinitis por CMV ya sea por inyección intravítrea directa o por implante intraocular.

La resistencia al ganciclovir aumenta con la duración de su uso.

La mutación más frecuente, en UL97, produce disminución de la concentración de la forma trifosforilada (activa) del ganciclovir.

La mutación menos frecuente de UL97 en la polimerasa de ADN causa cifras más altas de resistencia y resistencia cruzada potencial con cidofovir y foscarnet.

Puede considerarse también la adición de globulina hiperinmune contra CMV.

REACCIONES ADVERSAS

Mielosupresión, en especial la neutropenia

granulocitopenia, trombopenia, anemia, fiebre, náuseas, vómito

dispepsia, diarrea, anorexia e incrementos de los niveles de creatinina y urea en sangre

Eritema, malestar, alteración en la función hepática y renal

inhibidor de la espermatogénesis

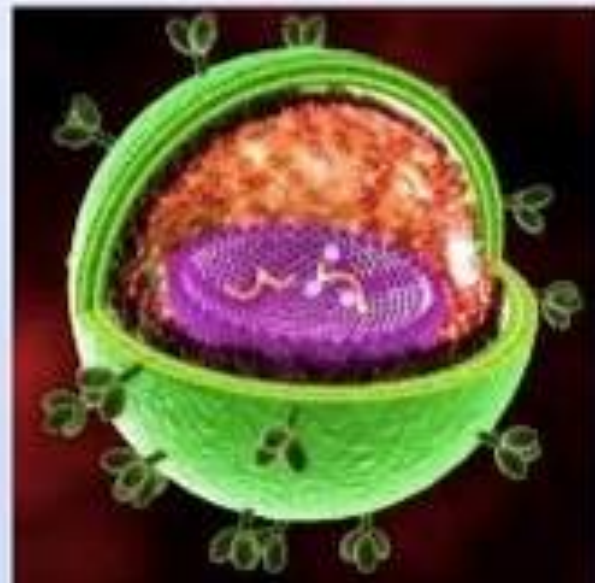
- En general es muy bien tolerado, en ocasiones causa efectos en el SNC

HEPATITIS B

- La hepatitis B es causada por un virus del género *Orthohepadnavirus* perteneciente a la familia Hepadnaviridae
- Cualquier persona puede contraer hepatitis B teniendo relaciones sexuales sin protección
- Usando drogas inyectables



- La hepatitis B puede vivir en todos los líquidos del cuerpo, pero se transmite principalmente a través de la sangre, el semen y los líquidos vaginales.
- El virus también puede vivir en líquidos del cuerpo como la saliva, las lágrimas y la leche materna.



Tratamiento



- * El interferón se aplica mediante inyección diaria o tres veces por semana. A la mayoría de los pacientes se le da tratamiento durante cuatro meses.
- * El interferón pegilado se inyecta solo una vez por semana.
- * La lamivudina, se toma oralmente una vez por día. Generalmente el tratamiento dura un año.

Tratamiento:

- * El adefovir dipivoxil, se toma oralmente una vez por día. Generalmente el tratamiento dura un año.

- * Cirugía.

La hepatitis B puede acabar dañando el hígado de forma irreversible, de forma que la única solución sería un trasplante

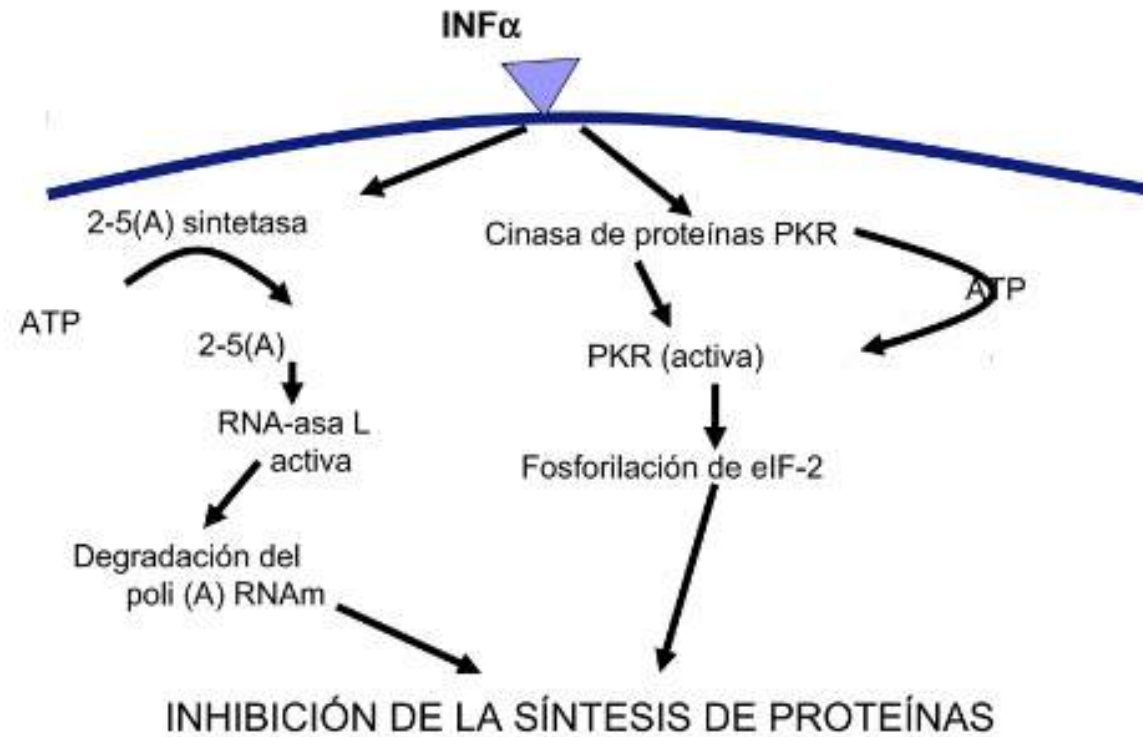


INTERFERON

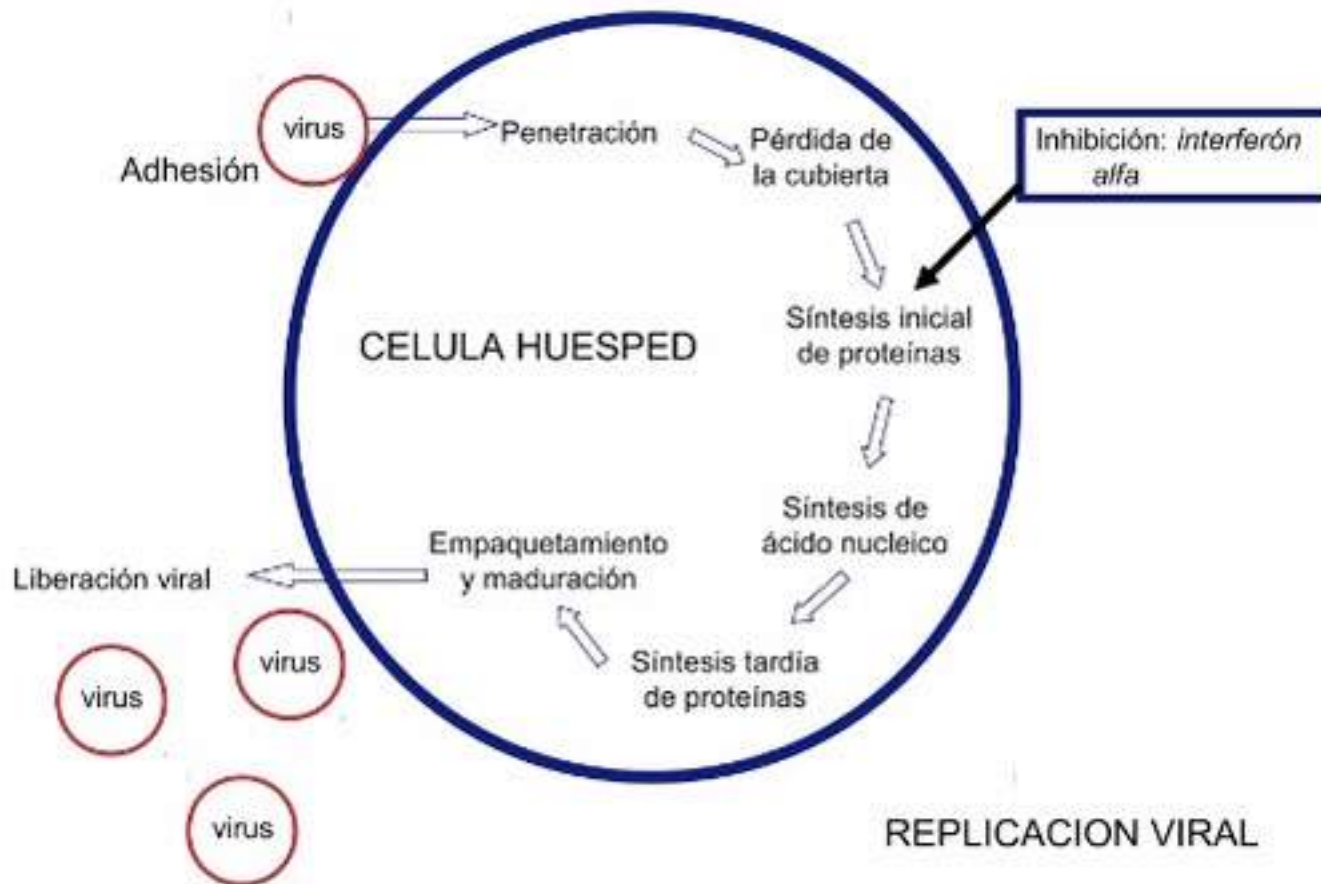
- Son citocinas potentes con actividades:
 - Immunomoduladora
 - Antiproliferativa
 - Antiviral
- Son proteínas sintetizadas por casi todas las células del organismo
- Reaccionan a diversos factores inductores:
 - Herida
 - Traumatismo
 - Infección viral (los virus de RNA son los inductores más fuertes)
- Los interferones con potencia antiviral se denominan INF antivirales o INF tipo I:
 - **INF α**
 - INF β

