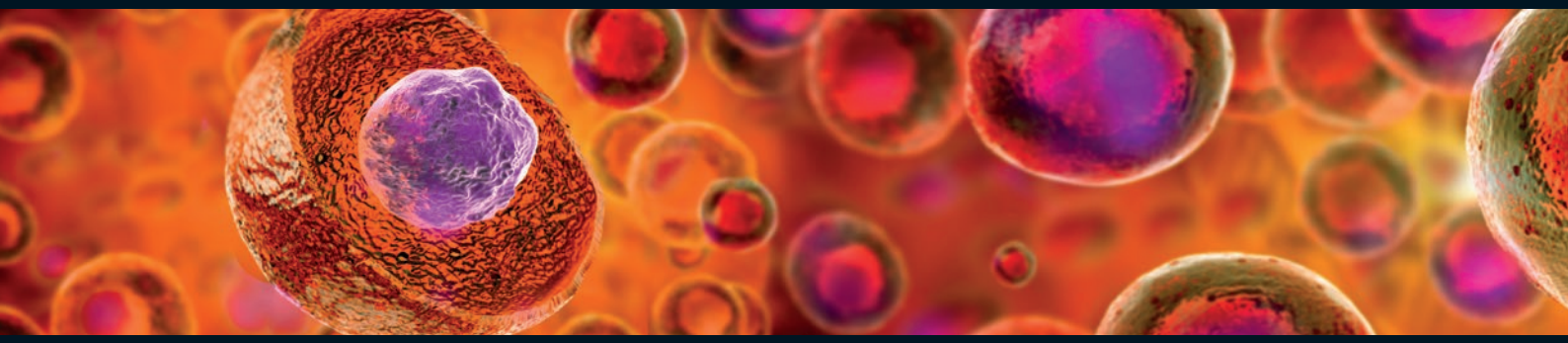
Volume 2 • Number 3 ISSN: 2696-6867 • www.IMIDsMexico.com

IMIDs

Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas



Artículos de revisión

Colangitis esclerosante primaria 51
Elizabeth Buganza-Torio y Christian Navarro-Gerrard

Novedades en colitis ulcerosa: a propósito de la aprobación en México de un nuevo mecanismo de acción anti-interleucinas 12 y 23 (ustekinumab) 56
Francisca Martínez-Silva

Conceptualización y regulación de los medicamentos biotecnológicos en México 66
María M. López-Chávez, Zu-lym Sánchez-Reyes, Josué Mora-Pérez, Tomás Cortés-Espinosa y Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca

Permanyer México
www.permanyer.com

Stelara®
(ustekinumab)

PLENITUD CON LIBERTAD

REMISIÓN SOSTENIDA

Rapidez en la respuesta clínica[1]

Remisión sostenida a 5 años [2]

Perfil de seguridad comprobado a 5 años. [2]

Menos aplicaciones vs. ADA y VEDO[3,4,5]

ADA: adalimumab VEDO: vedolizumab

Programas de apoyo al paciente

Material para uso exclusivo del profesional de la salud.

Rerencias: 1. B. Feagan y et al, «Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease,» The New England Journal of Medicine, vol. 375, pp. 1946-1960, 2016. **2.** W. Sandborn y et al, «Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: The IM-UNITI Trial,» Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2021 **3.** Janssen, Información para prescribir amplia. Stelara, solución inyectable, No. de Reg. 358M2018 SSA IV, 2019. **4.** AbbVie Farmacéuticos, «Información para prescribir amplia. Humira, solución.,» No. de Reg. 195M2003 SSA IV, 2018. **5.** Takeda, «Información para prescribir amplia. Entyvio viales», No. de Reg. 304M2018 SSA IV, 2019.

Material Exclusivo Para Profesionales de la Salud
No. de Reg. 358M2018 SSA IV No. de Reg. 246M2009 SSA IV. Fecha de uso: Noviembre, 2021 CP-278995 No. De Aviso: 213300C2021654.Para reporte de eventos adversos o quejas de calidad relacionados a nuestros productos, por favor enviar un correo electrónico a atencionaclientes@its.jnj.com o comunicarse a cualquiera de los siguientes números telefónicos: 800 906 2400 o 55 54 84 31 60.

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Volume 2 • Number 3 ISSN: 2696-6867 • www.IMIDsReviews.com

IMIDs

Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

EDITOR JEFE / *EDITOR IN CHIEF*

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

COEDITORES / *COEDITORS*

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA
Especialidad: Ciencias Bioquímicas
Laboratorio de Oncoinmunología
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DRA. MARIPAZ MÁRQUEZ QUIROZ
Especialidad: Farmacología
Instituto Politécnico Nacional
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
Ciudad de México, México

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ
Especialidad: Gastroenterología
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DR. PAUL MONDRAGON TERAN
Especialidad: Biotecnología y medicina regenerativa
Coordinación de Investigación, Laboratorio de Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA
Especialidad: Dermatología
Grupo Clínico CATEI SC
Centro de Atención en Enfermedades Inflamatorias
Ciudad de México, México

DRA. BRENDA MALDONADO ARRIAGA
Especialidad: Biomedicina y Biotecnología Molecular
Laboratorio de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica
División de Investigación Clínica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
Especialidad: Cirugía experimental
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ
Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid, España

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

permanyer@permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: +52 55 2728 5183
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867
Ref.: 6801AX213

Reproducciones con fines comerciales
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons*
CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.
© 2022 Publicaciones Permanyer.

IMIDs
Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Colangitis esclerosante primaria

Primary sclerosing cholangitis

Elizabeth Buganza-Torio[1,2,3] y Christian Navarro-Gerrard[2,4]*

[1]Departamento de Hepatología; [2]Departamento de Gastroenterología; [3]Departamento de Trasplante Hepático; [4]Departamento de Endoscopia. Centro Médico Nacional, Hospital 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad inmunomediada que se caracteriza por la destrucción de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos. Es un diagnóstico de exclusión y en su abordaje siempre se deben descartar causas secundarias de colestasis y/o colangitis. La CEP se caracteriza por un curso crónico-degenerativo que lleva a colestasis recurrente misma que fibrosa y que finalmente culmina en cirrosis. Clásicamente afecta a hombres de entre 25 y 45 años y en hasta un 90% se asocia a colitis ulcerosa. El estándar de oro diagnóstico, según el reporte literario, es por colangiorresonancia magnética o por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, donde muestra un patrón típico de estenosis multifocales aunadas a dilataciones saculares difusas formando el clásico patrón «arrosariado». No existe ningún tratamiento curativo, sin embargo los tratamientos internacionalmente aceptados son el ácido ursodesoxicólico, la terapia endoscópica y el trasplante hepático. Es importante tener en cuenta que esta enfermedad conlleva un aumento notorio de neoplasias hepato-pancreato-biliares y colorrectales, mismas que deben sistemáticamente ser investigadas.

Palabras clave: *Colangitis esclerosante primaria (CEP). Colitis ulcerosa (CU). Ácido ursodesoxicólico.*

Abstract

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an immune-mediated disease characterized by the destruction of intra and extrahepatic ducts. It is characterized by a chronic-degenerative course that leads to recurrent cholestasis that finally culminates in cirrhosis. It classically affects males between 25 and 45 years of age and is associated with ulcerative colitis in up to 90% of cases. The diagnosis of the disease is by imaging with a cholangiography that showed a typical pattern of multifocal stenosis combined with diffuse saccular dilatations forming the classic "beaded" pattern. PSC is a diagnosis of exclusion and on its approach, secondary causes of cholangitis must always be ruled out. The treatments of choice are ursodeoxycholic acid, endoscopic therapy and surgical therapy including liver transplantation. It is important to keep in mind that this disease leads to a marked increase in hepato-pancreato-biliary and colorectal neoplasms, which should be routinely screened.

Keywords: *Primary sclerosing cholangitis (PSC). Ulcerative colitis (UC). Ursodeoxycholic acid.*

Patogénesis y epidemiología

La teoría fisiopatogénica más aceptada es que existe una entrada bacteriana o viral a la circulación portal crónica y recurrente que conlleva la acumulación de toxinas en el sistema biliar. Esto, asociado a mutaciones en genes de proteínas transportadoras que regulan la secreción de bicarbonato en la bilis (TGR5,

***Correspondencia:**
Elizabeth Buganza-Torio
E-mail: buganza.hepatologia@gmail.com

Fecha de recepción: 28-07-2022
Fecha de aceptación: 20-07-2022
DOI: 10.24875/IMIDS.M22000023

Disponible en internet: 19-12-2022
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2022;2(3):51-55
www.IMIDsMexico.com

2696-6867 / © 2022 Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

FUT2) y algunas mutaciones en proteínas transmembranales de los colangiocitos conduce a la activación inmune-mediada[1-3].

La cascada y el proceso autoinmune de la enfermedad aún no está bien dilucidado, sin embargo sabemos que hasta un 50% de los pacientes tienen elevación de IgM, existe un incremento en los linfocitos T circulantes y los CD4 están aumentados en el parénquima hepatobiliar, se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos en hasta un 75% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP), específicamente anticuerpos anti-músculo liso y anticuerpos antinucleares (ANA) y por último, los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo patrón periférico (p-ANCA), se detectan en el suero del 80% de los pacientes con CEP y son 100% específicos para la enfermedad[4-6].

La población más estudiada proviene de Europa, Canadá y EE.UU. En este grupo de pacientes se ha visto que la incidencia estimada es de 1 por cada 100,000 personas al año. La incidencia más alta se presentó en hombres, aproximadamente el 70% de los pacientes con CEP, y que tienen entre 25 y 45 años[1-2]. La prevalencia de la enfermedad está incrementada en familiares de primer grado de pacientes afectados[3].

La prevalencia de CEP en pacientes con colitis ulcerosa (CU) es del 5%, sin embargo la prevalencia de CU en pacientes con CEP puede llegar a ser de hasta el 90%[1-2]. Esta cifra corresponde a sujetos que fueron sometidos a colonoscopia con toma de biopsias en sigmoides y recto[4]. La CU por lo general es más grave en pacientes que además tienen CEP.

Manifestaciones clínicas

Un gran porcentaje de los pacientes con CEP cursan asintomáticos y por lo general el diagnóstico es incidental al presentar alteración en las enzimas hepáticas. Cuando se presentan síntomas, los más comunes son el prurito, que puede ser sumamente incapacitante, fiebre, calosfríos, diaforesis nocturna y dolor en hipocondrio derecho entre otros. A la exploración física estos pacientes pueden presentar ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y excoriaciones en la piel[1].

En cuanto al laboratorio y gabinete, un 30% presentan hipergammaglobulinemia, un 50% incremento en la inmunoglobulina (Ig) M, un 80% presentan p-ANCA positivos y un 75% tienen elevación de anticuerpos: anti-músculo liso y ANA.

