



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

Sección de Farmacia
Universidad de La Laguna

Trabajo Fin de Grado

Cinemática de medicamentos Biosimilares: una revisión bibliográfica sobre los modelos matemáticos.

Betsabé Pérez González
2017-2018

TFG de carácter bibliográfico

Tutor: Luis Rodríguez Germá

Co-tutor: Rodrigo Trujillo González

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor, el profesor Luis Rodríguez Germá y en especial a mi cotutor, el profesor Don Rodrigo Trujillo González, por su interés en el tema y toda la ayuda prestada para la elaboración de este trabajo.

Quiero agradecer asimismo a las Prof. Dña Araceli Rita Delgado Hernández y Dña María Isabel Soriano Torres (Mabel) por haberme transmitido sus conocimientos sobre Biofarmacia y Farmacocinética en la docencia, gracias a los cuales, he podido entender con mayor claridad el tema de este TFG.

A la Farmacéutica Titular, Dña Susana Pérez García y a la Farmacéutica Adjunta, Dña Clare Morris por sus enseñanzas y la gran paciencia que han tenido conmigo.

Finalmente quiero agradecerles toda su ayuda, paciencia y dedicación a mis padres, porque sin su apoyo esto no hubiera sido posible.

A todos, muchas gracias.

Sumario

Abstract	5
Introducción	6
1. Medicamentos biosimilares	6
1.1 Anticuerpos monoclonales	6
1.2 Evolución mAbs.....	7
1.3 Características PK y PD de los mAbs	9
1.4. Procesos ADME de mAbs	10
2. Modelo matemático.....	11
2.1 Parámetros PK.....	11
2.2 Ecuación Alométrica	12
2.3 Método de tiempo invariante de especies	14
2.4 Dosis pediátrica.....	15
3. Estudio de casos.....	16
3.1 Ámbito pediátrico	16
3.2 Tratamiento contra el cáncer.....	17
3.3 Enfermedades inflamatorias.....	17
Conclusiones	19
Glosario	19
Referencias.....	20

Abstract

The use of drugs is based on the clinical strategy “trial-error”. As all drugs don’t behave the same, it isn’t possible to extrapolate this strategy to all living things. Based on this pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) of monoclonal antibodies (mAbs) is very important when it comes to choosing dosage, taking into account ADME process to adapt each individual patient’s situation.

In this paper we present a bibliographical review of the PD/PK prediction of mAbs in human, in relation to the allometric scaling and species-invariant time method. Finally, we observe dosage in relation with patients age and the incorporation of mAbs in the treatments of various illnesses like respiratory infections (Palivizumab), cancer (mAbs with radioisotope) or inflammatory infections (Infliximab and Adalimumab).

Keywords: biosimilars, monoclonal antibodies, allometric scaling, pharmacokinetics.

Introducción

El conocimiento de los procesos farmacocinéticos es algo muy importante a la hora de desarrollar fármacos, incluso más si hablamos de anticuerpos monoclonales (mAbs). Estos procesos influyen sobre el régimen de dosificación, la dosis eficaz y la viabilidad del fármaco. En los últimos años, han aumentado el número de mAbs como fármacos terapéuticos, utilizándose para distintas enfermedades, como cáncer, enfermedades inflamatorias y distintos trastornos hematológicos.

La Farmacocinética estudia los procesos cinéticos que sufren los fármacos en los seres vivos, siendo una sucesión de procesos tales como liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). Esto es muy importante, ya que, una misma dosis en distintos sujetos puede generar una gran variabilidad en dichos procesos [1].

La elección de un tratamiento farmacológico se realiza según estudios en laboratorio y experiencias de acierto-error. Pero en base de que todos los organismos no son iguales, entra en juego la rama matemática de la farmacocinética con la cual se intenta adaptar los tratamientos para cada paciente teniendo en cuenta el margen terapéutico. En el caso de los mAbs la actividad, eficacia y toxicidad dependerá de la unión a su diana molecular y a los receptores [2].

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer el modelo matemático que se utiliza en la práctica, para saber la dosis adecuada que hay que administrar al paciente a partir de la dosis terapéutica utilizada en el animal de experimentación. En nuestro trabajo nos vamos a centrar en la ecuación alométrica.

Para esta revisión bibliográfica se utilizó distintas bases de datos científicas y contenidos de la asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética.

1. Medicamentos biosimilares

En la actualidad, la biotecnología se ha desarrollado tanto que ha permitido que se creen fármacos con dianas terapéuticas muy específicas. Esto ha provocado que ciertas enfermedades tengan mayor tasa de supervivencia y de calidad de vida. El costo de los biológicos es muy elevado y por esto, se ha incrementado el uso de medicamentos biosimilares de aquellos tratamientos que los posean [3].