proteínas celulares que regulan la respuesta inmune mediante la coordinación de la actividad de varios tipos de células inmunes

Mecanismo de acción



Parece actuar por inducción de señales intracelulares posteriores a la unión a receptores de una membrana celular específica, con el resultado de una inhibición de la penetración, traducción, transcripción, procesamiento de proteínas, maduración y diseminación víricas.



El interferón ejerce efectos antivirales al aumentar la producción y/o liberación de enzimas específicas (2'5'-OAS y la proteína quinasa)

Esas enzimas contribuyen a la inhibición de la replicación viral mediante la activación de endorribonucleasas que escinden el ARN viral de cadena sencilla, quedando por lo tanto, inhibida la traducción de las proteínas virales.

Las enzimas inducidas por el interferón también pueden inhibir la penetración viral en las células por un lado, el ensamblaje viral y salida de los virus de la célula.

La expresión de antígenos mayores de histocompatibilidad por los interferones también puede contribuir a la actividad antiviral mediante el aumento de los efectos líticos de los linfocitos T citotóxicos.

Una amplia gama de virus, particularmente los virus de ARN, son sensibles a las acciones antivirales de los interferones.

Farmacocinética

- Se absorbe bien de los depósitos intramusculares y subcutáneos
- Biodisponibilidad de 83-93%
- Se distribuye en forma amplia en el organismo, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica
- Biotransformación hepática limitada
- Se elimina en bilis y orina
- Vida media de eliminación de 5 a 7 horas

Aplicaciones terapéuticas

Enfermedad y agente etiológico	Patología	Beneficios del tratamiento
Papiloma cutáneo y genital <i>Papilomavirus</i>	Partículas virales infectan todas las estructuras de la piel y causan inflamación localizada. Reproducción viral a nivel del epitelio escamoso de la piel produciendo verrugas y en membranas mucosas produciendo papiloma genital Produce dilatación de queratinocitos	Inyección intralesional (3 UM) se acompaña de eliminación completa de las excrecencias en 36 a 62% de los pacientes
Sarcoma de Kaposi <i>Herpesvirus 8</i>	El ADN del virus adherido a linfocitos de sangre periférica (linf B). VHH8 infecta linf B, linf indiferenciados, endotelio vascular, fibrositos vasculares y otras células presenta homología con proteínas humanas que estimulan el crecimiento y evita la apoptosis de células infectadas	36 UM/día/10-12 semanas beneficio transitorio únicamente y mayor toxicidad

Aplicaciones terapéuticas

Enfermedad y agente etiológico	Patología	Beneficios del tratamiento
Hepatitis crónica B <i>Hepadnavirus</i>	Necrosis de hepatocitos, reacción lobular inflamatoria difusa y rotura de los cordones celulares del hígado.	Desaparición del DNA del HBV, decremento del antígeno HBeAg, mejoría del cuadro histológico (10 UM/día/3veces por semana)
Hepatitis crónica C <i>Flavivirus</i>	Hiperplasia de células reticuloendoteliales, infiltración periporta por células mononucleares y degeneración celular.	Aplicación subcutánea 3 UM/3 veces por semana, 50-70% desaparición de RNA viral. Tasa alta de recaídas.

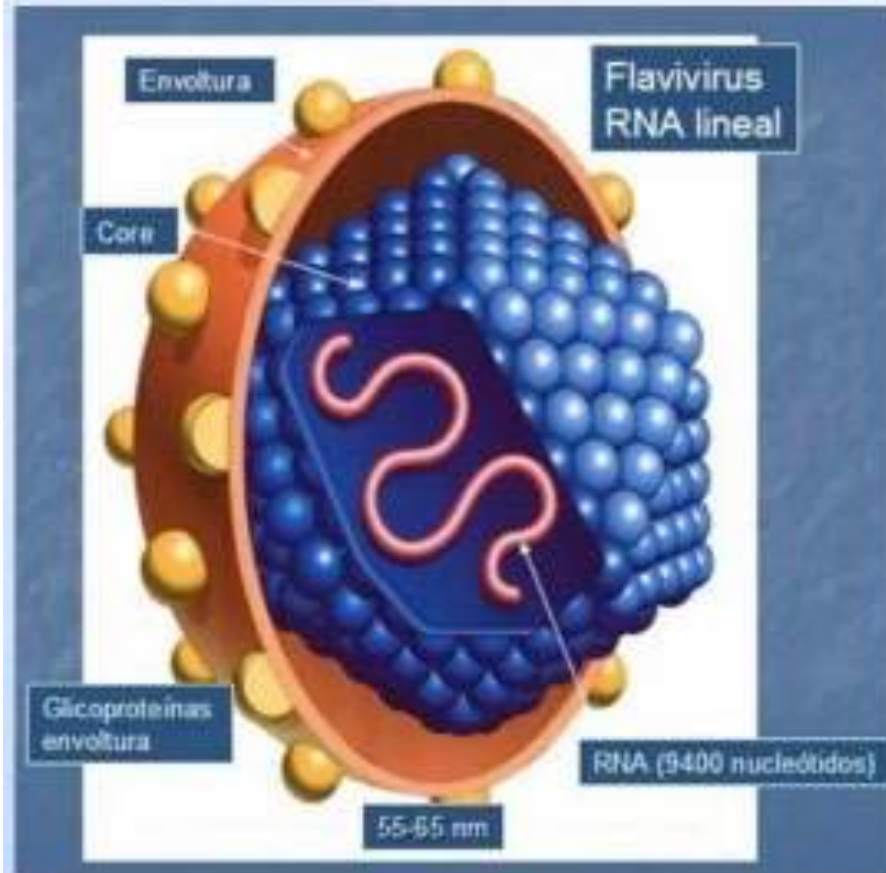
Sxseudogripal
Cefalea
Fiebre
Escalofríos
Mialgias
Malestar general

Ocurre en las 6h siguientes a la dosificación en más de 30% de los px durante la primera semana del tx y tiende a resolverse con su administración continua.