Diagnóstico

El diagnóstico de CEP es un diagnóstico de exclusión, por tal motivo, en primera instancia se deben excluir otras causas de colestasis y/o colangitis. La colangitis esclerosante secundaria frecuentemente se da por cuadros de colangitis infecciosa crónica, colangiopatía isquémica, colangiocarcinoma, coledocolitiasis, colangitis eosinofílica y trauma biliar posquirúrgico. Otro diagnóstico que frecuentemente imita a la CEP es la colangitis asociada a IgG4. Esta entidad representa la manifestación extrapancreática más frecuente de una pancreatitis autoinmune tipo 1 y se presenta en hasta el 70% de los casos. Por tal motivo, las guías de práctica clínica del *American College of Gastroenterology* (ACG) sugieren que en todo paciente con sospecha de CEP se realice como parte del abordaje al menos una medida sérica de IgG4[1-9]. Ya que, en caso de presentarse esta entidad, su tratamiento es a base de esteroides.

Actualmente se prefiere la resonancia magnética a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para establecer el diagnóstico de CEP, ya que cuenta con mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica, además de que no somete al paciente a los riesgos inherentes de un procedimiento endoscópico que requiere de sedación. La CPRE es necesaria cuando el paciente cuenta con una estenosis que requiere dilatación[1], ambos estudios muestran un patrón típico de estenosis multifocales aunadas a dilataciones saculares difusas formando el clásico patrón «arrosariado».

Existen dos variantes de CEP, la clásica y la de conductos pequeños. La variante clásica por lo general cuenta con estenosis biliares focales con áreas de parénquima normal o difusa que involucra segmentos largos. La afección en hasta el 87% de los pacientes es intrahepática y extrahepática y puede involucrar tanto la vesícula como el conducto cístico[10]. La variante de CEP de conductos pequeños representa el 5% de la enfermedad. Esta variante se caracteriza por una colangiografía normal, con perfil bioquímico colestásico similar al CEP clásico que se describirá próximamente. Su diagnóstico se obtiene mediante biopsia hepática. Por lo general esta variante tiene mejor pronóstico que la variante clásica, sin embargo un gran porcentaje de estos pacientes evolucionan a la CEP clásica[1,11-13].

La biopsia hepática no es necesaria para establecer el diagnóstico de esta patología, sin embargo está indicada en:

- Pacientes con sospecha de CEP de conductos pequeños.
- Síndrome de sobreposición.
- Falla al tratamiento.

La característica histológica más específica son obliteraciones fibrosas de los conductos pequeños con reemplazo concéntrico por tejido conectivo, el patrón en «piel de cebolla». Este patrón histológico solo se encuentra en el 25% de las biopsias de pacientes con CEP[1,9]. Usualmente los hallazgos no son específicos y por lo general son muy parecidos a los hallazgos de la Colangitis Biliar Primaria (CBP).

En los pacientes con CEP, la prevalencia de un síndrome de sobreposición con hepatitis autoinmune es del 10%. Se debe sospechar cuando exista una elevación de transaminasas mayor a cinco veces el límite superior normal y que cumpla con los criterios de París. Estos pacientes requieren una biopsia para confirmar el diagnóstico y deben recibir tratamiento para ambas entidades.

Pronóstico

Las variables asociadas al pronóstico de pacientes con CEP se han incorporado en múltiples modelos estadísticos como el del *Mayo risk score*. Este índice se correlaciona con supervivencia y tiempo libre de trasplante.

También se han desarrollado escalas como la PREsTO y la escala ELF que predicen descompensaciones hepáticas por CEP, la supervivencia y el tiempo libre de trasplante.

En esta patología existe un riesgo aumentado de neoplasias hepato-pancreato-biliares y colorrectales. El riesgo de carcinomas de la vía biliar es de un 15%, por tal motivo se sugiere realizar cribados con imagen y CA 19-9 cada 6 a 12 meses. También se recomienda realizar una colecistectomía en cualquier paciente con evidencia de un pólipo intravesicular > 8 mm. El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal es del 9%, por lo que se sugiere realizar colonoscopias de control al menos cada 3-5 años[1,9].

Tratamiento

Existen dos objetivos principales en el tratamiento de la CEP:

- En primer lugar, retrasar el proceso de la enfermedad.
- En segundo lugar, tratar los síntomas y sus complicaciones.

El tratamiento médico de primera línea es el ácido ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg/día. No se recomiendan dosis mayores, ya que se han asociado a efectos adversos importantes como necesidad de trasplante, desarrollo de várices gastroesofágicas y aumento de cáncer de colon. El tratamiento a dosis terapéuticas ha mostrado eficacia en disminuir las alteraciones bioquímicas en el perfil hepático y estabiliza la inflamación intrahepática, sin embargo no ha podido mostrar un incremento en la sobrevida de los pacientes ni disminución en la necesidad de trasplante[1,9]. El tratamiento tiene indicación de continuarse si en seis meses ha normalizado la Fosfatasa Alcalina (FA) o disminuye un 40% de la basal o si hay mejoría en los síntomas[1,9].

La terapia endoscópica tiene indicaciones específicas y en estos casos siempre existe la indicación de administrar profilaxis antibiótica, ya que estos pacientes cuentan con una condición inherente en donde no pueden drenar adecuadamente la vía biliar. Las estenosis dominantes se definen como una estenosis con < 1.5 mm de diámetro en el conducto biliar común o < 1 mm de diámetro en los conductos hepáticos. Se presentan en hasta el 60% de los pacientes con CEP y en hasta un 26% habrá un colangiocarcinoma. Cuando se presentan, es sumamente difícil descartar un colangiocarcinoma, por lo que se recomienda siempre confirmar o descartar este diagnóstico con biopsias, citología y hibridación fluorescente *in situ*, que aumenta la sensibilidad de la citología hasta un 64%[1,9].

En pacientes con estenosis dominantes, con prurito y/o colangitis está indicado el tratamiento por CPRE en cualquiera de sus modalidades:

- Dilatación con balón.
- Colocación de *stents* biliares.
- Combinación de modalidades.

Múltiples reportes han concluido que no existen mejores resultados clínicos al colocar *stents* biliares comparado con la dilatación biliar. La colocación de *stents* biliares ha resultado en mayores índices de complicaciones[1,14,15].

La terapia percutánea está indicada en pacientes con alteraciones anatómicas que dificultan la realización de la CPRE, como cambios posquirúrgicos. También está indicada en pacientes que fracasaron al tratamiento endoscópico o estenosis intrahepáticas que no se pueden acceder por medio de CPRE[1].

El tratamiento quirúrgico se basa en reconstrucciones biliares y se reserva para pacientes que han fracasado al tratamiento previamente descrito. Estudios comparativos entre reconstrucciones biliares y trasplante han

mostrado mejores resultados en este último por lo que se prefiere realizar el trasplante siempre que sea posible[1].

Las indicaciones para trasplante son:

- MELD > 15 puntos.
- Colangitis recurrente (> 2 episodios de bacteriemia o > 1 episodio de sepsis en 1 año).
- Colangiocarcinoma > 3 cm de diámetro sin metástasis.
- Prurito intratable.

Aproximadamente un 70% de los pacientes trasplantados sobreviven 10 años. La recurrencia de la enfermedad en el injerto se llega a observar en 1/3 parte de los pacientes[1,9].

En el caso especial de una CEP con CU existe un riesgo aumentado de hasta cinco veces de presentar cáncer colorrectal, por lo que se recomienda una colonoscopia anual con cromoendoscopia, iniciando desde el momento del diagnóstico. Se recomienda toma de biopsias en forma de mapeo aleatorio sumado a biopsias dirigidas por cromoendoscopia[1,9].

En cuanto al manejo sintomático de los pacientes con CEP, el manejo del prurito depende de la severidad del caso:

- Casos leves: uso de emolientes, baños de agua fría, antihistamínicos.
- Casos moderados: colestiramina, rifampicina, naltrexona, sertralina, fenobarbital.
- Casos severos: drenaje nasobiliar, terapia MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), luz ultravioleta y trasplante hepático.

Conclusiones

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad inmunomediada en donde existe una destrucción de los biliares, característicamente se caracteriza por un curso crónico de colestasis que termina en cirrosis hepática.

Afecta predominantemente al sexo masculino entre 25 y 45 años y se asocia a colitis ulcerosa en 90% de los casos.

Incrementa notoriamente el riesgo de desarrollar neoplasias hepato-pancreato-biliares y colorrectales.

El estándar de oro diagnóstico es por colangioresonancia magnética o por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en donde se ve el patrón típico "arrosariado" de la vía biliar.

No existe un tratamiento específico. El ácido ursodeoxicolico puede mejorar los síntomas como el prurito. La terapia endoscópica (dilatación con balón) es sumamente útil en caso de estenosis dominantes de la vía biliar. En caso de contar con criterios específicos, el trasplante hepático es un tratamiento curativo, ya que tienen una supervivencia a 5 años de un 80%; Lamentablemente la recurrencia de la enfermedad es de un 25%.

Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2015;110(5):646-59.
2. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2011;53:1590-9.
3. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broomé U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. J Hepatol. 2005;42:252
4. Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. World J Hepatol. 2014;6(4):178-87. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.178. PMID: 24799986; PMCID: PMC4009473.
5. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2016;151:660.
6. Broomé U, Hultcrantz R, Scheynius A. Lack of concomitant expression of ICAM-1 and HLADR on bile duct cells from patients with primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 1993;28:126.
7. Belle A, Laurent V, Pouillon L, Baumann C, Orry X, Lopez A, et al. Systematic screening for primary sclerosing cholangitis with magnetic resonance cholangiography in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2018;50:1012.
8. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, Pittet V, Godat S, Straumann A, et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow up. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:91.
9. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. Hepatology. Tenth edition 2020: 728 pages. Hepatology. Mauss et al.; 2020.

10. Woolf GM, Vierling JM. Disappearing intrahepatic bile ducts: the syndromes and their mechanisms. Semin Liver Dis. 1993;13:261.
11. Broomé U, Hultcrantz R, Scheynius A. Lack of concomitant expression of ICAM-1 and HLADR on bile duct cells from patients with primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 1993;28:126.
12. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. Gastroenterology. 1990;98:464.
13. Bloom S, Fleming K, Chapman R. Adhesion molecule expression in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Gut. 1995;36:604.
14. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. Radiology. 1983;149:39.
15. May GR, Bender CE, LaRusso NF, Wiesner RH. Nonoperative dilatation of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. AJR Am J Roentgenol. 1985;145:1061.

IMIDs
Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Novedades en colitis ulcerosa: a propósito de la aprobación en México de un nuevo mecanismo de acción anti-interleucinas 12 y 23 (ustekinumab)

News in ulcerative colitis: about approval in Mexico of a new mechanism of action anti-interleukin 12/23 (ustekinumab)

*Francisca Martínez-Silva**

Servicio de Gastroenterología, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuidad de México, México

Resumen

La colitis ulcerosa representa una de las dos principales entidades de la enfermedad inflamatoria intestinal; de causa desconocida, condicionada por un mecanismo etiopatogénico mediado por el sistema inmunitario innato y adaptativo, donde intervienen citocinas proinflamatorias conocidas como interleucinas (IL); el mecanismo mediado por el grupo de las IL-12 e IL-23 tiene un efecto proinflamatorio y estimulan el proceso de diferenciación de las células T mediante CD4+ en respuestas Th1 y Th17. El ustekinumab es un fármaco que suprime el efecto funcional de la actividad de la IL-12 e IL-23, que ha demostrado ser eficaz para inhibir la respuesta inflamatoria excesiva en la mucosa gastrointestinal. Reportado en los resultados en los estudios UNIFI, que demuestran la respuesta clínica, remisión clínica, remisión libre de esteroides, mejoría histológica y un buen perfil de seguridad en el manejo de los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave refractaria a terapia convencional y/o con uso previo de anti-factor de necrosis tumoral alfa.