1.1 Anticuerpos monoclonales

Los medicamentos de origen biológico son más complejos de obtener por síntesis química que el resto de fármacos. Un biosimilar es un medicamento equivalente en calidad, eficacia y seguridad a uno de origen biológico pero de origen biotecnológico y aunque no se pueden sintetizar de forma idéntica, han demostrado ser comparables al medicamento innovador de

referencia [4]. En la Tabla 1 presentamos los organismos a partir de los cuales se pueden producir:

Técnicas de producción:
<ul style="list-style-type: none"> • Obtención a partir de organismos vivos en los que estén presentes como la insulina, la hormona de crecimiento, la eritropoyetina (EPO) y factores de coagulación (plasma). • Biosíntesis en células vegetales o animales, bacterias, levaduras o virus mediante técnicas de biología molecular o biotecnológicas que implican la manipulación del material genético.

Tabla 1: producción de medicamentos de origen biológico. Fuente: [4]

Los **mAbs** que se utilizan como tratamientos, son anticuerpos análogos a inmunoglobulinas producidos por un único clon de una célula híbrida de linfocito B para atacar a una parte de un antígeno concreto. Dichas **Células híbridas** son creadas a partir de la fusión de una sola célula madre del sistema inmune y una célula plasmática tumoral.

Los mAbs son ampliamente utilizados en el ámbito médico para el diagnóstico, investigación y tratamiento de enfermedades. La importancia terapéutica de los mAbs respecto al régimen de dosificación y la dosis eficaz a la hora de ser administrados se complica, debido a sus propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) [1].

Actualmente existe una controversia, generada con el abaratamiento de costo en la obtención de biosimilares de anticuerpos monoclonales que implican una reducción de gasto en los tratamientos que los usan, los médicos tienen que hacer frente a la cuestión de si es adecuado cambiar a los pacientes que son clínicamente estables con su tratamiento por el biosimilar disponible recientemente, porque las características PK del biosimilar pueden variar entre pacientes como han demostrado investigaciones recientes [1][3].

1.2 Evolución mAbs

En 1975, Köhler y Milstein describieron la técnica de hibridación para la obtención de mAbs. Los anticuerpos terapéuticos han evolucionado desde murinos, quiméricos, humanizados a mAbs humanos con un aumento en la humanización y una disminución de riesgos en inducir la respuesta inmune y efectos adversos[2]. En la Tabla 2 presentamos un cuadro resumen de los tipos de mAbs:

Tipos de mAbs:	
Anticuerpos murinos:	Estos anticuerpos proceden en su totalidad de ratón.
Anticuerpos quiméricos:	Las regiones variables son de ratón y las constantes son humanas.
Anticuerpos humanizados:	En las regiones variables sólo las regiones CDR son de ratón, el resto es de origen humano.
Anticuerpos humanos:	Estos anticuerpos proceden en su totalidad de humano.

Tabla 2: Tipos de anticuerpos que existen. Fuente: [5]

Mediante técnicas de Ingeniería Genética de generación de hibridomas es posible producir los distintos anticuerpos (ver Figura 1). La producción de mAbs quiméricos y la humanización son técnicas para disminuir la antigenicidad y mantener la afinidad y especificidad de unión de los anticuerpos. Podemos observar que los quiméricos conservan secuencias génicas de ratón en las regiones variables, los humanizados poseen hasta un 90% de secuencia genética humana y, finalmente, los totalmente humanos provienen de genes humano [2][6]. (ver Figura 2).

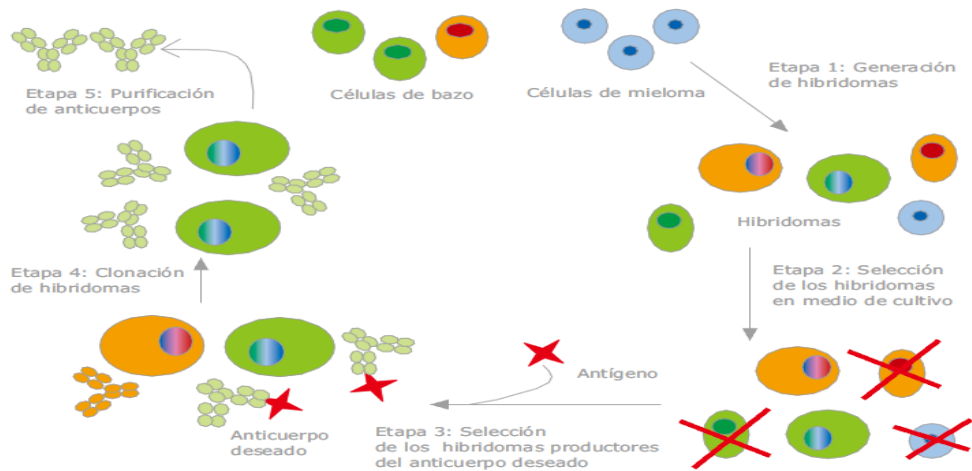


Figura 1: Producción de anticuerpos mediante la técnica de hibridoma. Fuente: [2]