Efectos adversos

- El cuadro se acompaña de:
 - ☐ Síndrome similar al de la influenza aguda
 - ☐ Efectos tóxicos: mielosupresión con granulocitopenia y trombocitopenia
 - ☐ Neurotoxicidad
 - ☐ Alopecia
 - ☐ Proteinuria
 - ☐ Hiperazoemia
 - ☐ Nefritis intersticial
 - ☐ Hepatotoxicidad

HEPATITIS C



- Es un flavivirus compuesto por RNA.
- Es la causa mas frecuente de hepatitis pos transfusión, aunque también existe la transmisión percutánea y perinatal
- Su periodo de incubación promedio es de 45 días

- Se propaga por medio del contacto de sangre sin infectar con sangre de una persona infectada (transmisión por vía parenteral)
- No es una enfermedad de transmisión sexual ya que no se transmite a través del semen como en el caso de la hepatitis



Se puede contraer hepatitis C al: _____

- Recibir prácticas médicas con mala esterilización.
- Pincharse con una aguja contaminada con sangre infectada
- Compartir agujas para inyectarse drogas.
- Ser nacido de una madre que tiene la hepatitis C.
- Transfusiones de sangre

TRATAMIENTO: El pasado

- 1985: Aciclovir

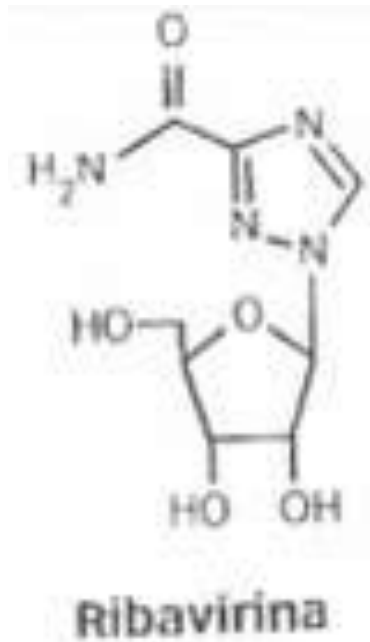
TASAS DE RVS

- 1986: **Interferón** estándar en monoterapia (3 veces por semana, vía sc) → 2-7%
- 1996: Interferón estándar & **Ribavirina** → 16-28%
- 2001: Interferón **pegilado** (una vez por semana, vía sc) & Ribavirina → 45-80%
(genotipo 1 < 50%)

respuesta viral sostenida (RVS)

carga viral RNA del VHC indetectable en la citada semana +24

RIBAVIRINA



Es un análogo de la guanosina que en su molécula presenta un anillo incompleto de purina y que tiene actividad in vitro frente a una gran cantidad de virus.

Inhibe la replicación de muchos virus DNA y RNA

Incluyendo:
Virus Sincitial Respiratorio
Influenza A y B
Virus de la hepatitis C

Parainfluenza
Paratoiditis
Sarampión
Herpes simple

El mecanismo de acción no se conoce con precisión y probablemente varíe según el tipo de virus involucrado.

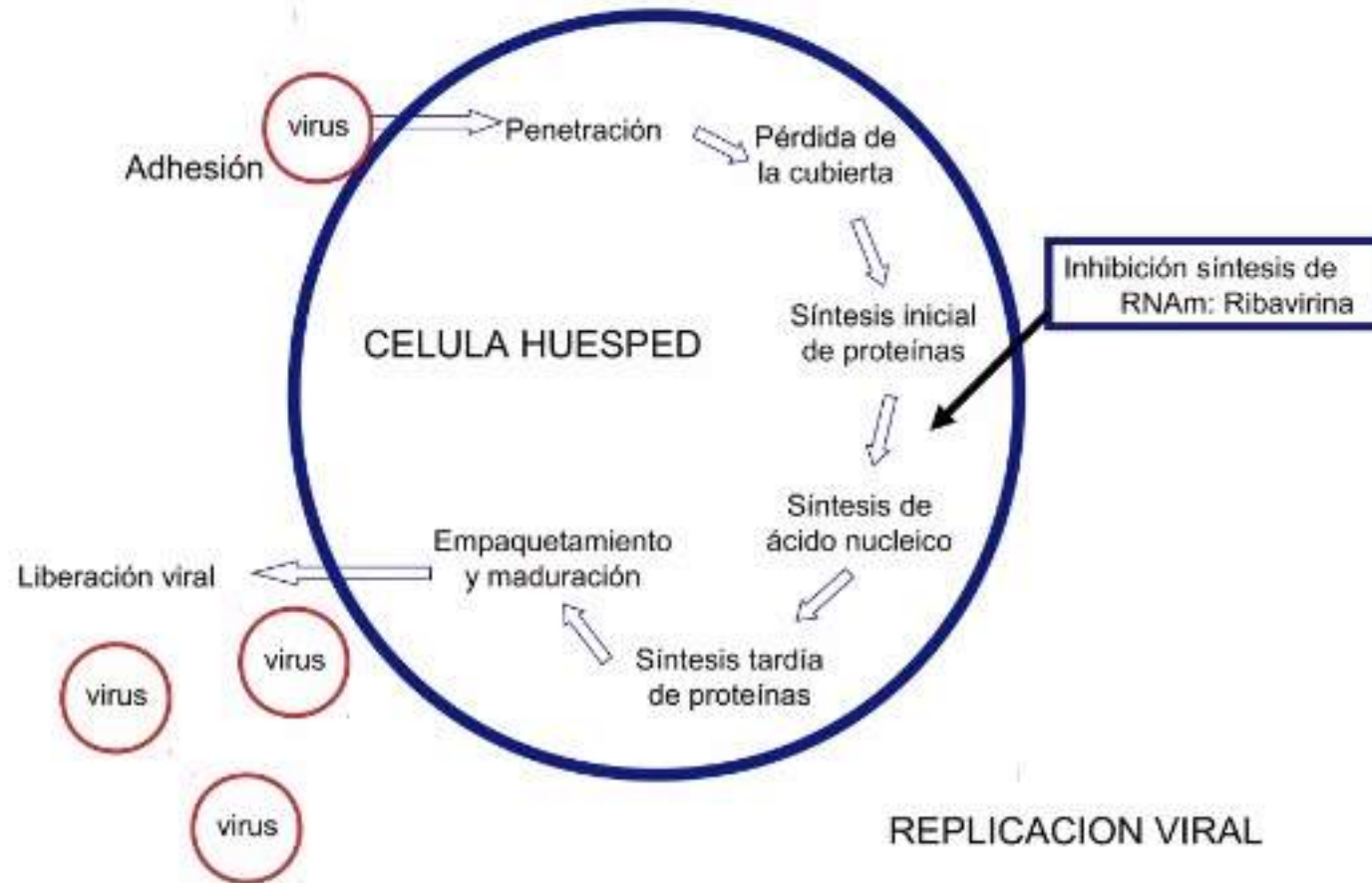
Lo que se sabe con certeza es que requiere fosforilarse en el interior de la célula para ejercer su acción y que para ello utiliza cinasas celulares.

Sufre un proceso de fosforilación en las célula infectada utilizando enzimas tisulares como la adenosin kinasa.

La ribavirina monofosfato inhibe la síntesis de guanosín monofosfato, reduciendo sus niveles intracelulares. La ribavirina trifosfato inhibe la enzima mRNA-guanililtransferasa inhibiendo la síntesis de ARN mensajero vírico y también ARN polimerasa. A altas concentraciones in vitro también inhibe la transcriptasa inversa del VIH.

Mecanismo de acción





Farmacocinética

- Aplicada por vía oral o aerosol.
- Después se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal
- Su absorción se ve incrementada con alimentos abundantes en grasas y disminuye con la dosificación de antiácidos
- Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 1 a 2 hrs
- Su vida media es de 24 hrs
- Se distribuye en todos los tejidos del organismo
- Metabolizada en hígado
- Eliminada: orina

- Aplicada por vía intravenosa se alcanzan concentraciones 10 veces superiores.
- Su farmacocinética es compleja, acumulándose en las células, sobre todo en los hematíes
- Se metaboliza parcialmente
- Se elimina: 30 – 40% de la dosis por el riñón

Aplicaciones terapéuticas

Gripe:

Por vía inhalatoria en la gripe de menos de 24 horas de evolución en personas de alto riesgo, al disminuir las complicaciones pulmonares.

Virus sincitial respiratorio:

En la bronquiolitis infantil del VSR en su fase inicial, por lo general solo en casos más graves

Fiebre de Lassa

Bronquiolitis severa y neumonía producida por VSR

(En forma de aerosol)

Hepatitis C:

Junto con interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b.