Palabras clave: *Colitis ulcerosa. Citocinas. Interleucinas 12-23. Ustekinumab.*

Abstract

Ulcerative colitis represents one of the two main entities of inflammatory bowel disease; of unknown cause, conditioned by an etiopathogenic mechanism mediated by the innate and adaptive immune system, where proinflammatory cytokines known as interleukins (IL) intervene; the mechanism mediated by the group of IL-12 and IL-23 has a proinflammatory effect and stimulates the process of differentiation of T cells by means of CD4+ in Th1 and Th17 responses. Ustekinumab is the drug that suppresses the functional effect of IL 12-23 activity, which has been shown to be effective in inhibiting excessive inflammatory response in the gastrointestinal mucosa. Thus, demonstrated in the results in the UNIFI studies, that demonstrate clinical response, clinical remission, steroid-free remission, histological improvement and a good safety profile in the management of patients with moderate to severe ulcerative colitis refractory to conventional therapy and/or or with previous use of anti- tumor necrosis factor alpha.

Keywords: *Ulcerative colitis. Cytokines. Interleukins 12-23. Ustekinumab.*

Correspondencia:
Francisca Martínez-Silva
E-mail: fran.gastromoti.06.12@gmail.com

Fecha de recepción: 26-10-2022
Fecha de aceptación: 02-11-2022
DOI: 10.24875/IMIDS.M22000026

Disponible en internet: 19-12-2022
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2022;2(3):56-65
www.IMIDsMexico.com

2696-6867 / © 2022 Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Un cambio notable en los tipos de enfermedades que afectan a los humanos ha ocurrido en el último siglo. Las enfermedades más comunes responsables de morbilidad y mortalidad han pasado de ser infecciosas a enfermedades crónicas inflamatorias y neoplásicas. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una respuesta inmunitaria inapropiada que ocurre en individuos genéticamente susceptibles como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales, factores microbianos y el sistema inmunitario intestinal. La inflamación intestinal está mediada por células del sistema inmunitario innato y adaptativo, con la contribución adicional de células no inmunitarias, como células epiteliales, mesenquimales, endoteliales y plaquetas[1].

La colitis ulcerosa (CU) es una EII crónica, caracterizada por la inflamación colónica que se extiende, en grado variable, del recto[2].

Desde principios del siglo XXI, la EII se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial; dado el alto número de casos, las altas tasas de hospitalización, la discapacidad, la mortalidad prematura y el aumento del costo médico directo[3]. Esto se ha documentado mejor en el mundo occidental, pero lo mismo ocurre en otras partes del mundo y está estrechamente relacionado con el progreso social y económico; esto fue notorio inicialmente en el norte de Europa y Norteamérica, después de la Segunda Guerra Mundial ocurrió en el resto de Europa, Japón y América del sur, más recientemente en la región del pacifico asiático. La incidencia de EII está aumentando en el mundo en desarrollo y en las regiones en proceso de occidentalización cultural. En Latinoamérica el aumento de enfermedad de Crohn (EC) ha sido del 140.6%, mientras que la CU aumentó un 333.3%[1,3].

En México un registro epidemiológico de los años 2000 al 2017 encontró tasas de incidencia para EII de 0.20, para CU 0.16 y para EC 0.04 casos por 100,000 personas por año; concluyendo un aumento significativo en la incidencia de nuevos casos de EII en los últimos 15 años; el aumento en la incidencia de EII fue de 5.9 veces, 5.3 veces para CU y 9.5 veces para EC. Las tasas de prevalencia fueron en general para EII 1.83 casos por 100,000 personas-año, CU 1.45 y para EC 0.34 casos por 100,000 personas año[4].

La EII ahora se reconoce como una enfermedad inmunomediada que ocurre en huéspedes genéticamente susceptibles y puede describirse como perturbaciones crónicas en la homeostasis entre el huésped y el ambiente externo. Una hipótesis es una alteración en la homeostasis de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que conduce a una desregulación crónica y desarrollo de inflamación[5].

La CU se caracteriza por una respuesta de células colaboradoras de tipo Th2 y Th17 con secreción de interleucinas proinflamatorias. En condiciones normales la interacción entre las células dendríticas y las células epiteliales promueve la homeostasis a través del fenotipo Th2 no inflamatorio, sin embargo, la CU se caracteriza por tener una respuesta Th2 atípica con producción descontrolada de IL-5 e IL-13. Por otro lado, simultáneamente, los linfocitos de la mucosa producen IL-17 estimulando la respuesta de las células Th17, las cuales producen múltiples citocinas, incluyendo IL-21 e IL-22[6].

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para unirse a la subunidad p40 de las IL 12 y 23. La unión de este anticuerpo con la fracción libre de IL-12 e IL-23 bloquea la interacción del receptor de IL-12 (12Rβ1) expresado en las células T y B, células NK (*natural killer*), macrófagos y células dendríticas. La terapia con ustekinumab resulta ser eficaz en la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica, remisión clínica y la remisión libre de esteroides en EII moderada a grave refractaria a la terapia convencional y/o anti TNF-α (anti-factor de necrosis tumoral alfa)[7].

La intención del presente trabajo es dar a conocer este nuevo mecanismo de acción en el arsenal terapéutico de la EII, a propósito de su reciente aprobación por la entidad regulatoria mexicana para el manejo del paciente con CU.

Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

La EII es una enfermedad inmunomediada que ocurre de la interacción en huéspedes genéticamente susceptibles con perturbaciones crónicas en la homeostasis entre el huésped y el ambiente externo. La interfaz de estas interacciones se puede dividir en tres elementos críticos: epitelio intestinal, células inmunitarias y microbiota comensal. Una hipótesis es que cada uno de estos elementos se ve afectado y conduce a una desregulación crónica y desarrollo de inflamación que se asocia con una detección inapropiada innata y epitelial y reactividad al microbiota comensal que secreta mediadores inflamatorios, junto con vías reguladoras inadecuadas que conducen a CD4+ activados; las células T dentro del epitelio intestinal y la lámina propia, secretan cantidades excesivas de citocinas inflamatorias (macrófagos y células B) y otros que actúan

indirectamente para reclutar otros linfocitos, leucocitos inflamatorios y células monoclonales de la vasculatura del intestino, por medio de interacciones entre los receptores blanco de los leucocitos y direcciones en el endotelio vascular. Cada uno de estos subconjuntos de células T se regulan de forma cruzada entre sí. La vía de las citocinas Th1 es iniciada por la IL-12 (citocina de inflamación mucosa). Las IL 4, 23 junto con la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) inducen células Th2 y Th17, respectivamente. La IL-23 también inhibe las funciones supresoras de las células T reguladoras. Los macrófagos activados secretan TNF e IL-6. El conocimiento de estas nuevas vías inflamatorias ha llevado al desarrollo de nuevas terapias, como las que bloquean las citocinas proinflamatorias o la señalización de receptores (por ejemplo, anti-IL-12, anti-IL-23), lo que resulta en el beneficio de los pacientes con EII (Fig. 1)[5].

Las citocinas de interleucina-12

El grupo de las citocinas de IL-12 está formado por las IL 12, 23, 27 y 35. La IL-23 y la IL-27 son secretadas por las células presentadoras de antígeno (APC) previamente activadas, principalmente macrófagos y células dendríticas. La IL-35 es secretada por linfocitos, tanto linfocitos T reguladores (T reg), como los de tipo B. La IL-12 y la IL-23 tienen un efecto proinflamatorio, ya que actúan como células NK y estimulan el proceso de diferenciación de las células CD4+ en Th1 y Th17; las IL 27 y 35 tienen un efecto inmunosupresor.

Una característica especial de las citocinas del grupo IL-12 es la estructura heterodimérica de las unidades componentes α (p19, -28, p35) y β (p40, Ebi3). La IL-12 contiene las subunidades p40-p35, mientras que la IL-23 tiene p40-p19. La estimulación de la vía de señalización intracelular proinflamatoria se lleva a cabo mediante la conexión de la subunidad proteica p40 con el receptor de membrana IL-12Rβ1 de las células efectoras. El bloqueo selectivo del grupo de citocinas IL-12 ha demostrado ser eficaz para inhibir una respuesta inflamatoria excesiva en la mucosa gastrointestinal.

El ustekinumab y el briakinumab son fármacos que suprimen el efecto funcional de la actividad de IL-12 e IL-23, mientras que el risankisumab, el mirikizumab y el brazicumab inhiben la vía de la estimulación de IL-23.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) que se une específicamente a la subunidad p40, evita la interacción con el receptor γ, posteriormente, la activación de las IL 12y 23 dependientes del sistema inmunitario (Fig. 2)[10].

Evidencia de la eficacia de ustekinumab en colitis ulcerosa

Estudio UNIFI inducción

El estudio UNIFI evaluó ustekinumab como terapia de inducción a la semana 8 en pacientes con CU de moderada a grave. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir una dosis de inducción intravenosa (IV) de ustekinumab 130 mg, a recibir una dosis basada en peso a 6 mg/kg o bien placebo. El punto final primario en la semana 8 fue la remisión clínica (definida como un total en la escala de Mayo ≤ 2, rango de 0-12) (Tabla 1), donde las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la enfermedad; ninguna puntuación endoscópica > 1, rango de 0-3 en cualquiera de los cuatro componentes de la escala de Mayo). Los pacientes que respondieron a la semana 8 fueron incluidos al estudio de mantenimiento y nuevamente aleatorizados. Los pacientes con remisión clínica a la dosis de 130 mg IV fueron el 15.6%, los que recibieron ustekinumab a 6 mg/kg el 15.5%, lo que fue significativamente mayor que el grupo placebo, con un 5.3% ($p < 0.001$). El ustekinumab fue más eficaz que el placebo para inducir la remisión en pacientes con CU de moderada a grave. Se definió como mejoría endoscópica como una subpuntuación endoscópica de Mayo 0 o 1. Las tasas de mejoría endoscópica en los grupos de 130 mg IV, 6 mg/kg IV y placebo fueron del 26.3, 27 y 13.8% respectivamente. La respuesta clínica como una disminución en el puntaje total de Mayo de al menos un 30% y de al menos 3 puntos desde el inicio, acompañado de una disminución de al menos 1 punto en la subpuntuación de sangrado rectal o una subpuntuación de sangrado rectal de 0 o 1; la respuesta en porcentajes fue del 51.3% para el grupo de 130 mg IV, un 61.8% en el grupo de 6 mg/kg IV y un 31.3% en el grupo placebo IV. La cicatrización histoendoscópica (puntuación de Geboes) de la mucosa requería tanto una mejoría histológica (definida como una infiltración de neutrófilos en < 5% de las criptas, sin destrucción de criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación), el 20.3% de los pacientes con 130 mg IV con mejoría endoscopia, el 18.4% de los del grupo de 6 mg/kg IV y el 8.9% para el grupo placebo, con una $p < 0.001$ (Fig. 3).