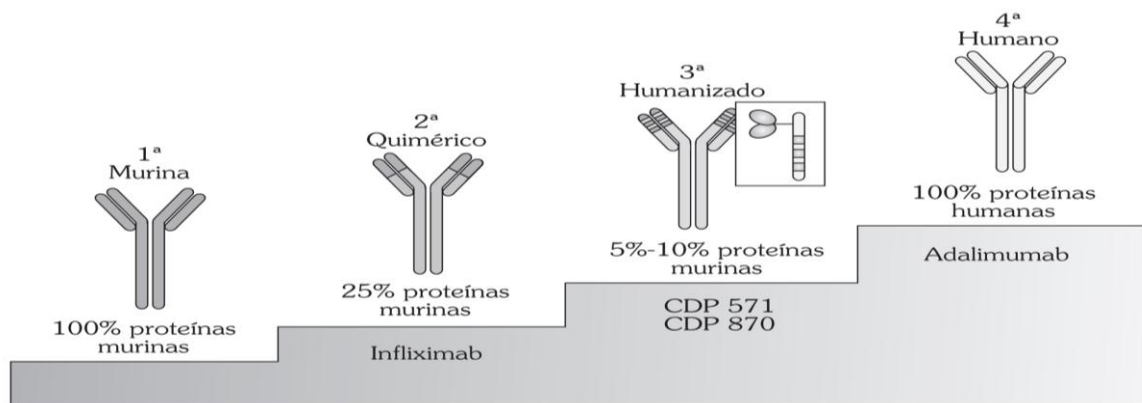


Figura 2: Tipos de anticuerpos. Fuente: [7]

Debido a la creación de distintos tipos de anticuerpos y a la cantidad de variaciones que existen de cada tipo, se han creado colecciones de fragmentos de anticuerpos variables contra numerosos antígenos como pueden ser drogas, tóxicos, células implicadas en el cáncer o en diversas enfermedades autoinmunes. Dichas colecciones se denominan bibliotecas de anticuerpos o genotecas de fagos [2] (ver Tabla 3).

Bibliotecas de Anticuerpos:	
Biblioteca Inmune:	Son anticuerpos obtenidos a partir de linfocitos B maduros en contacto con el antígeno en el interior de un individuo.
Biblioteca Naive:	Obtenidos de linfocitos B sin contacto con el antígeno.
Biblioteca semisintética:	Construidos artificialmente mediante técnicas de ingeniería genética con regiones variables y secuencias de oligonucleótidos artificiales de regiones CDR.
Biblioteca sintética:	Secuencias artificialmente construidas mediante ingeniería genética.

Tabla 3: Biblioteca de anticuerpos. Fuente: [8]

1.3 Características PK y PD de los mAbs

Los mAbs tienen varias características PK/PD únicas y complejas que difieren de los fármacos de molécula pequeña, ya que dependen de la estructura del mAbs y sus dianas antigénicas. Las enzimas metabólicas típicas y proteínas transportadoras como los citocromos P450 y las de resistencia a múltiples fármacos (MDR), que pueden ser críticas para otros fármacos, no están involucradas en la eliminación de mAbs [9].

Se eliminan por vía específica, principalmente por catabolismo proteolítico y se descomponen en fragmentos de péptidos y Aa para usarse como suministro de energía o para una nueva síntesis de proteínas [10]. La eliminación inespecífica es principalmente a través de una vía de eliminación de IgG no específica de gran capacidad. La vía dependerá de las propiedades del fármaco y la dosis, aunque la mayoría de los mAbs se administran por vía parenteral debido a su limitada estabilidad gastrointestinal, pobre lipofilia y gran tamaño molecular. En general, la IV es la vía de administración más común, porque toda la dosis administrada alcanza el torrente circulatorio, por lo que, se obtiene la máxima biodisponibilidad [11].

La terapia guiada por biomarcadores ha producido un cambio en la inmunoterapia, ya que se basa en la biología del paciente. El uso de biomarcadores moleculares para mejorar la detección y predecir el beneficio farmacológico o los efectos adversos, es medicina personalizada o de precisión [2][3]. De esta forma, existen mAbs que tienen sus propias dianas terapéuticas (ver Tabla 4), a las que son dirigidos, evitando que estos reconozcan a otras células del cuerpo y sólo lo hagan con la célula destinada. Los mAbs han sido de gran ayuda para pacientes oncológicos, hematológicos, con enfermedades autoinmunes o inflamatorias, convirtiéndose en una alternativa a la medicina de acierto-error.