Efectos adversos

- En aerosol puede causar:
 - Irritación leve de conjuntiva
 - Exantema
 - Jadeo transitorio
 - Deterioro reversible ocasional de la función pulmonar
- Por vía sistémica causa:
 - Anemia reversible relacionada con la dosis debido a hemólisis extravascular y supresión de médula ósea

Irritación
conjuntival y
bronquial

Aumento de
bilirrubina,
hierro, ácido
úrico

Náuseas
Vómitos

Alteraciones
gastrointestinales

Alteraciones
neurológicas

Anemia
hemolítica

Anemia
macroscítica

Efectos adversos

- Por vía oral:
 - ☐ Aumenta el riesgo de fatiga
 - ☐ Tos
 - ☐ Exantema
 - ☐ Prurito
 - ☐ Náuseas
 - ☐ Insomnio
 - ☐ Disnea
 - ☐ Depresión
 - ☐ **Anemia**

Dosis usual para adultos: 400mg tres veces al día
Niños: 15 a 25 mg/kg por día dividido en 3 tomas

En Hepatitis C crónica

Adulto:

800 a 1200 mg diarios de acuerdo con el peso y pronóstico

Oral

PRESENTACIONES

Aerosol: polvo para reconstituir en aerosol; 6g/100ml en frasco ampola

Oral: cápsulas y comprimidos de 200mg; solución de 40 mg/ml

Oral: 200mg en combinación con 3 millones de unidades de interferón alfa-2b

CONTRAINDICACIONES

**Personas con
hipersensibilidad**

**Insuficiencia
renal severa**

**Durante el
embarazo**

TERAPIA DOBLE

- Ribavirina (vía oral, diaria) + Interferón Pegilado (vía subcutánea, semanal): 24-48 semanas, en función del genotipo viral.
- Respuesta al tratamiento (respuesta virológica sostenida-RVS: ARN viral indetectable tras 24 semanas de terminar la terapia): aproximadamente 54% en promedio.

Genotipos 2 y 3: RVS en el 70-80% de los casos con 24 semanas de tratamiento.

Genotipo 1 (el más frecuente en España y Europa): RVS en 40-50% de los pacientes, aun usando dosis mayor de ribavirina durante 48 semanas.

Genotipo 4: RVS < 50%.

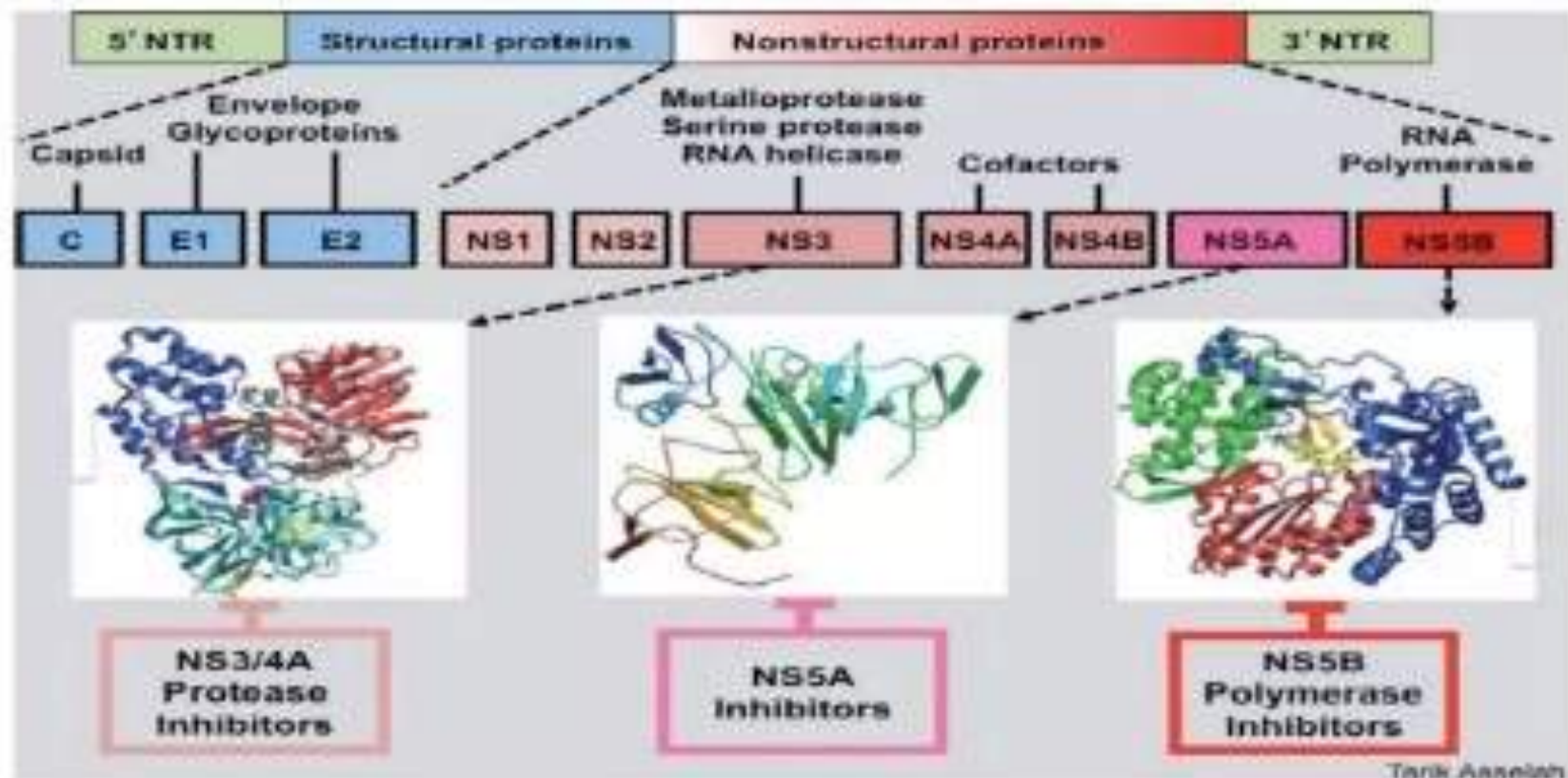
Pacientes con **genotipo 1 o 4** → "pacientes difíciles de tratar".

AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

- DAA (Direct Acting Antivirals)
 - Actúan de forma específica sobre alguna de las diversas fases del ciclo de vida del VHC rompiendo así la cadena de reproducción
 - Un único DAA no puede evitar por sí solo la reproducción del VHC porque éste tiene una reproducción incontrolada con múltiples mutaciones que pueden hacerlos resistentes.
 - Primera generación (telaprevir, boceprevir): inhibidores de la proteasa NS3/4A
 - Segunda generación (simeprevir) → 1 de agosto de 2014
-

TRATAMIENTO: Presente y Futuro

• AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD)



2011: Primeros Agentes Antivirales Directos

- TELAPREVIR
- BOCEPREVIR

RVS respuesta viral sostenida: carga viral indetectable a las 6 semanas de finalizado el tto

- Ventajas

- Eficacia antiviral (tasas de RVS que alcanzan 85%).

- Desventajas

- **Sólo para genotipo 1.**
- Siempre junto con Peg-IFN y RBV.
- Posología, regímenes complicados (c8h, ↑nºcomp/día).
- Efectos secundarios y su manejo.
- Interacciones farmacológicas (CYP3A4).
- **Baja barrera a la resistencia.**

TRIPLE TERAPIA

- Interferon + ribavirina + DAA
- **Incrementa las tasas de curación: RVS > 70 % en genotipo 1 y 4**
- Terapias mas cortas con menos efectos secundarios: PEG y RBV solo durante el principio del tratamiento
→ mayor adherencia terapéutica

EL 01-Nov-2014 SE APROBÓ EN ESPAÑA SOFOSBUVIR (SOVALDI)

- Ultimo DAA: inhibidor polimerasa NS5B ARN.
- **Genotipo 1 triple terapia PEG-RBV-SOF: RVS > 90%**
- RBV-SOF → tendencia a abandonar interferón.

PROXIMOS TRATAMIENTOS:

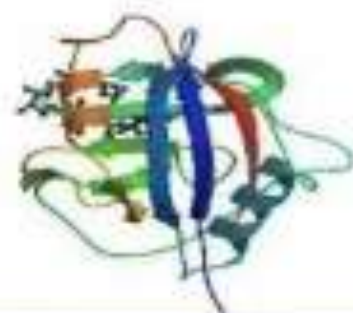
Diferentes combinaciones de DAA con tendencia a dejar de utilizar el interferón.