Un subgrupo de «respondedores lentos» son aquellos que no respondieron clínicamente al ustekinumab IV y que recibieron 90 mg de ustekinumab subcutáneo (SC) en la semana 8, un 59.7% tuvo una respuesta tardía a la semana 16. El 77.6% de todos los pacientes

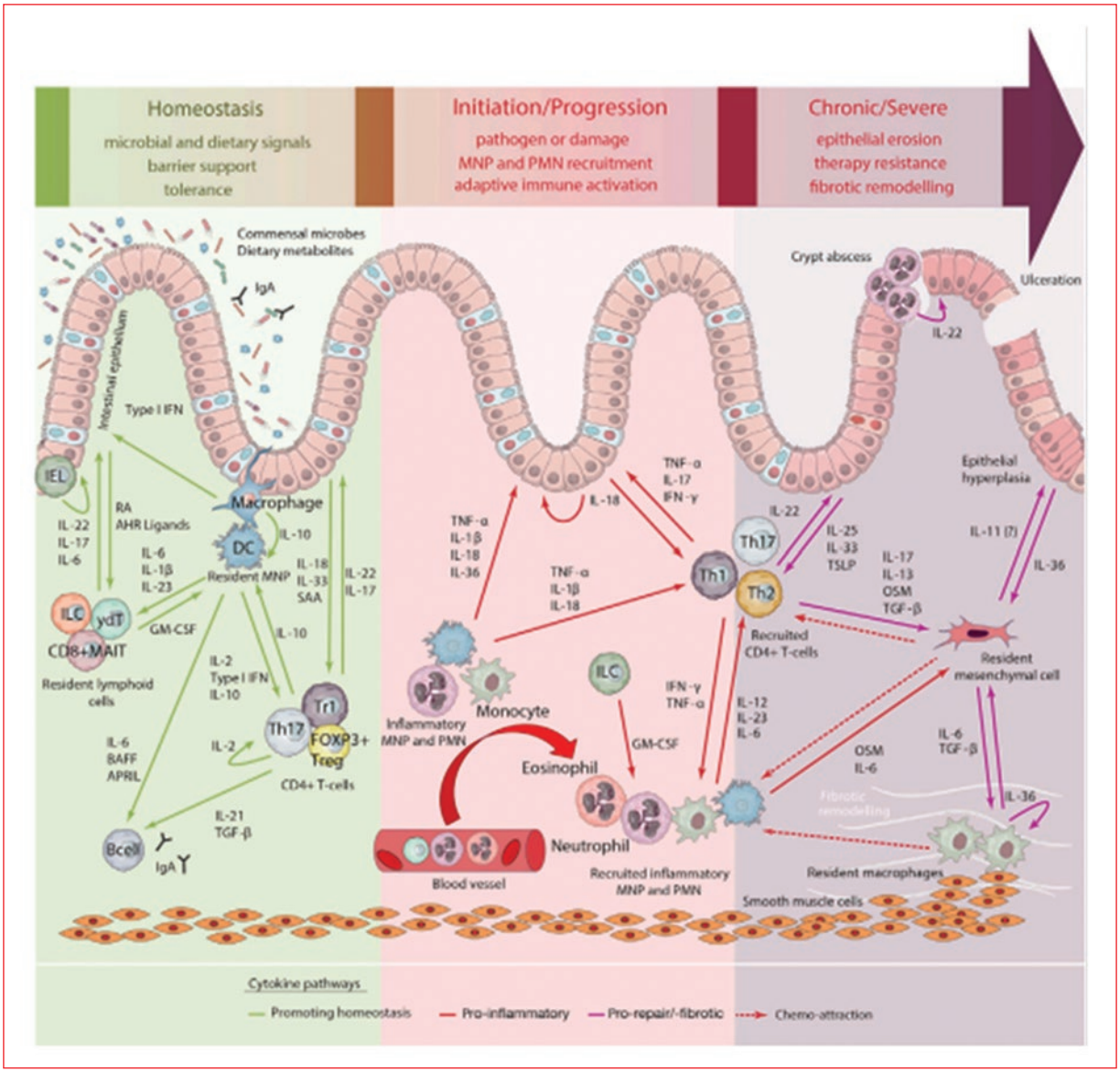


Figura 1. Citocinas en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. *(tomada de Friedrich* et al., *2019[8]).*

del ensayo de inducción que recibieron ustekinumab tuvo respuesta clínica dentro de las 16 semanas. Además, de los que no tuvieron respuesta a placebo IV y que después recibieron ustekinumab IV a dosis de 6 mg/kg de peso, el 67.9% tuvo respuesta clínica a la semana 16[12].

Estudio UNIFI mantenimiento

El estudio UNIFI mantenimiento evaluó ustekinumab como terapia de mantenimiento a la semana 44; los pacientes que terminaron el estudio de inducción y respondieron a la semana 8 fueron asignados aleatoriamente a recibir ustekinumab 90 mg SC cada 12 semanas, o bien cada 12 semanas o placebo. El porcentaje de pacientes con remisión clínica en la semana 44 fue significativamente mayor entre los pacientes asignados a ustekinumab SC cada 8 o 12 semanas con un 43.8% ($p = 0.002$) y 38.4% ($p < 0.001$) respectivamente, comparado con el grupo placebo, del 24.0%. El mantenimiento de la respuesta clínica fue del 71.0, 68.0% ($p < 0.001$) y 44.6% entre los grupos 90 mg SC cada 8, 90 mg SC cada 12 o placebo respectivamente; la remisión libre de esteroides fue del 48.0% ($p < 0.001$), 37.8% ($p < 0.002$) y 23.4% para los grupos 90 mg cada 8, cada 12 SC placebo. Las tasas para mejoría

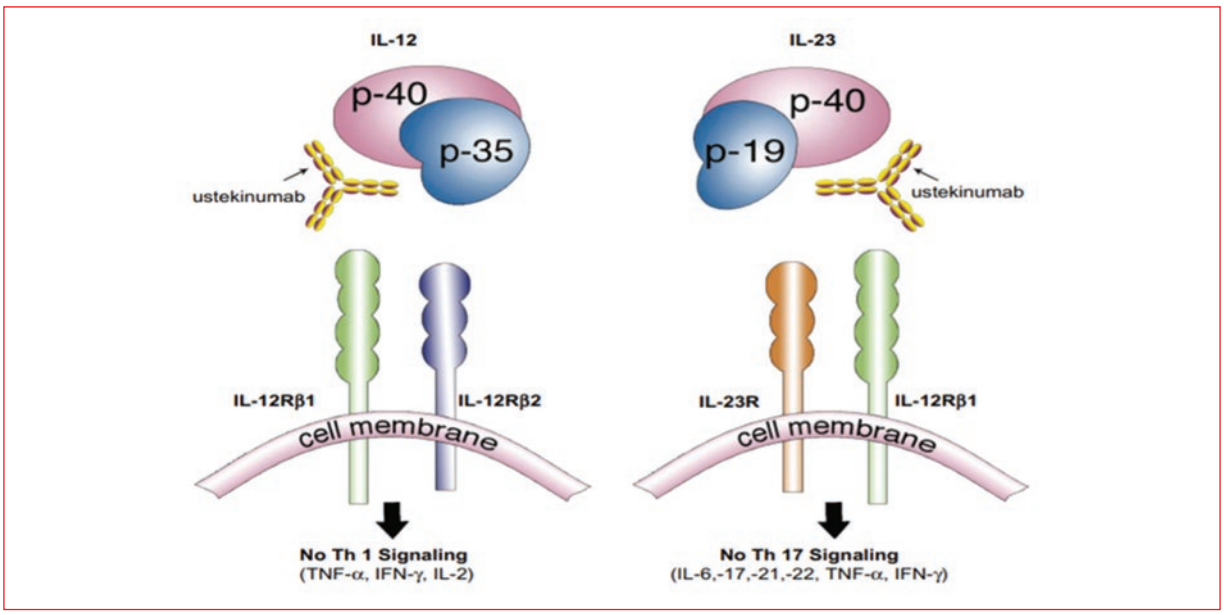


Figura 2. Representación esquemática de las IL 12-23, con la unión de ustekinumab a la unidad p40, mediante el receptor IL-12Rβ1. IL-12: interleucina 12; IL-23: interleucina 23; IL-12Rβ1: receptor de membrana beta 1 de interleucina 12. *(tomada de Koutruba et al., 2010[9])*.

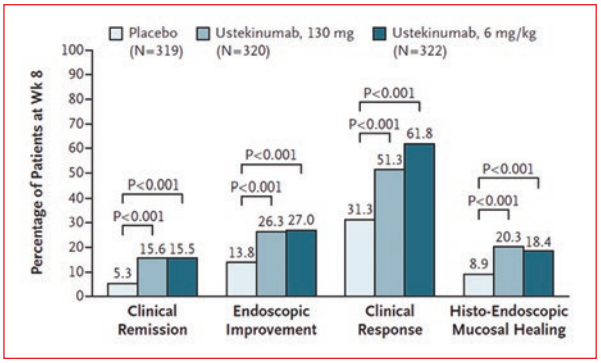


Figura 3. Pacientes con remisión clínica, mejoría endoscópica, respuesta clínica o curación histoendoscópica de la mucosa en la semana 8 de inducción. *(tomada de Sands et al., 2019[12])*.

endoscópica fueron para el grupo de 90 mg cada 8 SC 51.1% ($p < 0.001$), para el grupo 90 mg SC cada 12 del 43.6% ($p < 0.002$) y para el grupo placebo 28.6%; finalmente la mejoría histoendoscópica del 45.9, 38.8 y 24.1% respectivamente para los grupos 90 mg cada 8, 90 mg cada 12 o placebo SC (Fig. 4). La seguridad tanto en la inducción como en el mantenimiento fue similar entre los grupos de ustekinumab vs. placebo. El ustekinumab fue más eficaz que el placebo para mantener la remisión en pacientes con CU de moderada a grave[12].

Tabla 1. Escala de Mayo para colitis ulcerosa*

Variable	Característica	Puntuación
Frecuencia defecatoria	Normal 1-2 evacuaciones más de lo habitual 3-4 evacuaciones más de lo habitual > 4 evacuaciones más de lo habitual	0 1 2 3
Sangrado rectal	Ninguno Hilos de sangre en heces, en menos de la mitad de las evacuaciones Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las evacuaciones Rectorragia sin heces	0 1 2 3
Apariencia endoscópica	Normal o inactiva Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve) Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición del patrón vascular, friabilidad, erosiones) Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)	0 1 2 3
Valoración médica	Normal Leve Moderado Grave	0 1 2 3

*Interpretación. Rango 0-12. Leve: valores de 3-5; moderado: valores de 6-8; grave: valores de 9-12. *Adaptado de Hinojosa del Val J, 2014*[11].