Dianas terapéuticas de mAbs comercializados actualmente
<ul style="list-style-type: none"> • Virus. • Células tumorales. • Citoquinas. • Factores de crecimiento. • Otros anticuerpos.

Tabla 4: Dianas terapéuticas reconocidas por mAbs. Fuente: [2]

1.4. Procesos ADME de mAbs

En relación con dosis-respuesta en la administración de una dosis fija de medicamento, se pueden observar variaciones interindividuales en los distintos procesos del ADME en el organismo. Debido a esto se puede presentar una respuesta diferente al fármaco entre distintos pacientes o en el mismo paciente durante el tratamiento [9].

Si observamos a los mAbs en estos procesos:

- **Absorción:**
Si su administración es por vía IV su absorción es completa, en cambio si es por vía IM o SC es incompleta debido a que sufren degradación proteica antes del transporte al sistema linfático o difusión al torrente sanguíneo [9][11].
- **Distribución:**
Limitado por el tamaño de los mAbs, pero pueden ser distribuidos por transporte paracelular o transcelular [9].
- **Eliminación:**
Si tenemos en cuenta que los mAbs sufren una degradación proteolítica, no se tendrá que ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática, ni en insuficiencia renal porque su excreción renal es nula. Pero los fragmentos PEGilados de anticuerpos poseen mayor penetración en los tejidos y su eliminación por los riñones es mayor que los anticuerpos completos[9].

2. Modelo matemático

Los medicamentos de origen biológicos, como son los biosimilares, tienen mayor complejidad que el resto a la hora de determinar su dosis exacta. En particular, en la PK de los mAbs, el peso corporal del paciente es determinante[9].

2.1 Parámetros PK.

La variación de características físicas o alométricas es necesaria para extrapolar no sólo las dosis de un animal de experimentación a un humano, sino también para determinar la dosis de un niño a partir de la de un adulto. En la actualidad, la Ecuación Alométrica es la predicción más utilizada en la industria farmacéutica para extrapolar parámetros PK como el aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (V_d), entre especies basándose en la existencia de similitudes anatómicas, fisiológicas y bioquímicas entre ellas.

En la Tabla 5 presentamos las diferentes características del mAbs con respecto al parámetro.

PK de los mAbs	
Parámetros	Características
Unión al antígeno	Muy específica
	Unión a la fracción constante
	Unión a la fracción constante del receptor y
PK/PD	Depende de la biología del antígeno diana
	Perfiles bifásicos con distribución rápida y eliminación más lenta.
Dosis	PK no lineal a dosis bajas
	PK lineal a dosis altas después de saturación
	mAbs solubles: PK lineal a dosis bajas
Distribución	Limitada a sangre y espacios intersticiales
	Niveles cerebrales bajos
Metabolismo	Degradación proteolítica
Excreción	Sin aclaramiento renal
Inmunogenicidad	Posibilidad de formación de anti-anticuerpos
	Podrían afectar a PK, PD, eficacia, seguridad
	No puede predecirse en animales

Tabla 5: características farmacocinéticas de los mAbs. Fuente: adaptado de [1]

Hay una gran necesidad de individualizar las dosis de mAbs en función de las características del paciente, y que sean fáciles de asignar, para ello se utiliza un algoritmo de parámetros PK/PD que permite el ajuste de la dosis en función del peso corporal.

El V_d y el CL son dos parámetros PK clave. El V_d de mAbs suele ser proporcional al peso corporal (V_d : ~75 ml/kg y Volumen compartimental (V_c): ~40 ml/kg) y es muy similar en humanos y animales debido a su distribución restringida al volumen sanguíneo y al espacio extracelular[12].

Hay que tener en cuenta que los animales de experimentación varían de peso entre una especie y otra, por lo que, en general se utilizan animales con unos determinados pesos según especie (Tabla 6) [13].

Especie	Peso
Rata	200-500 g
Ratón	20-40 g
Conejo	2-6 kg
Perro	9-11 kg
Chimpancé	40 kg
Mono Rhesus	6 kg
Mono cynomolgus	3.5-3.75 kg
Humano	70 kg

Tabla 6: Peso de animales de experimentación adultos que se han utilizado para el estudio de la ecuación alométrica.

Fuente: adaptado de [13]

2.2 Ecuación Alométrica

Debido a que normalmente las especies utilizadas en los ensayos preclínicos son ratones, ratas, perros o monos, para lograr una predicción precisa de la cantidad de medicamento a administrar en humanos [13], se utiliza la **Ecuación Alométrica** que tiene la siguiente expresión:

$$Y = a \times BW^b \quad (1)$$

donde

- **Y**: parámetro que trasladamos del animal al ser humano.
- **a**: coeficiente alométrico.
- **BW**: peso del cuerpo del individuo.
- **b**: exponente alométrico.