AAD Aprobados o Aceptados

Dianas virales



Dianas del huésped



NS3/4A

Serina proteasa, esencial para el procesamiento proteolítico de la poliproteína del VHC¹

• Telaprevir
• Boceprevir
• Asunaprevir
• Simeprevir
• Faldaprevir
• ABT-450
• Vaniprevir (solo Japón)

• Osimprevir
• Sovaprevir
• Paraprevir
• AIC-3172
• GS-9401
• GS-8200

NS5A

Fosfoproteína asociada a la membrana, componente esencial del complejo de replicación del VHC^{2,3}

• Daclatasvir
• ABT-267
• Ledipasvir

• GS-734002

NS5B

ARN polimerasa dependiente de ARN¹

Análogos de nucleós(t)idos

• Sofosbuvir
• Mericitabina

No análogos de nucleós(t)idos

• ABT-333
• BMS-791325
• ABT-072
• Setrobuvir
• Telaprevir
• GS-33399
• VX-222
• Faldaprevir

Ciclofilina A

Proteína del huésped implicada en la replicación del VHC⁴

• ANISOPRIL
• SCY-635
• NMJ-811

Antivirales disponibles en estos momento

- Sofosbuvir (Sovaldi)

- Simeprevir

- Daclatasvir

- Se pueden utilizar :

1. Simeprevir con IFN+RBV

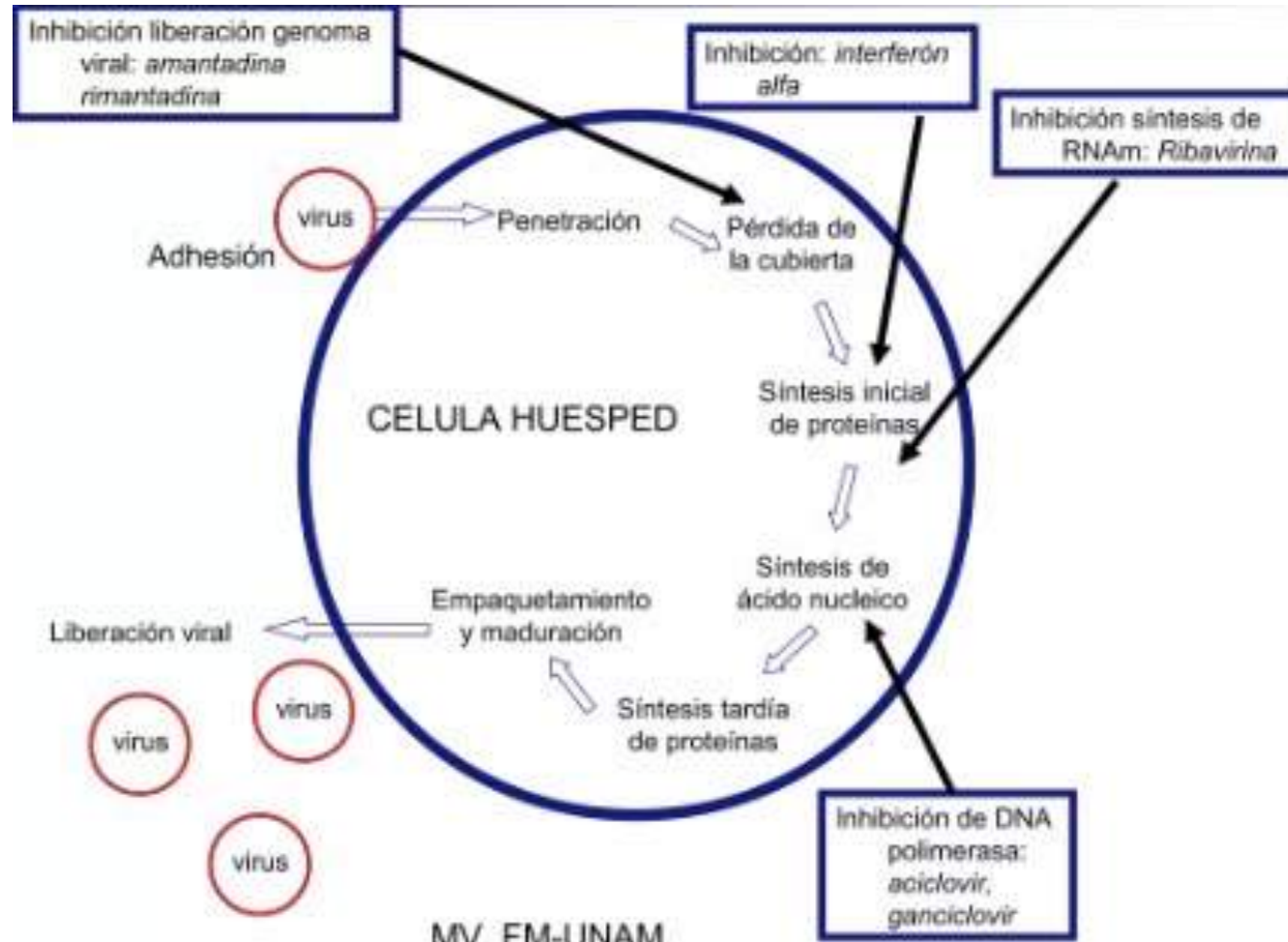
2. **Tratamientos sin IFN** → esta es la revolución, tto de 12 semanas con pocos efectos secundarios. **Pero siempre hay que combinarlos con SOFOSBUVIR...**

Sofosbuvir + Simeprevir

Sofosbuvir + daclatasvir con o sin Ribavirina

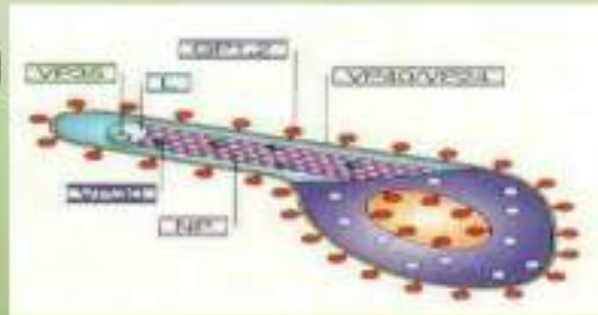
La ventaja es que en pacientes con Cirrosis Hepática que no han respondido a tto anteriores el porcentaje de RVS (respuesta viral sostenida) llega al 90 %.

RESUMEN MECANISMOS DE ACCIÓN ANTIVIRALES



ÉBOLA

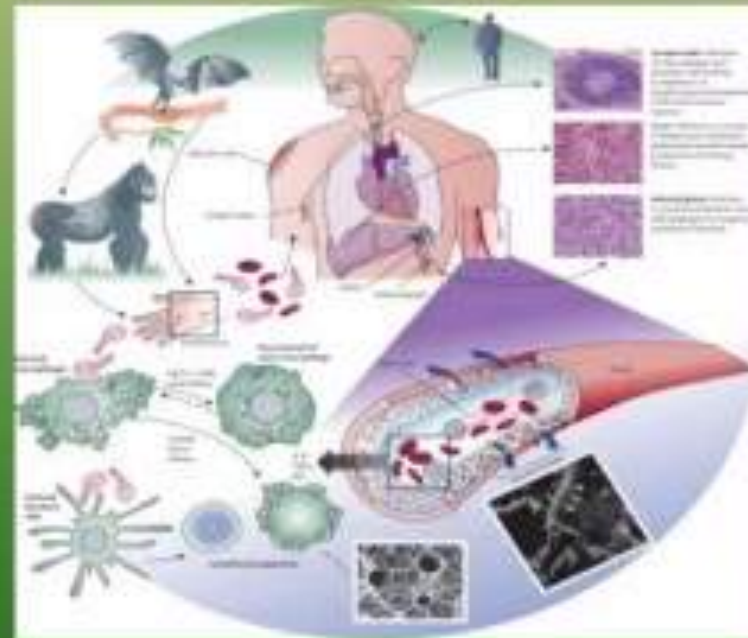
✓ - Es un virus ARN (Ácido Ribonucleico) de la familia Filoviridae y género Filovirus.



- ✓ - Su nombre proviene del Río Ébola (En la República Democrática del Congo Antiguo Zaire).
- ✓ - Apareció por primera vez en 1976 durante una epidemia.
- ✓ - Es el causante de la fiebre hemorrágica viral de Ébola.
- ✓ - Tiene una mortalidad del 50 al 95%.
- ✓ - Es altamente contagioso
- ✓ - Afecta tanto a animales como a seres humanos.