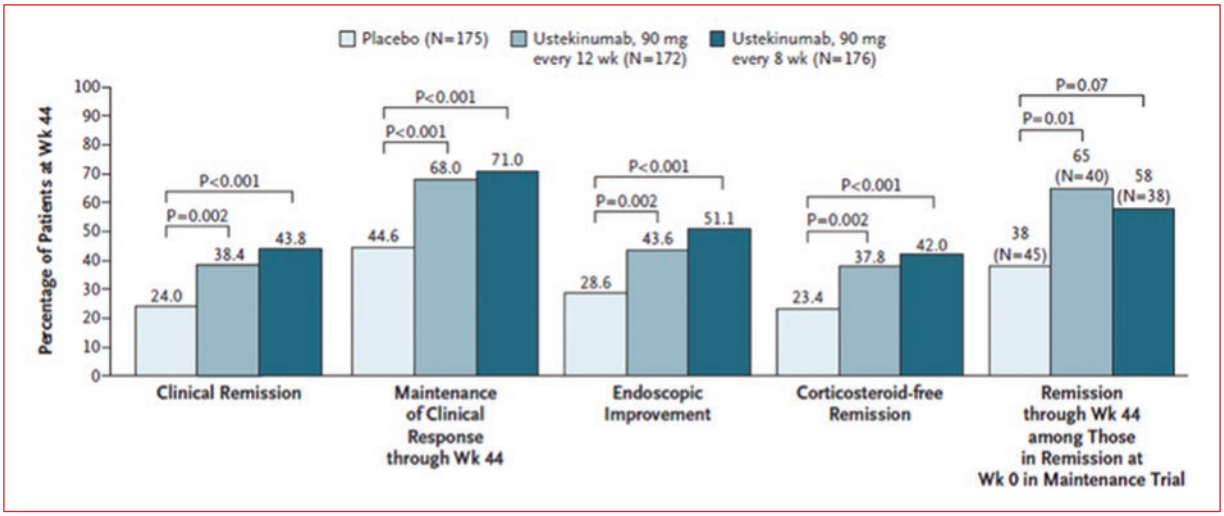


Figura 4. Respuesta de los pacientes a la terapia de mantenimiento. *(tomada de Sands et al., 2019[12]).*

Eficacia y seguridad de ustekinumab a largo plazo: UNIFI LTE

Se evaluó la remisión sintomática (frecuencia de evacuaciones 0/1 y sangrado rectal 0/1 por escala de Mayo) a todos los pacientes que iniciaron el mantenimiento y los tratados con ustekinumab en el estudio de extensión (LTE). De los pacientes al inicio del LTE (semana 44) tratados con ustekinumab cada 8 o 12 semanas SC mantuvieron remisión clínica el 46.1 y el 52.4% respectivamente; los pacientes con cicatrización endoscópica (subpuntuación de Mayo 0/1) el 56.7 y el 61.5% con una puntuación mediana de 2 en ambos grupos. En lo que respecta a calidad de vida (cuestionario IBDQ) la mediana fue de 193 y 194 para los grupos de cada 12 y 8 semanas de ustekinumab. La medición promedio de Proteína C Reactiva (PCR) fue de 1.47 y 1.41 mg/dl para las semanas 12 y 8 respectivamente y la medición de calprotectina fue de 118,0 y 158 mg/kg para las semanas 12 y 8 de ustekinumab SC. Los resultados obtenidos entre los pacientes del mantenimiento asignado de forma aleatoria a ustekinumab SC cada 8 o 12 semanas el 54.1 y el 56.3% lograron la remisión sintomática en la semana 152; entre los pacientes en remisión sintomática al año y al tercer año, el 94.6 y el 98.0% de los pacientes estaban libres de esteroides. Las tasas de remisión sintomática sin corticosteroides en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas y cada 8 fueron del 51.2 y del 55.1% en la semana 152. Las tasas de remisión fueron más altas en los pacientes sin biológico previo; el 44.1% de los pacientes en general tenían antecedente de fracaso biológico, el 32.1% solo fracasó a anti-TNF, el 12.0% en combinación con vedolizumab y el 11.8% a un antagonista de anti-TNF y vedolizumab (Fig. 5). El 53.1% no había recibido tratamiento biológico. El 80% de los pacientes tratados con ustekinumab continuaron el tratamiento hasta la semana 156. Desde las semanas 96 a la 156 sin muertes, eventos cardiovasculares de importancia o tuberculosis. Los eventos infecciosos más frecuentes fueron nasofaringitis, infección respiratoria superior o empeoramiento de la CU, un paciente con historia de carcinoma de células basales reportó dos carcinomas de células basales; un paciente del grupo de ustekinumab cada 8 semanas SC que recibía concomitantemente 6-mercaptopurina experimentó un evento adverso serio con sepsis neutropénica y herpes oral. Hasta la semana 156 de la extensión a largo plazo, el 5.5% de los pacientes que recibieron ustekinumab dieron positivo para la formación de anticuerpos y del total solo un 22.7% para anticuerpos neutralizantes. El estudio concluye que la eficacia de ustekinumab en los pacientes con CU se confirmó a lo largo de los tres años sin nuevas señas de seguridad[13].

Efectividad y seguridad de ustekinumab en colitis ulcerosa en vida real

Registro ENEIDA

Estudio multicéntrico observacional con datos del proyecto ENEIDA. Se incluyeron un total de 95 pacientes con CU activa (puntuación parcial de Mayo > 2), que recibieron al menos una dosis IV antes del análisis de

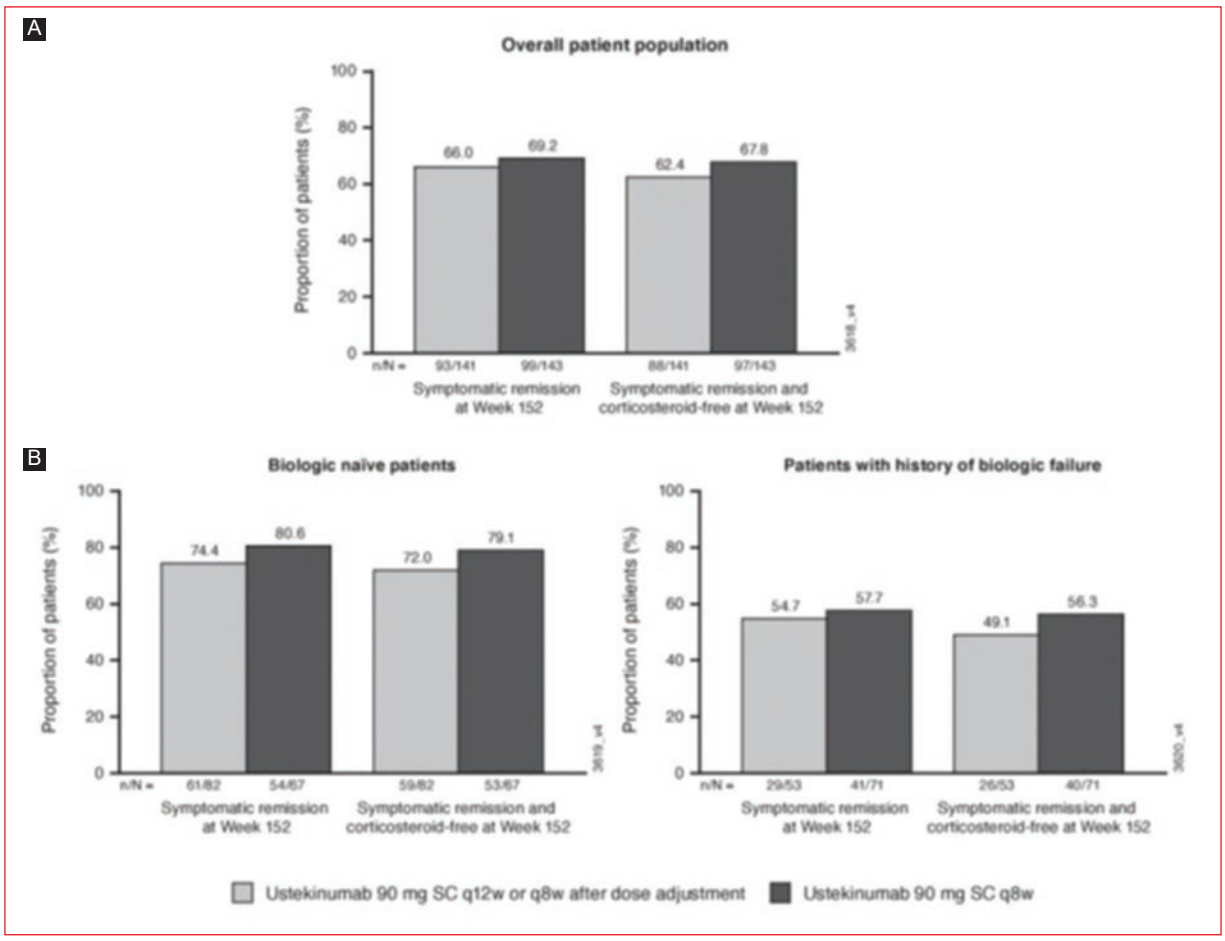


Figura 5. Remisión sintomática y remisión sintomática sin esteroides, en la semana 152 para todos los respondedores a la inducción y que fueron asignados de forma aleatoria al estudio de mantenimiento y tratados en el estudio de extensión (LTE). **A:** población general. **B:** subgrupos de antecedente de tratamiento biológico. *(tomada de Abreu et al., 2022[13]).*

datos en la semana 16 y seguidos hasta la última dosis/visita. En el análisis de eficacia a corto plazo se calculó la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión o la respuesta después de la inducción (semana 16). A largo plazo se calcularon las proporciones de pacientes en remisión sin esteroides en las semanas 24 y 52.

Los pacientes incluidos tuvieron una mediana de tiempo de exposición a ustekinumab de 31 semanas (18-59). Respecto a la efectividad a corto plazo, en la semana 16 el 53% de los pacientes respondieron (incluidos el 35% de los pacientes en remisión). La PCR fue la única variable asociada significativamente con una menor probabilidad de lograr remisión en la semana 16. La remisión se logró en el 39 y el 33% de los pacientes en las semanas 24 y 52 respetivamente. El 36% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con ustekinumab, con una mediana de seguimiento de 31 semanas. La probabilidad de mantener el tratamiento con ustekinumab fue del 87% en la semana 16, el 63% en la semana 56 y el 59% en la semana 72; el fracaso primario fue el motivo principal de la suspensión de ustekinumab, sin ser una variable asociada. El 80% iniciaron la fase de mantenimiento cada 8 semanas vs. el 10% cada 12 semanas y el 10% en esquema intensificado a cada 6-4 semanas. El 39% de los pacientes estaban en remisión a la semana 24 y el 30% libre de esteroides. En la semana 52 el 33% de los pacientes estaba en remisión y el 32% libres de esteroides. El 66% de los todos pacientes logró suspender los esteroides durante el estudio (Fig. 6). Se informaron eventos adversos en tres pacientes, uno de ellos con infección severa por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Concluye que el

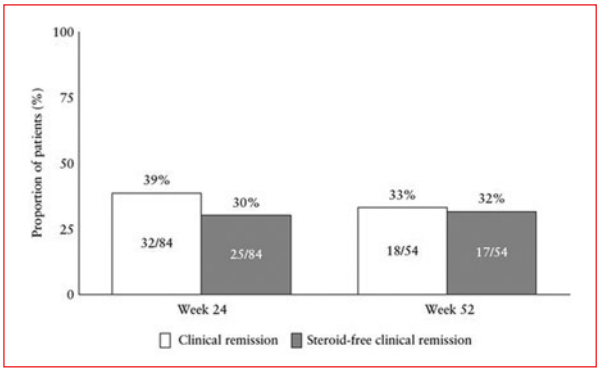


Figura 6. Proporción de pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con ustekinumab con remisión clínica y remisión libre de esteroides en las semanas 24 y 52 *(tomada de Chaparro et al., 2021[14]).*

ustekinumab es eficaz tanto a corto como a largo plazo en la vida real, incluso en una cohorte altamente refractaria, una mayor carga inflamatoria al inicio del estudio se correlacionó con una menor probabilidad de lograr la remisión. La seguridad fue consistente con el perfil conocido de ustekinumab[14].