El coeficiente alométrico “a” y el exponente alométrico “b” se calculan a partir de la ordenada en el origen y la pendiente, respectivamente, de la recta de regresión lineal cuando se representa el CL frente al BW en una escala log-log. Esto es,

$$\log(CL) = \log(a) + b \times \log(BW)$$

Hacemos notar que cuando el exponente b es superior a 0.85, entonces BW influye en la ecuación. En general, los modelos alométricos más fiables son aquellos donde haya mayores similitudes anatómicas, fisiológicas y bioquímicas entre las especies de animales de experimentación y los humanos.

Viendo las tasas biológicas, el tiempo y las dimensiones, a menudo la ecuación alométrica sufre modificaciones en el exponente “b” que suelen ser un múltiplo simple de 1/4 según varíen ciertos parámetros PK o incluso parámetros fisiológicos del paciente [9][14].

Procesos que influyen en el valor del exponente “b”	
La tasa de gasto de energía	b = ¾
Frecuencia cardíaca	b = -¼
Tasa de crecimiento	b = -¼
Duración de la vida	b = ¼
La longitud de la aorta	b = ¼

Tabla 7: Valores del exponente b. Fuente: Jing Wang et. al. (2016) [9]

En ensayos de los últimos 20 años, se ha observado ligeros cambios entre las distintas especies de mamíferos, que se han interpretado en función de dos simples parámetros en la escala aritmética, $y = a \times BW^b$, en donde el exponente va aumentando sistemáticamente con el tamaño del cuerpo.

La estimación del exponente y del CL se basa en datos obtenidos de monos cynomolgus (Figura 3) usando alometría simplificada:

$$CL_h = CL_c \times \left[\frac{BW_h}{BW_c} \right]^w$$

donde BW_h y BW_c son el peso del cuerpo humano y cynomolgus, respectivamente; y “w” es el exponente estimado para el CL.



Figura 3: Macaca fascicularis.

Fuente: Discover life. © Copyright Tom Stephenson, 2006-2011 · 10

La mayoría de los mAbs terapéuticos se unen a antígenos de monos con más frecuencia que a los antígenos de roedores, debido a la mayor homología de secuencia observada entre los monos y los humanos. Se ha establecido el importante papel de la glucuronidación y las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasas (UGT) para el metabolismo esteroideo en humano. Si observamos los distintos mamíferos del laboratorio, el mono es el único en tener altos niveles de glucurónido como los humanos, teniendo un patrón similar de esteroigénesis. También se ha demostrado que las proteínas UGT2B se expresan de manera específica en

células de ovario y riñón donde controlan la inactivación de andrógenos y aldosterona. Debido a esto, el mono cynomolgus es el mejor modelo animal para el estudio de la ecuación alométrica[15].

La escala alométrica del CL, que utiliza la concentración de fármaco libre, podría aplicarse a los fármacos administrados por vía oral e intravenosa para conocer la disposición del fármaco en el hombre. El CL y el V_d de mAbs, con PK lineal en humanos, pueden proyectarse basándose únicamente en datos de monos, con un exponente de escala fijo de 0,75-0,9. En el caso de PK no lineal, el mejor rendimiento predictivo se obtiene a dosis que saturan el objetivo del mAb.

También podemos encontrar la ecuación alométrica con factores de corrección.

- El aclaramiento de los mAbs en cada especie se multiplica por el potencial de vida útil (MLP), tal que:

$$CL \times MLP = a \times BW^b$$

Cuando se añade el factor de corrección, se supone una correlación lineal entre el producto de $MLP \times CL$ y el BW, después de la transformación logarítmica.

$$\log(MLP \times CL) = \log(a) + b \times \log(BW)$$

Factor de corrección de la vida útil no es necesario si los exponentes de Eq. 1 son mayores de 0.71 pero menores de 1.

- Cuando se multiplica por el peso del cerebro BrW :

$$CL \times BrW = a \times BW^b$$

Al añadir este factor de corrección, se supone también una corrección lineal entre el producto $Br \times Cl$ y BW, después de la transformación logarítmica.

$$\log(BrW \times CL) = \log(a) + b \times \log(BW)$$

Se requerirá del peso del cerebro para mejorar la predicción del CL_{humano} cuando los exponentes de Eq. 1 son mayores que 1.

El uso del MLP o del BrW en alometría es un ajuste matemático para corregir la sobreestimación del aclaramiento. Esto equivale a la multiplicación de la eliminación prevista por la alometría simple por algunas constantes.