- ✓ El período de incubación varía de 2 a 21 días.
- ✓ El portador del virus Ébola podría ser un tipo de murciélago de la fruta.
- ✓ El virus sigue vivo en África y Asia.
- ✓ La causa del caso índice aún es desconocida.
- ✓ Los brotes en humanos coincidieron con los brotes en animales salvajes.
(Chimpancés. Gorilas.)
- ✓ Las cepas virales fueron aislados en los cadáveres de animales y humanos.
- ✓ Ha habido brotes en Inglaterra, Sudáfrica, Suecia, Costa de Marfil, y EEUU. (Menos de 10 casos)



- El virus se transmite por contacto directo con fluidos corporales infectados como: la **sangre**, la **saliva**, el **sudor**, la **orina** o los **vómitos**.

El virus del ébola Ataca a distintas células y cuando llega a la superficie del vaso sanguíneo, se multiplica rápidamente, lo satura y lo destruye.

Genera coágulos que bloquean el flujo sanguíneo. Esto se desencadena en un sangrado espontáneo por todos los orificios del cuerpo y a veces se filtra por la piel. Se producen hemorragias incontrolables. Shock hipovolémico, fallo multiorgánico. Y Muerte.

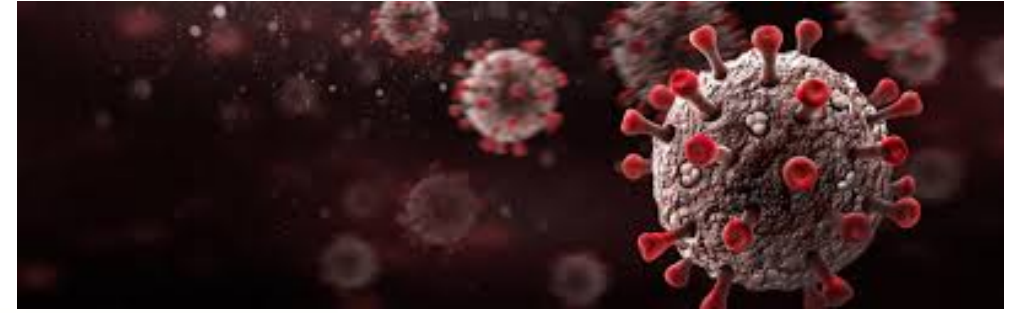


REMDESIVIR



- Tratamiento del Ébola
- Profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo.
- Pertenece a la familia de los análogos de los nucleótidos
- Inhibe una enzima (ARN polimerasa) del virus indispensable para su multiplicación
- Pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario pero que no están recibiendo ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).
- Duración de tratamiento de un máximo de 5 días.
- No en pacientes de COVID-19 con enfermedad leve o moderada.

ANTIRETROVIRALES VIH



¿QUE ES EL SIDA?

- El SIDA es una etapa avanzada de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se trata de un retrovirus que ataca las defensas del organismo y altera la capacidad para defenderse de las **enfermedades** ocasionadas por otros virus, **bacterias**, parásitos y **hongos**.. El VIH concretamente mata a un tipo de células, los linfocitos CD4 que integran el sistema inmunológico.

FASES DEL VIH/SIDA EN LAS PERSONAS

- Durante muchos estudios científicos realizados a diferentes personas infectadas de VIH, se pudo descubrir que estas personas pueden encontrarse en cuatro estadios, dependiendo del estado de su sistema inmune:
- Fase inicial.
- Periodo asintomático.
- Fase de infección por VIH sintomática y temprana.
- Fase final.





¿CÓMO ACTÚA EL VIH?

- El virus del SIDA ingresa al organismo a través de la **sangre**, el semen y los fluidos vaginales y una vez incorporado ataca el sistema inmunológico.



INCUBACIÓN DEL VIH

- Cada especie de virus busca su medio natural donde vivir y desarrollarse.
- El virus del SIDA puede hospedarse en la:
 - Sangre
 - En las secreciones del aparato genital del hombre (semen)
 - En las secreciones de aparato genital de la mujer (vagina)
 - En la leche materna,
 - En la saliva,
 - En la orina y demás líquidos corporales.





- Sin embargo, el contagio sólo es por:
- Sangre con sangre,
- Sangre con semen
- Semen con fluido vaginal
- De madre a hijo durante el embarazo, el parto, o durante la lactancia.



Principios generales del TARV

1. Se basa en combinaciones de **3 fármacos** → → Retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia.
2. Objetivo: **reducir la CVP** por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.
3. La **situación clínica, CD4 y la CVP** → → elementos básicos para establecer decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad
4. Actualmente es posible la **restauración del sistema inmune** cuanti/cualitativa mente (indep. de la inmunodepresión inicial.)



PARAMETROS PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Carga viral (respuesta virológica)

Número de linfocitos CD4+ (respuesta inmunológica)

Respuesta clínica del paciente



Tratamiento Antiretroviral: TARV

✓ITIAN

✓ITINAN

✓I PROTEASA

✓I INTEGRASA

✓I DE LA FUSION



Inhibidores de la transcriptasa inversa

La transcriptasa inversa realiza la transcripción de ARN a ADN. Los virus ARN antes de su replicación producen una copia de ADN. La fidelidad de la transcripción inversa del ARN al ADN es menor, lo que explica la mutabilidad de estos virus

1. Análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa: inhiben la transcriptasa inversa y se incorporan al ADN viral.

RAM: pancreatitis y neuropatía periférica.

2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos: no se incorporan al ADN viral, inhiben la transcriptasa inversa.

RAM: Exantema eritematoso en cara, cuello y extremidades superiores: suspender tratamiento: síndrome Stevens-Johnson.

• Nevirapina y efavirenz. • Delavirdina

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

3. Inhibidores de las proteasas. Saquinavir, amprenavir, atazanavir, lopinavir. • Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir. Los inhibidores de la proteasa (IP) bloquean la proteasa (una enzima del VIH). Al bloquear la proteasa, los IP evitan que el nuevo VIH (inmaduro) se convierta en un virus maduro capaz de infectar a otros linfocitos CD4. RAM: lipodistrofia (aumento de grasa central con pérdida de grasa periférica), aumento de colesterol y triglicéridos, hiperglucemia y resistencia a la insulina.
4. Inhibidores de la fusión: maraviroc (oral), enfuvirtida (SC 2 veces al día, dolor y eritema).
5. Inhibidores de integrasas: raltegravir . evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, con lo que se evita la propagación de la infección viral. Oral. RAM: Intolerancia digestivas y cefaleas.
- Resistencias: Pueden ser cruzadas y afectar a más de un fármaco de la misma familia. Más frecuentes en monoterapia y cuando el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es deficiente.

6 CLASES DE FÁRMACOS:

Inhibidores de la
transcriptasa inversa
nucleósidos/nucleótidos (NRTI)

Inhibidores de la
transcriptasa
inversa no
nucleósidos
(NNRTI)

Inhibidores de
proteasa (PI)

Inhibidores
de la fusión

Antagonistas
del receptor
CCR5

Inhibidores
de la
integrasa

The background of the slide is a dark, grayscale image showing various microscopic organisms. In the center, there is a large, spherical virus-like particle with many small, protruding spikes. To its left, there is a smaller, similar particle. To the right, there is a long, cylindrical bacterium. In the bottom left and bottom right, there are more cylindrical bacteria. The overall image has a scientific, medical feel.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSÍDOS Y NUCLEÓTIDOS

Los NRTI actúan por inhibición competitiva de la transcriptasa inversa de VIH-1; por incorporación a la cadena de ADN vírico en crecimiento

Produce su terminación prematura por inhibición de la unión del nucleótido entrante

Cada una requiere activación intracitoplasmática por fosforilación por enzimas celulares a la forma trifosfato.

La mayor parte presenta actividad contra VIH-2 así como VIH-1.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

Las mutaciones de resistencia usuales incluyen M184V, L74V, D67N y M41L.

La lamivudina o la emtricitabina tiende a la selección rápida de la mutación M184V en esquemas que no son por completo supresores

Sin embargo, aunque tal mutación confiere disminución de la susceptibilidad al abacavir, didanosina y zalcitabina, su presencia puede restablecer la susceptibilidad fenotípica a la zidovudina.

La mutación K65R se vincula con disminución de la susceptibilidad al tenofovir, abacavir, lamivudina y emtricitabina.

ZIDOVUDINA

También conocida como **azidotimidina**, **AZT**, es el representante del grupo de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa.