Pacientes con colitis ulcerosa multirrefractarios

Se realizo un análisis retrospectivo de 19 pacientes con CU que fueron intolerantes o refractarios a: esteroides análogos de purinas, anticuerpos contra TNF y vedolizumab, y se les inició como tratamiento de rescate ustekinumab con inducción intravenosa con 6 mg/kg seguida de una dosis subcutánea cada 8 semanas de 90 mg. El resultado primario fue el logro de la remisión clínica al año definida como una puntuación de 3 puntos en la puntuación de Lichtiger. Los pacientes se evaluaron regularmente y se realizaron colonoscopias antes del inicio y al final de la observación. Del total de pacientes cinco suspendieron la terapia por refractariedad o efectos secundarios. En los restantes la mediana del índice de actividad de la colitis se redujo de 8.5 puntos (rango de 1-12) al inicio a 2.0 puntos al año (rango 0-5.5) y la puntuación endoscópica evaluada con la escala de Mayo disminuyó de una mediana de 2 puntos (rango 1-3, media 2.3) inicial hasta la mediana de 1 punto (rango 1-3, media 1.4) al año. Incluidos los cinco pacientes que abandonaron el estudio, la remisión clínica se logró en el 53% de todos los pacientes al año. Concluyendo que con datos de vida real se respalda los resultados obtenidos en los ensayos UNIFI, posicionando a ustekinumab como un fármaco anti-IL 12-23 como una opción eficaz y segura en el tratamiento de la CU moderada a grave refractaria a la terapia con un historial de fallas o diversas terapias biológicas[15].

Registro de calidad de la enfermedad inflamatoria intestinal: registro sueco (SWIBREG)

Informó los resultados a corto y largo plazo en pacientes con CU tratados con ustekinumab. Incluyó a 133 pacientes, el resultado primario fue la persistencia de ustekinumab a la 16 semana; los resultados secundarios persistencia del fármaco más allá de 16 semanas, la remisión clínica (calprotectina fecal < 250 mcg/g y cambios en la calidad de vida). Las tasas de persistencia de ustekinumab fueron del 86 y 67% después de una mediana de seguimiento de 32 semanas (rango 19-56), las tasas de remisión clínica fueron del 17% a la semana 16 y del 32% en el último seguimiento. Las tasas de remisión bioquímica fueron del 14 y 23% respectivamente, la mediana de concentración de calprotectina disminuyó de 740 mcg/g inicial vs. 98 mcg/g en el último seguimiento. Se observaron mejoras en la calidad de vida al inicio vs. final. El sexo masculino se asoció a mayor persistencia de ustekinumab a la semana 16. De los pacientes incluidos, solo tres no habían recibido ningún tratamiento previo con biológicos, ni tofacitinib en este estudio[16].

Discusión

Las alternativas de tratamiento para la CU se han ampliado cada vez más últimamente, derivado de una mejor comprensión de la patogenia y la identificación de citocinas clave que promueven la inflamación intestinal[1,3,5,12,13,15,16]. Las IL 12 y 23 son dos citocinas clave en la patogenia de la inflamación intestinal. La IL-12 promueve la diferenciación de las células T vírgenes en los efectores Th1, mientras que la IL-23 ejerce su efecto perpetrando las funciones proinflamatorias de las células Th17. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 Kappa dirigido contra la subunidad P40 común para las IL 12 y 23[10]. Se aprobó por primera vez en 2019 como tratamiento para la CU moderada a grave tras el estudio UNIFI, que demostró su eficacia y seguridad[9,12-15]. Y posteriormente el estudio UNIFI LTE demostró la persistencia de la eficacia a largo plazo, así como su adecuado perfil de seguridad en el seguimiento hasta 156 semanas y la baja

tasa de inmunogenicidad[13]. Sin duda la experiencia generada en vida real representa en muchos casos la evidencia fiel de los fármacos fuera de los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos, que conducen a una población de estudio que podría no representar adecuadamente las poblaciones de pacientes en la práctica clínica «real». En este sentido los textos del Registro ENEIDA vienen a corroborar los datos de los ensayos UNIFI[11] en la remisión clínica, mejoría endoscópica y la seguridad del uso de ustekinumab en pacientes con falla a anti-TNF y/o vedolizumab[14]. Para muchos profesionales que tratan pacientes con EII el adicionar fármacos nuevos conlleva situaciones administrativas innatas como el uso restringido a la segunda línea ante fallas a uno o dos fármacos biológicos de la misma clase o de diferente mecanismo de acción, o bien llega en un momento en que los pacientes ya han fallado a múltiples terapias; en este sentido el trabajo de Ochsenkühn et al. describe la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes refractarios con antecedente de uso de múltiples terapias biológicas, así como también de mejorías en los parámetros bioquímicos y de calidad de vida en los pacientes con CU[16,17]. Destacar además que los datos de vida real en su mayoría incluyeron pacientes en quienes demostraron la eficacia a pesar de ser multirrefractarios, señalar la persistencia de ustekinumab tan temprano como en la semana 16[17] y que los estudios de vida real utilizan grandes datos en poblaciones diversas, incluyendo pérdidas de ensayos clínicos pragmáticos, lo que proporciona información complementaria posterior a la comercialización que puede ayudar a posicionar y secuenciar los agentes terapéuticos disponibles[16,17].

Conclusiones

El ustekinumab representa un nuevo mecanismo de acción y una nueva opción terapéutica para los pacientes con CU de moderada a grave con falla a terapia convencional en México, el bloqueo de la unidad p40 de las IL 12 y 23 representa un novedoso mecanismo de acción con eficacia a corto, mediano y largo plazo demostrada en los estudios UNIFI; con un buen perfil de seguridad que nos permite aumentar las posibilidades de manejo en los pacientes con riesgo mayor al uso de terapia con esteroides, tiopurinas y/o biológicos anti-TNF-α. Así como al contar con nuevas opciones terapéuticas la secuenciación del tratamiento empiece a tener una perfilamiento más claro para el beneficio de cada paciente.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

La Dra. Francisca Martínez Silva recibe financiamiento como conferencista de Abbvie, Janssen y Takeda.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Danese S, Fiochi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2006;12:4807-12.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines of Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022;16:2-17.
3. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, et al. Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed.). 2020;85:246-56.
4. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Muriño JJ, Bozada-Gutierrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al. Incidence and prevalence of inflammatort bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a periodo f 15 years (2000-2017). Medicine (Baltimore). 2019;98:e16291.
5. Yamamoto-Furusho JK, Parra-Holguín NN. Emerging therapeutic options in inflammatory bowel disease. 2021;27:8242-61.
6. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe JG, Bosques-Padilla FJ, Rocha-Ramírez JL; Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Rev Gastroenterol Mex. 2018;83:144-67.
7. Yamamoto-Furisho JK, Grupo del Segundo Consenso Mexicano de Terapia Biológica y Moléculas pequeñas. Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Gastroenterol Mex. 2021;86:70-85.
8. Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokines Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. Nature Reviews Immunology 2019; 50: 992-1006.
9. Kofla-Dlubacz A, Atutko K, Krzesiek E, Jamer T, Braksator J, Grębska, et al. Selective forms of theraphy in the treatment of inflammatory bowel diseases. J Clin Med. 2022;11:994.
10. Koutruba N, Emer J, Lebwohl. Review of ustekinumab, an interleukin-12 an interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:123-41.
11. Hinojosa del Val J, Nos Mateu P, editores. Manual práctico. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal. 6.ª edición. España: Editorial Cedro; 2014.
12. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2019;381:1201-14.

13. Abreu MT, Rowbotham D, Danese S, Sandborn W, Miao Y, Zhang H, et al. Efficacy and safety of maintenance ustekinumab for ulcerativecolitis trough 3 years: UNIFI Long-Term Extension. J Crohns Colitis. 202;16(8):1222-34.
14. Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreico de-Acosta M, Fernández-Clotet A, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: Real-world evidence from the ENEIDA Registry. J Crohns Colitis. 2021;15(11):1846-51.
15. Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in theraphy-refractary or theraphy-intolerant ulcerative colitis. United European Gastroenterol J. 2020;8:91-8.
16. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, Forss A, Söderman C, Bergemalm D, et al. Ustekinumab treatmen in ulcerative colitis: real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. United European Gastroenterol J. 2022;10:633-41.
17. Veisman I, Kopylov U. Ustekinumab in ulcerative colitis – insights from the real World data. United European Gastroenterol J. 2022;10:621-2.

IMIDs
Revista Mexicana de Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Conceptualización y regulación de los medicamentos biotecnológicos en México

Conceptualization and regulation of biotechnological drugs in Mexico

María M. López-Chávez[1], Zu-lym Sánchez-Reyes[2], Josué Mora-Pérez[3,4], Tomás Cortés-Espinosa[5] y Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca[6,7]*

[1]Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; [2]Servicio de Urgencias, Hospital General Tláhuac, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; [3]Departamento de Medicina Interna, Oncología Médica, Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México; [4]Departamento de Investigación Clínica, Centro Médico ASSET, Ciudad de México; [5]Servicio de Gastroenterología, Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; [6]Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Institute for Obesity Research, Tecnológico de Monterrey, N.L.; [7]Departamento de Investigación, Hospital Zambrano Hellion, TecSalud, Monterrey N.L. México

Resumen

Los medicamentos biotecnológicos por definición provienen de productos biológicos desarrollados por ingeniería genética obtenidos mediante biosíntesis en sistemas vivos, con efecto terapéutico para el tratamiento de enfermedades que van desde la diabetes mellitus, anemia, cáncer, hasta artritis reumatoide, entre otras. El mercado mundial de los medicamentos biotecnológicos ha demostrado un impacto en el tratamiento de las enfermedades, pues cada vez más el uso de este tipo de terapéutica se incrementa para enfermedades inmunodegenerativas. El presente artículo hace una revisión a lo largo de la historia de los medicamentos biotecnológicos, su origen y producción y como es que México por medio de su normatividad y organismos regulatorios se encargan de garantizar la calidad, seguridad y eficacia en estos productos para beneficio de la salud de su población y tener disponible esta opción terapéutica novedosa.

Palabras clave: *Medicamentos biotecnológicos. Fármacos biotecnológicos. Enfermedades inmunodegenerativas.*

Abstract

Biotechnological drugs by definition come from biological products developed by genetic engineering obtained through biosynthesis in living systems, with therapeutic effect for the treatment of diseases ranging from diabetes mellitus, anemia, cancer, to rheumatoid arthritis, among others. The global market for biotechnological medicines has shown an impact on the treatment of diseases as the use of this type of therapy is increasing for immunodegenerative diseases. This article reviews the history of biotechnological medicines origin and production and how Mexico, through its regulations and regulatory bodies, is responsible for guaranteeing the quality, safety and efficacy of these products for the benefit of the health of its population and having this novel therapeutic option available.