2.3 Método de tiempo invariante de especies

En 1970 elaboraron una teoría sobre que los procesos fisiológicos en el cuerpo son regulados por un reloj biológico dependiente de la especie[9]. En particular, los animales con una MLP más corta, tendrán relojes biológicos mucho más rápidos que aquellos con una vida más larga, lo que constituye la base del método de tiempo invariante de especie[9].

Si la concentración de fármaco en dosis normalizada en animales es equivalente a la humana pero no el tiempo de farmacocinética, obtenemos las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 tiempo_h &= tiempo_c \times \left(\frac{BW_h}{BW_c} \right)^{1-b} \\
 concentración_h &= concentración_c \times \frac{dosis_h}{dosis_c}
 \end{aligned}$$

donde:

- **tiempo_h**: tiempo farmacocinético en humanos.
- **tiempo_c**: tiempo farmacocinético en cynomolgus.
- **Concentración_h**: concentración sérica de mAb en humanos.
- **Concentración_c**: concentración sérica de mAb en cinomolgus.
- **b**: exponente de la alometría simplificada.
- **Dosis_h**: dosis utilizada para el estudio de PK humana (mg/kg)
- **Dosis_c**: dosis utilizada para el estudio de PK de cynomolgus (mg/kg).

Dicho método nos da un enfoque alternativo para la proyección de perfiles PK humanos completos con dosis específicas y regímenes de dosificación, valioso en el desarrollo de fármacos, ya que, la eficacia y toxicidad del fármaco suelen estar relacionadas con la exposición a este.

2.4 Dosis pediátrica

Los efectos secundarios más comunes asociados a tratamientos de mAbs son: dolor, inflamación, irritación y/o enrojecimiento de la piel y erupción en el sitio de inyección. Hay que tener en cuenta la relevancia del efecto de la edad en la farmacocinética, especialmente en la población pediátrica, por sobredosificación que provoque intoxicaciones, y en ancianos por el descenso en la excreción renal. La población pediátrica es especialmente vulnerable ya que sus órganos no están completamente maduros.

La investigación en seguridad de medicación pediátrica se enfrenta a la dificultad de evaluar eventos adversos relacionados con los medicamentos pediátricos. Además, la propensión a las diferencias farmacocinéticas entre niños y adultos es bien conocida, por esto, la dosificación en el niño no debe ser como si fueran adultos de pequeña estatura, sino que habrá que tener en cuenta el aclaramiento [9][16]. Por tanto, dependiendo de la edad del niño, el valor del exponente cambia:

- ≤ 3 meses: $b=1,2$
- > 3 meses hasta 24 meses: $b=1,0$
- > 24 meses hasta 60 meses: $b=0,9$
- > 60 meses: $b=0,75$

Y el aclaramiento del niño se ve también modificado con respecto del adulto por medio de la siguiente ecuación:

$$CL_{niño} = CL_{adulto} \times \left(\frac{BW_{niño}}{70} \right)$$

3. Estudio de casos

Abordamos como capítulo final de esta memoria el estudio de casos, donde podemos visualizar la aplicación del método alométrico. En particular, presentamos ejemplos de uso en pediatría para insuficiencias respiratorias, tratamientos de cáncer y enfermedades inflamatorias.

3.1 Ámbito pediátrico

Prestamos atención principalmente al uso que los mAbs tienen en pediatría para infecciones respiratorias. Sus principales características son:

- El tratamiento de la infección por Virus sincicial respiratorio (VSR), se centra en la profilaxis con Palivizumab [17], que ha demostrado ser eficaz reduciendo la hospitalización en recién nacidos prematuros de menos de 36 semanas de gestación, niños con displasia broncopulmonar y recién nacidos con cardiopatía congénita; además, de ser eficaz en la reducción de sibilancias recurrentes.
- Observamos que el Palivizumab es el único producto autorizado para la profilaxis de VSR, sólo disponible para bebés de alto riesgo. Para el resto, existen vacunas y mAbs en desarrollo clínico para minimizar a esta infección viral común.

En la Tabla 8 presentamos el Cl_{humano} y Vd_{humano} en comparación a los del mono, donde podemos observar, que según la vía y el parámetro PK que escojamos el exponente variará mucho[13].