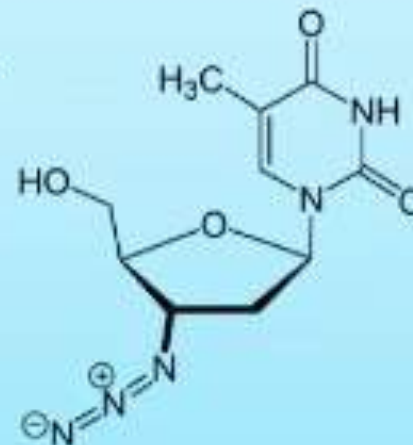
Es un análogo estructural de la timidina (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina)

Fue el primer medicamento antirretroviral (ARV), aprobado en 1987 como un medicamento indicado para **personas infectadas con el VIH** por su efecto retardador de la extensión de la infección por VIH, aunque no representa una cura y no garantiza la disminución de la cantidad de enfermedades relacionadas con la infección por VIH.

La zidovudina **no evita el contagio del VIH** a otras personas.

Es comercializado bajo el nombre de **Retrovir** y **Retrovis**, y es un ingrediente en el Combivir, Epzicom y Trizivir.

INHIBIDORES de la TRANSCRIPTASA INVERSA
ANÁLOGOS de los NUCLEÓSIDOS



```
graph TD; A[Es un agente antivírico muy activo in vitro frente a los retrovirus, incluido el VIH.] --> B[Fue el primer fármaco que, inhibiendo la ración del VIH y aumentando el número de linfocitos T4 (células de defensa a las que ataca el VIH)]; B --> C[Consiguió prolongar la vida de los pacientes infectados y retardar el inicio de infecciones oportunistas en ellos];
```

Es un agente antivírico muy activo in vitro frente a los retrovirus, incluido el VIH.

Fue el primer fármaco que, inhibiendo la ración del VIH y aumentando el número de linfocitos T4 (células de defensa a las que ataca el VIH)

Consiguió prolongar la vida de los pacientes infectados y retardar el inicio de infecciones oportunistas en ellos



Inhibe el VIH-1 y el VIH-2, aunque frente a éste último es menos activa.

Es activa frente al virus linfotrópico humano de células T de tipo I (HTLV-I) y frente al VEB (virus de Epstein- Barr), pero no frente a otros virus herpéticos y al VHB.

La resistencia del VIH a la zidovudina se debe a la aparición de mutaciones M4IL, D67N, K70R, L210W, T215F/Y y K219Q/E del gen pol.

FARMACOCINÉTICA

- Buena absorción intestinal
- Biodisponibilidad del 60-70%
- Concentración plasmática máxima se obtiene tras 0.5 – 1.5 hrs
- La semivida plasmática es muy corta
- La intracelular: es de 3 hrs
- Difunde bien en los tejidos
- Metabolismo fundamental: en hígado (75%)
- 25% restante se excreta por el riñón sin metabolizar
- Aplicada por vía oral
- Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal
- Distribución en todos los tejidos, incluyendo líquido cefalorraquídeo
- Se une a las proteínas plasmáticas en 38%
- Vida media: 1 hora
- Eliminada: sobre todo a través de la orina



Se emplea en el tx de personas con infección por VIH, asintomáticos o con síntomas tempranos relacionados con el avance temprano de la enfermedad

Indicada en el tx de pacientes con enfermedad avanzada por VIH

Reduce la velocidad de progresión del VIH cuando se administra en las mujeres embarazadas al inicio del 2º trimestre

Se usa en la profilaxis tras la exposición

REACCIONES ADVERSAS

Mielosupresión manifestada por anemia
o neutropenia.

Cefalea, fiebre, mareos, parestesias,
náuseas, vómito,
insomnio, malestar general, anorexia,
dolor muscular.

Leucopenia, hepatotoxicidad,
Dispepsia, miopatía y acidosis láctica
Con esteatosis hepática.

CONTRAINDICACIONES



EN PACIENTES CON DEPRESIÓN DE
MÉDULA ÓSEA

DIDANOSINA

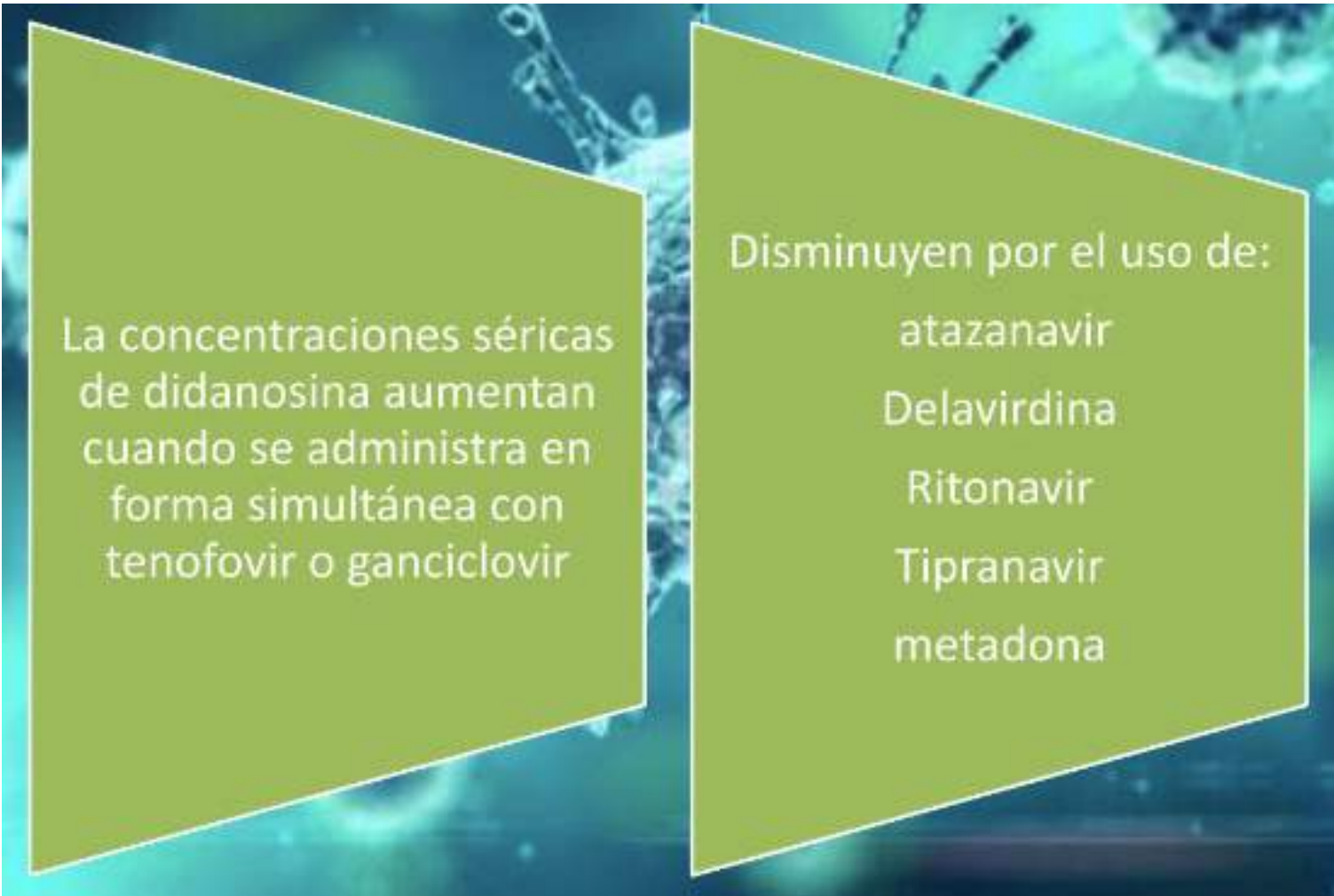
(ddI) es un análogo sintético de la desoxiadenosina

Biodisponibilidad oral es de casi 40%, la dosificación con el estómago vacío es óptima

Concentraciones del fármaco en el LCR son de casi 20% de las concentraciones séricas

La vida media en suero es de 1.5h, pero la vida media intracelular del compuesto activo es de hasta 20 a 24h

Se elimina por metabolismo celular y excreción renal



La concentraciones séricas de didanosina aumentan cuando se administra en forma simultánea con tenofovir o ganciclovir

Disminuyen por el uso de:

atazanavir
Delavirdina
Ritonavir
Tipranavir
metadona

Es rápidamente degradada a pH ácido: por ello, todas las formulaciones orales contienen agentes tamponantes destinados a reducir la acidez gástrica.

Las dosis iniciales recomendadas por término medio son de 200 mg para adultos con más de 60 kilos de peso y de 125 mg para adultos con pesos inferiores.