Keywords: *Biotechnological drugs. Biotechnological medicines. Immunodegenerative diseases.*

***Correspondencia:**
María M. López-Chávez
E-mail: maggie.lopez.ch@gmail.com

Fecha de recepción: 14-11-2022
Fecha de aceptación: 15-11-2022
DOI: 10.24875/IMIDS.M22000027

Disponible en internet: 19-12-2022
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2022;2(3):66-72
www.IMIDsMexico.com

2696-6867 / © 2022 Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

A lo largo del tiempo la terapéutica contra el tratamiento de enfermedades autoinmunes y crónicas ha evolucionado favorablemente hasta el descubrimiento de los medicamentos biotecnológicos. Actualmente hay nuevas formas de fabricación y líneas de investigación para sintetizar proteínas, hormonas, enzimas, ARNm y anticuerpos en diferentes vectores, y con el uso de ingeniería genética de ADN recombinante para lograr una producción masiva y de esta manera proveer y mejorar la salud de la población. En México, en materia regulatoria, mediante organismos como la Secretaría de Salud y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) se ha logrado introducir, producir y distribuir este tipo de medicamentos de manera segura y con estándares de calidad.

Medicamentos biotecnológicos

De acuerdo con la Ley General de Salud, vigente en México, un medicamento biotecnológico se define como toda sustancia producida por biotecnología molecular con efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio que cuenta con una presentación en forma farmacéutica. Se le identifica como tal por su actividad farmacológica, propiedades físicas, químicas y biológicas[1].

De forma general, la mayoría, son proteínas que han sido sintetizadas mediante tecnologías de ADN recombinante. Es importante indicar que los biotecnológicos comúnmente son productos biológicos desarrollados por ingeniería genética obtenidos mediante biosíntesis en sistemas vivos modificados, pero pueden obtenerse de fuentes naturales, de origen humano, animal o de microorganismos cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir crecimiento de cepas en distintos tipos de sustrato, empleo de células eucariotas, extracción de sustancia de tejidos biológicos (Fig. 1), solo por mencionar algunos ejemplos[2].

De estos sistemas es posible obtener proteínas de alto peso molecular, condicionadas por su estructura tridimensional y las modificaciones postraduccionales, características tan específicas a nivel estructural y químico que les confieren determinado tipo de actividad biológica. Es relevante hacer notar que al ser moléculas derivadas de células vivas tienen la posibilidad de activar la respuesta inmunológica, siendo este su principal efecto secundario que considerar al momento de indicarlos terapéuticamente. Debido a la naturaleza de los principios activos e insumos para su fabricación, este tipo de medicamentos requieren de consideraciones especiales para su síntesis y distribución, así como métodos de análisis específicos para la caracterización de cada uno de ellos[2].

Los procesos de fabricación para un medicamento biotecnológico son innovadores y tienen exigencias específicas, como la producción de una línea celular genéticamente modificada que sea portadora del gen que ha de expresarse para fabricar la proteína deseada. El cultivo masivo de estas células permiten la producción de la proteína en grandes cantidades que adicionalmente requieren del aislamiento y la purificación de la proteína (métodos cromatográficos o analíticos adicionales, que incrementan el costo de producción), así como la preparación del tratamiento biológico para su uso en pacientes con estándares que permitan conservar la naturaleza y propiedades bioquímicas[3]. Como ejemplo, en el caso del rituximab, un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de linfomas, se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación. Otro ejemplo es el caso del ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti-interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología de ADN recombinante.

Del mismo modo son de considerar las condiciones de almacenamiento específicas a bajas temperaturas, el seguimiento de la cadena fría (4 °C) de transporte para conservar la integridad molecular del medicamento; por lo que las entidades regulatorias por medio de su normatividad en México trabajan de manera estricta para garantizar la eficacia y seguridad, lo que sin duda los hace más costosos en comparación con un medicamento tradicional, aproximadamente el doble o triple en términos de producción y distribución.

Breve marco histórico

Las autoridades sanitarias en todo el mundo tienen como principal objetivo velar por la salud de los ciudadanos en general. En la Unión Europea desde que se aprobó en 1965 la primera legislación sobre fármacos se han tenido dos objetivos principales: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos. Así, se originó el propósito de crear guías específicas de regulación para el desarrollo, obtención y distribución de fármacos biotecnológicos de la misma

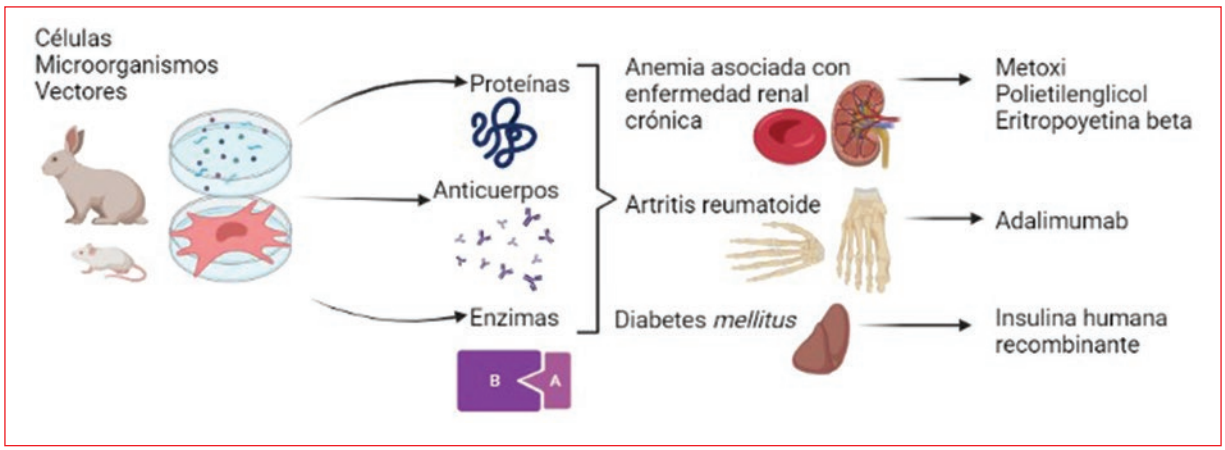


Figura 1. Esquematización general de la producción de medicamentos biotecnológicos. Se ilustran algunos ejemplos de la naturaleza de las biomoléculas y vectores utilizados en la fabricación de los medicamentos biotecnológicos, así como la terapéutica de medicina biotecnológica.

forma que para otros productos medicinales: la protección de los usuarios o pacientes[4].

Uno de los tantos ejemplos de progreso a lo largo de la historia de los medicamentos biotecnológicos es la hormona folículo estimulante, aislada de las glándulas pituitarias humanas y la orina[5]. En los primeros años de la década de 1970 se demostró que los genes de interés de un organismo podían ser aislados y clonados en vectores para su expresión en organismos no relacionados con dichos genes. Este conocimiento científico permitió su aplicación para el desarrollo de productos biotecnológicos[6].

En esa etapa temprana la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. desarrollaron guías y puntos que considerar para el desarrollo y la evaluación de estos productos. Estas marcaron el escenario para las expectativas regulatorias tanto de los ensayos clínicos como de autorización para sus respectivas comercializaciones[7].

En 1982 surge uno de los mayores avances en la historia de los medicamentos biotecnológicos, la producción y comercialización de la insulina humana recombinante mediante ingeniería genética. La insulina humana fue el primer caso de una proteína producida por biotecnología aprobada para su uso en humanos; se generó en un laboratorio tras la extracción y reproducción del gen que contenía la información para fabricar la mencionada hormona[8]. De esta forma, la insulina se convirtió en uno de los medicamentos biotecnológicos útiles para el tratamiento de la diabetes.

Por otro lado, en 1985 la producción mediante técnicas de ADN recombinante permitió generar eritropoyetina humana en grandes cantidades, para tratamiento de enfermedades como los síntomas de anemia. Es importante mencionar que este tipo de tratamientos con eritropoyetina intravenosa en pacientes en hemodiálisis permitió aumentar la hemoglobina y la eritropoyesis eliminando prácticamente las necesidades de transfusiones sanguíneas. En 1989, la FDA aprobó la epoetina alfa para la insuficiencia renal crónica y poco después se aprobó en Europa y en otros lugares del mundo[9].

En 1998 la FDA publicó una guía que brindaba información general sobre el uso de líneas celulares (humanas y animales) y cepas microbianas para la preparación y caracterización de bancos de células de los medicamentos biotecnológicos y México no es la excepción, pues cuenta con entidades regulatorias y normas estrictas en cuanto a buenas prácticas de fabricación, pruebas de intercambiabilidad y requisitos para la realización de los estudios de biocomparabilidad en materia de medicamentos biotecnológicos, los cuales revisaremos más adelante.

Regulación en México

En México, el par a nivel regulatorio es la COFEPRIS, perteneciente a la Secretaría de Salud, que tiene a su cargo el ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables[10,11].

Ambas entidades participan activamente para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, así como en las pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables[12,13].

El artículo 222 Bis de la Ley General de Salud establece el régimen legal de los medicamentos biotecnológicos en México e indica que todos los medicamentos biotecnológicos deben obtener el registro sanitario, presentar los estudios de biocomparabilidad, clínicos y, en su caso, *in vitro* para demostrar que son seguros para la población[12].

Históricamente en México existen medicamentos biotecnológicos con registro sanitario desde los años 90, siendo los más representativos la insulina humana recombinante y el filgrastim para tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 1 y leucemia mieloide respectivamente, así como otros ejemplos que se mencionan en la tabla 1. Fue en el año de 1982 cuando la FDA autorizó al laboratorio Eli Lilly la comercialización del primer medicamento de esta categoría: la insulina humana Humulin®, que representó uno de los mayores avances para el tratamiento masivo de la diabetes en México. La insulina humana fue el primer caso de una proteína producida por biotecnología aprobada para uso en humanos, la cual se generó en el laboratorio tras la extracción y reproducción del gen que contenía la información para fabricar la mencionada hormona. Anteriormente, la alternativa empleada para el control de los pacientes con diabetes era la insulina porcina, que, como su nombre lo indica, se extraía precisamente de los puercos, por lo que representaba diversas dificultades para su producción en serie.

Antes de la existencia del marco normativo de los medicamentos biotecnológicos descrito anteriormente no se contaba con definiciones, clasificaciones, así como tampoco con requisitos técnicos y científicos para este tipo de medicamentos. En este sentido el marco normativo de los medicamentos biotecnológicos requiere de una constante revisión y actualización[15].

Mercado y terapéutica de biotecnológicos

Actualmente, alrededor del 20% de los medicamentos que se comercializan en el mundo son desarrollados con ingeniería genética, según información de la consultoría IMS Health, y se presume en que en el futuro estos podrían llegar a representar hasta el 50% del mercado total. En el caso de México, indican los datos de esta misma fuente, los medicamentos biotecnológicos abarcan apenas el 5% del mercado, aunque su participación ostenta el dinamismo más acelerado del sector con un 10% de crecimiento anual.