Anticuerpos	Vía	Cl_h (ml/min/kg)	Cl_m (ml/min/kg)	Exponente alométrico (Cl)	Vd_h (L/kg)	Vd_m (L/kg)	Exponente alométrico (Vd)
Solubles							
Adalimumab	Iv	0.0028	0.0046	0.83	0.0760	0.0693	1.03
	Sc	0.0039	0.0073	0.79	0.1071	No data	Not appl.
Infliximab	Iv	0.0034	0.0042	0.62	0.0588	0.0475	1.38
Unido							
		A		Membrana			
Palivizumab	Im	0.0023	0.0060	0.67	0.0619	0.0769	0.93

Tabla 8: Exponentes de escala alométrica. Fuente: [13]

3.2 Tratamiento contra el cáncer

El **cáncer** es una de las enfermedades con mayor cantidad de fármacos. Su tratamiento consiste en conjugación de mAbs con isótopos radiactivos o radioisótopos[2][3][18]. Así, el anticuerpo reconoce específicamente a las células tumorales en cuestión e intentando que, con la dosis de radiación terapéutica adecuada, se destruyan las células tumorales, reduciendo el tiempo de circulación por el organismo del radiofármaco y el menor daño de células sanas. Los isótopos más utilizados son el Itrio⁹⁰ y el Yodo¹³¹.

Sólo unos determinados cánceres son tratados de manera específica con mAbs conjugados con radioisótopos, son los siguientes (Tabla 9):

Tipos de cáncer tratados con mAbs	
• Cáncer de cerebro	• Cáncer de cabeza y cuello
• Cáncer de pulmón	• Cáncer de estómago
• Cáncer de mama	• Cáncer de próstata
• Cáncer colorrectal	• Cáncer de páncreas
• Linfoma de Hodgkin	• Linfoma no Hodgkin
• Melanoma	• Leucemia linfocítica crónica

Tabla 9: tipos de cáncer tratados con mAbs con radioisótopos. Fuente: [19]

Los efectos secundarios en tratamientos de cáncer son más graves al estar destinados a producir una reacción inmunitaria, provocando síntomas como:

Síntomas provocados en tratamiento del cáncer con mAbs	
• Problemas respiratorios, y P_{art} baja o alta.	• Reacciones de hipersensibilidad graves.
• Cambios en la composición química de la sangre.	• Recuentos sanguíneos más bajos.
• Daño a órganos principalmente: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Corazón ▪ Pulmones ▪ Riñones ▪ Hígado ▪ Cerebro 	

Tabla 10: síntomas provocados por mAbs. Fuente: elaborado a partir de datos de [18]

3.3 Enfermedades inflamatorias

En el tratamiento para la mayoría de enfermedades inflamatorias se usa mAbs específicos. Estos mAbs van concretamente contra el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), pero no contra TNF- β , ya sea libre o unido a la membrana de las células T. Provocando la lisis de estas células y una reducción de reactantes de fase aguda, mediadores inflamatorios y del desequilibrio de citoquinas[7][20]. Los dos mAbs más utilizados son:

- **Infliximab (Remicade®):** anticuerpo quimérico de administración intravenosa junto con metotrexato para evitar reacciones anafilácticas.
- **Adalimumab (Humira®):** anticuerpo humano de administración subcutánea cada 2 semanas.

Estos mAbs tiene efectividad terapéutica en las siguientes patologías:

Enfermedades inflamatorias crónicas	
Enfermedad	Tratamiento
• Artritis reumatoide	Remicade®/ Humira®
• Artropatía psoriásica	Remicade®/ Humira®
• Enfermedad de Crohn	Remicade®/ Humira®
• Colitis ulcerosa	Remicade®/ Humira®
• Psoriasis	Humira®
• Espondilitis anquilosante	Remicade®/ Humira®
• Uveítis por enfermedad de Behcet	Humira®

Tabla 11: Enfermedades inflamatorias. Fuente: elaborada a partir de datos de [2][7]

Conclusiones

La especificidad de los mAbs es su mayor ventaja, debido a que están diseñados para unirse al antígeno con gran afinidad, debido al bloqueo de citoquinas proinflamatorias, lo que aumenta la eficacia del tratamiento y mayor supervivencia. Su administración es generalmente por vía intravenosa porque su absorción es completa y así evitan la degradación proteica que sufren por otras vías.

La relación entre PK y PD es utilizada para predecir la eficacia del tratamiento y optimizar la elección de la dosis. Lo más importante de los mAbs es el conocimiento de sus parámetros PK para su uso clínico, además de la ecuación alométrica a la hora de la dosificación de mAbs.

Los datos de PK de mono pueden utilizarse fácilmente para predecir qué es lo esperado en humanos cuando los perfiles de mAb PK son lineales. Para mAbs con PK no lineal, deben tenerse en cuenta que sólo a dosis de saturación que conllevaría a mayor error. También, en el impacto que tiene la inmunogenicidad en la PK de mAb en humanos.

Con los tratamientos de mAbs en pediatría se debe tener mayor cuidado con respecto al uso de las ecuaciones alométricas, ya que, se tiene que ajustar la dosis con la edad y con el peso.