En niños la dosis inicial recomendada depende de la superficie corporal y es de 240 mg/m²/día (180 mg/m²/día en combinación con zidovudina). No se dispone de experiencia clínica suficiente para recomendar un régimen de dosificación en niños menores de 3 meses.

Debido a que la absorción se reduce cuando se toma con alimentos, ddl debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas; el intervalo de administración recomendado es de 12 horas.

Además, en cada toma se deben administrar 2 comprimidos (por ejemplo, la dosis de 200 mg dos veces al día, o dosis diaria total de 400 mg, debe tomarse como 2 dosis de 2 comprimidos de 100 mg, con 12 horas de intervalo entre dosis), para asegurar una toma suficiente de antiácido.

REACCIONES ADVERSAS

El principal efecto secundario es:
pancreatitis dependiente de la dosis

Otros efectos adversos: neuropatía
sensorial distal periférica, diarrea,
hepatitis, ulceración esofágica

Miocardopatía, toxicidad del SNC
(cefalea, irritabilidad, insomnio)

Hipertrigliceridemia

A microscopic image showing several cells. One cell on the left is large and purple with a prominent nucleus. Other cells are smaller, some orange and some purple, with various internal structures visible. The text is overlaid in the center of the image.

**INHIBIDORES
DE LA
TRANSCRIPTASA
INVERSA
NO
NUCLEÓSIDOS**

NEVIRAPINA



- Rara vez hepatitis fulminante que pone en riesgo la vida
- En las primeras 18 semanas de tx
- Es un inductor moderado del metabolismo por la CYP3A
- Los fármacos que inducen al sistema CYP3A, como tipranavir, rifampicina y hierba de San Juan, pueden disminuir las cifras de nevirapina



INHIBIDORES DE PROTEASA

INHIBIDORES DE PROTEASA

ATAZANAVIR

DARUNAVIR

FOSAMPRENAVIR

INDINAVIR

LOPINAVIR

INHIBIDORES DE PROTEASA

NELFINAVIR

RITONAVIR

SAQUINAVIR

TIPRANAVIR

INHIBIDORES DE LA ENTRADA DEL VIRUS

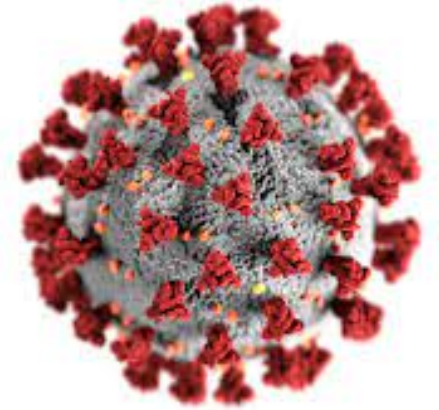
The background image is a green-tinted photograph of a plant stem. A central, needle-like structure is shown injecting a virus particle into the stem. The virus particle is depicted as a small, multi-faceted, crystalline object. The overall scene is set against a blurred background of green foliage.

INHIBIDORES DE LA ENTRADA DEL VIRUS

ENFUVIRTIDA

MARAVIROC

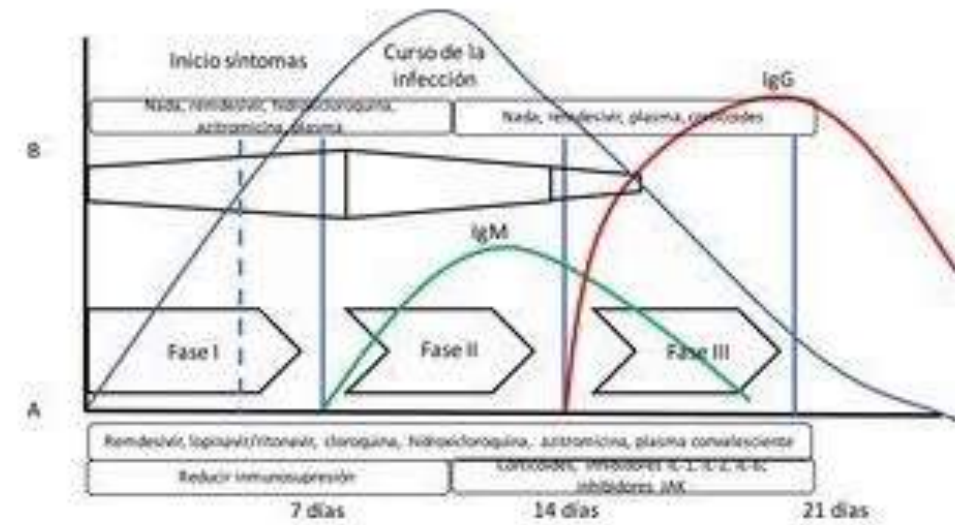
COVID-19



La infección por el virus SARS-CoV-2, denominada COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 19), fue detectada inicialmente en China en diciembre 2019, y posteriormente se ha diseminado rápidamente por todo el mundo, hasta el punto de que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró que el brote podría definirse como pandemia.

La COVID-19 presenta un cuadro que oscila desde episodios leves seudogripales a otros graves e incluso potencialmente mortales debido, sobre todo, a insuficiencia respiratoria aguda.

- Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas.
- La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga vírica, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo.
- En una segunda fase, predominaría la respuesta inflamatoria (incluso hablándose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia
- Vamos a centrarnos en el tratamiento antivírico



LOPINAVIR / RITONAVIR

- Lopinavir es un inhibidor de la proteasa empleado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana y que presenta actividad *in vitro* ante el virus SARS-CoV-1, causante en 2003 del síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS). La combinación con ritonavir prolonga su vida media. También presenta actividad contra el coronavirus causante del MERS-CoV
- Asociado a potenciador farmacocinético → ritonavir
- RAM: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los pacientes también pueden presentar pancreatitis o prolongación del QT.
- 2 componentes son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450, lo que favorece las interacciones con diversos fármacos de uso común en UCI.

Las proteasas llevan a cabo la fragmentación de los polipéptidos virales iniciales formados gracias a los ribosomas celulares y que intervienen en la replicación del RNA (+) viral, en RNA (-) al partir del cual se replica más RNA viral (+) y se transcriben nuevas proteínas que conjuntamente formarán los nuevos viriones.

REMDESIVIR

- Remdesivir es un profármaco, perteneciente al grupo de análogos de los nucleótidos, que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe las ARN polimerasas víricas.
- amplia actividad contra virus de la familia de los filovirus (virus Ébola, virus de Marburg), coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) y paramixovirus (virus respiratorio sincitial) entre otros.
- se ha evaluado también como profilaxis en modelos animales ante infección por MERS y SARS.
- menos interacciones que otros antivíricos

HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA

- La hidroxycloroquina es una 4-aminoquinolina antipalúdica que ha demostrado tener actividad *in vitro* contra diversos virus de ARN, incluido el SARS-CoV-2.
- Se cree que hidroxycloroquina actúa a través de múltiples mecanismos: inhibición de la entrada vírica, inhibición de la liberación vírica en la célula huésped, bloqueo de la activación de las proteasas endosómicas, reducción de la infectividad vírica y modulación inmune.
- También se ha empleado azitromicina en asociación a hidroxycloroquina.

Interferón- β 1b

- El interferón- β 1b tiene actividad antivírica e inmunorreguladora, siendo un tratamiento empleado en la esclerosis múltiple.
- actividad *in vitro* contra SARS-CoV y MERS. También se ha observado una reducción de la carga vírica de MERS en modelos animales.
- Se ha empleado en monoterapia o en combinación con lopinavir/ritonavir.
- interferón- β 1b no se administra en el período de mayor inflamación por sus efectos proinflamatorios.
- el interferón reduce la actividad del citocromo P450, por lo que hay que tener presente las potenciales interacciones farmacológicas.
- RAM más frecuentes son un cuadro gripal con fiebre, escalofríos, cefalea, artralgia o mialgia. También se ha descrito hipoglucemia, diarrea, aumento de transaminasas, anemia o trombocitopenia entre otros

Otros tratamientos

- **Trat antiinflamatorio:** corticoides.
- **Trat inmunomodulador:** tocilizumab, sarilumab, inh de la prot quinasa 1 asociada a AP2, anakinra, ruxolitinib, siltuximab
- **Profilaxis antitrombótica**
- **Trat con plasma convaleciente**
- **Inmunoglobulina intravenosa**