Glosario

- **mAbs:** anticuerpo monoclonal.
- **Mono cynomolgus:** es un mono de la especie *Macaca fascicularis*.
- **PK:** propiedades farmacocinéticas
- **PD:** propiedades farmacodinámicas
- **Anticuerpos murinos:** anticuerpos de ratón.
- **Anticuerpos quiméricos:** anticuerpos con región variable murina y región constante humana.
- **Anticuerpos humanizados:** anticuerpo humano con CDR murinas.
- **CDR:** regiones hipervariables o de complementariedad donde el anticuerpo reconoce el antígeno.
- **Aa:** aminoácidos.
- **V_d:** Volumen de distribución.
- **VSR:** Virus sincicial respiratorio.

Referencias

- [1] Amrita V. Kamath. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discovery Today: Technologies* Vol. 21–22, 2016: 75-83.
- [2] Gema Ruiz, María Moreno, Marta López, Miguel Vega. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. *Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España*. (2007): 7-120.
- [3] Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal Antibody Biosimilars in Oncology: Critical Appraisal of Available Data on Switching. *Clin Ther*. 2018 Apr 23. pii: S0149-2918(18)30143-7. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.018.
- [4] Chan JCN, Chan ATC. Biologics and biosimilars: what, why and how? *ESMO Open* 2017;2:e000180. doi:10.1136/esmooopen-2017-000180
- [5] Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.
- [6] Justin K.H. Liu. The history of monoclonal antibody development e Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery* 3 (2014): 113-116.
- [7] J L. Marenco de la Fuente. Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. *Revista Clínica Española* 2005; 205:127-36 - Vol. 205 Núm.3
- [8] Kim, S. J. et al. (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Md. Cells*, 20(1):17-29.
- [9] Jing Wang, Suhasini Iyer, Paul J. Fielder, John D. Davis, and Rong Deng. Projecting human pharmacokinetics of monoclonal antibodies from nonclinical data: comparative evaluation of prediction approaches in early drug development. *Biopharm. Drug Dispos.* 37 (2016): 51–65.
- [10] Miroslav Dostalek, Iain Gardner, Brian M. Gurbaxani, Rachel H. Rose, Manoranjenni Chetty. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling of Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet* (2013) 52: 83–124.
- [11] Liang Zhao, Ping Ji, Zhihong Li, Partha Roy, and Chandras G. Sahajwalla. The Antibody Drug Absorption Following Subcutaneous or Intramuscular Administration and Its Mathematical Description by Coupling Physiologically Based Absorption Process with the Conventional Compartment Pharmacokinetic Model. *The Journal of Clinical Pharmacology* 53(3), 2013: 314–325.
- [12] Rong Deng, Suhasini Iyer, Frank-Peter Theil, Deborah L. Mortensen, Paul J. Fielder and Saileta Prabhu. Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data. What have we learned? *Landes Bioscience. mAbs* January/February 2011. 3:1, 61-66.
- [13] Masataka OITATE, Noriko MASUBUCHI, Takashi ITO, Yoshiyuki YABE, Tsuyoshi KARIBE, Takanori AOKI, Nobuyuki MURAYAMA, Atsushi KURIHARA, Noriko OKUDAIRA and

- Takashi IZUMI. Prediction of Human Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies from Simple Allometry of Monkey Data. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 26 (4) (2011): 423-430.
- [14] Lei Wang, Wei Qiang, Zeneng Cheng. Allometric Scaling of Therapeutic Monoclonal Antibodies Using Antigen Concentration as a Correction Factor: Application to the Human Clearance Prediction. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105 (2016): 1335-1340.
- [15] Barbier O., Bélanger A. The cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) is the best animal model for the study of steroid glucuronidation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Jun;85(2-5): 235-45.
- [16] Mahmood I. Mechanistic versus allometric models for the prediction of drug clearance in neonates (<3 months of age). *J Clin Pharmacol.* 2015 Jun;55(6):718-20.
- [17] Brady, M. T., Byington, C. L., Davies, H. D., Edwards, K. M., Jackson, M. A., Maldonado, Y. A., ... Davidson, C. (2014). Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 134(2). DOI: 10.1542/peds.2014-1666
- [18] N. Creus, J. Massó, C. Codina, J. Ribas. Anticuerpos monoclonales en Oncología. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. Vol. 26. N.º 1, pp. 28-43, 2002.
- [19] Medicamentos de anticuerpo monoclonal para el cáncer: cómo funcionan. (2018) <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/monoclonal-antibody/art-20047808>
- [20] Pranzatelli MR. Advances in Biomarker-Guided Therapy for Pediatric- and Adult-Onset Neuroinflammatory Disorders: Targeting Chemokines/Cytokines. *Front Immunol.* 2018 Apr 4;9:557. eCollection 2018.