La historia del uso de terapias biológicas ha demostrado un impacto en el tratamiento de las enfermedades oncológicas, reumatológicas y cardiovasculares. Se ha elevado la tasa de curaciones de las enfermedades, así como la supervivencia; como ejemplo de esto tenemos el uso del rituximab, aprobado en noviembre de 1997 por la FDA para el uso clínico en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, mostró un beneficio absoluto de tasa de curación, así como impacto en supervivencia global, siendo actualmente el estándar para los linfomas difusos o linfomas foliculares que expresen CD20+[16,17].

En el ámbito mundial medicamentos biotecnológicos como Humira®, indicado para el tratamiento de artritis reumatoide, fue el más vendido en 2021, seguido por Keytruda®, utilizado para activación de las células inmunitarias en el tratamiento de cáncer (Fig. 2).

También Stelara®, biomedicamento utilizado en el tratamiento de la psoriasis, presentando mejoría en la calidad de vida en adultos con psoriasis en placa de moderada a severa que son candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico[14]. Stelara® de manera reciente ha recibido también autorización de la FDA para su uso a nivel pediátrico en niños a partir de los seis años con artritis psoriásica activa, la cual es una enfermedad inflamatoria desafiante dada su rareza y los síntomas, como las articulaciones inflamadas y las lesiones cutáneas.

Actualmente se espera que el uso de terapia dirigida a marcadores específicos de enfermedades crónicas modifique la evolución de las enfermedades; como ejemplo de esto tenemos al inclisirán, un ARNpi que reduce la síntesis de PCSK9 hepática, lo que genera una reducción en cifras de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Hay que recordar que PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina 9) es una proteína producida a nivel hepático que se une al receptor de las moléculas de c-LDL, facilitando su degradación y, por tanto, manteniendo elevadas las cifras de c-LDL circulante. Se espera que este fármaco cambie el manejo y evolución de las dislipidemias[19].

Un punto importante sobre la decisión del uso de la terapia biológica en las diferentes enfermedades es el acceso a estas, así como el costo. El costo del uso de terapia biológica en artritis reumatoide

Tabla 1. Medicamentos biotecnológicos de referencia por número registro. Se observan algunos de los medicamentos más representativos con registro vigente ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde los 90, los cuales fueron registrados para su uso y comercialización local en México (*adaptada de Gobierno de México, 2020*[14])

Denominación genérica	Forma farmacéutica	Vía de administración/ consideración de uso	Denominación distintiva	Registro sanitario	Titular	Indicación terapéutica
Insulina humana recombinante	Solución	Intravenosa o subcutánea/ inyectable	Humulin® R	074M90 SSA	Eli Lilly and Company	Para el tratamiento de la diabetes *mellitus*
Filgrastim	Solución	Subcutánea/ inyectable	Neupogen®	120M92 SSA	Amgen Manufacturing Limited	Neutropenia. Leucemia mieloide
Somatropina	Solución	Intramuscular o subcutánea / inyectable	Genotropin® C	002M94 SSA	Pfizer, S.A. de C.V.	Para las deficiencias de la hormona del crecimiento
Eritropoyetina beta	Solución	Intravenosa o subcutánea/ inyectable	Recormon®	529M95 SSA	F. Hoffman-La Roche	Estimulante de la eritropoyesis indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada con enfermedad renal crónica en pacientes con o sin diálisis. Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides sometidos a quimioterapia. Tratamiento para aumentar la producción de sangre autóloga en los programas de autotransfusión. Prevención de la anemia en prematuros con un peso de 750-1,500 g al nacer y edad gestacional menor a 34 semanas
Folitropina alfa	Solución	Subcutánea/ inyectable	Gonal® F	368M96 SSA	Merck, S.A. de C.V.	Estimulante de la función ovárica

es de aproximadamente $ 192,506.00 pesos (según el SAT y la inflación anual en México)[20]. Los costos de la terapia biológica dependen de la enfermedad y del acceso a los sistemas de salud, que continuamente realizan tareas administrativas de mejora, para que la población tenga mayor acceso a estas terapias costosas y altamente especializadas. Hoy en día, el cuadro básico de medicamentos nacionales ya incluye algunos de estos tratamientos como terapia de elección, infliximab y rituximab entre otros.

En México actualmente se cuenta con la Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014 en materia de medicamentos biotecnológicos que indica su marco regulatorio y establece una configuración completa, actualizada y ordenada de disposiciones normativas para la autorización sanitaria de estos medicamentos, siendo 69 los medicamentos registrados como biotecnológicos de referencia, los cuales son utilizados para realizar estudios de biocomparabilidad, que de acuerdo con la NOM-177-SSAA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, define a estos estudios como las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico de prueba tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia que un medicamento biotecnológico de referencia[21].

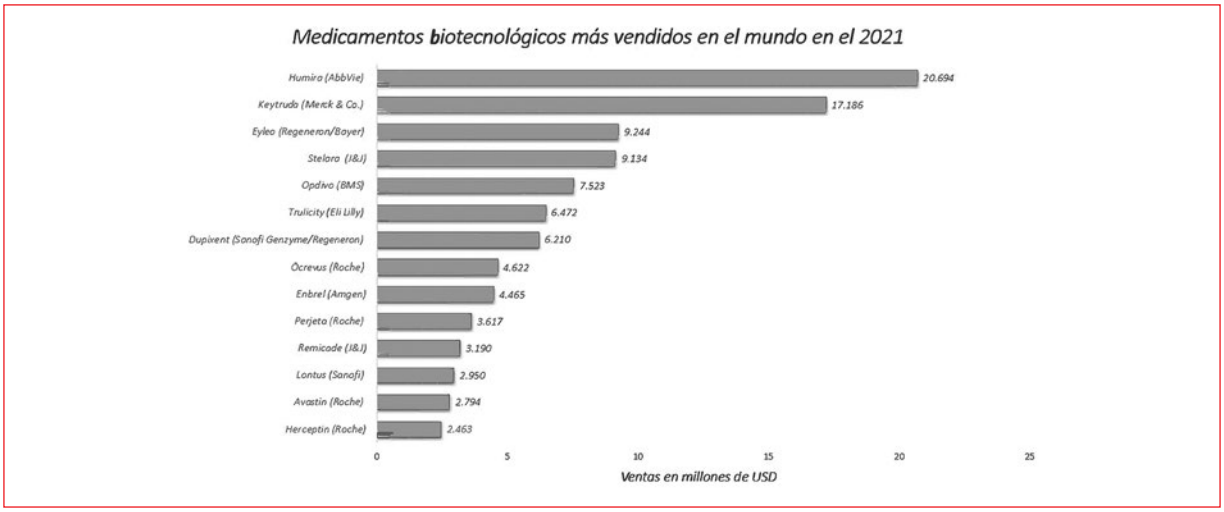


Figura 2. Medicamentos biotecnológicos más vendidos en el mundo. Los medicamentos biotecnológicos tienen blancos terapéuticos diversos, sin embargo en cuestión de adquisición y venta por parte de los laboratorios farmacéuticos los más vendidos tienen indicación para artritis y psoriasis, ambas autoinmunes *(adaptada de Statista, 2022[18])*. USD: dólares estadounidenses.

Conclusión

México es uno de los países que se encuentra en trabajo constante para crear regulaciones estrictas y específicas para los medicamentos biotecnológicos, con la finalidad de tener nuevas alternativas terapéuticas contra diferentes afecciones que aquejan no solo a la población mexicana sino a la mundial.

Para responder a la necesidad constante de fortalecimiento normativo que demandan estos medicamentos en sus procesos de autorización sanitaria, es necesario que los medicamentos de origen biotecnológico que fueron autorizados antes de la reforma legal y que aún se encuentran en el mercado ingresen en un proceso de revisión de sus registros sanitarios en apego al Reglamento de Insumos para la Salud, a fin de que cumplan con los requisitos que establece la Ley General de Salud[14].

Gracias a la evolución internacional, nuestro país ha impulsado diferentes normas y leyes que permiten contar con medicamentos biotecnológicos, seguros, eficaces y con un altos estándares de calidad, los cuales son parte de los tratamientos a la mano de los médicos en el sector salud nacional.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Secretaría de Salud. DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Salud Mental y Adicciones [Internet]. Gobierno de México, Diario Oficial de la Federación; 16-05-2022. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs/LGS_ref131_16may22.pdf
2. Aldunate MF, Duvauchelle CG. Farmacovigilancia de productos biotecnológicos. Consideraciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas [Internet]. Gobierno de Chile, Ministerio de la Salud, Boletín de Farmacovigilancia; noviembre 2019. Disponible en: https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/15/images/parte04.pdf
3. INESEM Business School. Revista Digital [sede web]. INESEM Business School [última consulta: 29-10-2022]. Disponible en: https://www.inesem.es/revistadigital/biosanitario/produccion-de-medicamentos-biotecnologicos
4. Iglesias MC, González JA, Moreno U, Tejerina T. Desarrollo y regulación de medicamentos biotecnológicos. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2013;11(4):223-7.
5. De Mora F, Fauser BCJM. Biosimilars to recombinant human FSH medicines: comparable efficacy and safety to the original biologic. Reprod BioMed Online. 2017;35(1):81-6.

6. Ramírez M, Mora JJ, Fallas M. Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina. Ars Pharmaceutica. 2021;62(2):131-43.
7. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars - Global issues, national solutions. Biologicals. 2011;39(5):252-5.
8. PMFARMA México. Comunidad Profesional del sector farmacéutico. A 30 años del primer medicamento enfocado en la salud. La insulina humana de Lilly fue en 1982 el primer producto biotecnológico. 2012. [última consulta: 28-10-2022]. Disponible en: https://www.pmfarma.com.mx/noticias/7336-a-30-anos-del-primer-medicamento-enfocado-en-la-salud.html
9. García López FJ. La eritropoyetina recombinante humana en la enfermedad renal crónica: lecciones que aprender. Nefrologia. 2011;2(4):7-76.
10. Secretaría de Gobernación. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [Internet]. Gobierno de México, Diario Oficial de la Federación; 13-04-2004. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=677821&fecha=13/04/2004#gsc.tab=0
11. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud [Internet]. Gobierno de México, Diario Oficial de la Federación; 31-05-2021. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5619841&fecha=31/05/2021#gsc.tab=0
12. Gobierno de México. ¿Qué hacemos? [Internet]. Gobierno de México [última consulta: 28-10-22]. Disponible en: https://www.gob.mx/cofepris/que-hacemos
13. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. Medicamentos Biotecnológicos. 2011.[última consulta: 30-10-202]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5214882&fecha=19/10/2011#gs
14. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Listado de Medicamentos Biotecnológicos de Referencia. Versión 08. 2016.[última consulta: 22-10-202]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468861/Listado_de_Medicamentos_Biotecnol_gicos_de_Referencia__versi_n_8__11-06-2019.pdf
15. Secretaría de Gobernación. Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos [Internet]. Gobierno de México, Diario Oficial de la Federación: 11-12-2014 [última consulta: 30-10-2022]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014#gsc.tab=0
16. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. 2012;12:278-87.
17. Tazi I, Nafil H, Mahmal L. Monoclonal antibodies in hematological malignances: past, present and future. J Cancer Res Ther. 2011;7(4):399-407.
18. Ranking de los biofármacos más vendidos a nivel mundial en 2021(en millones de dólares) [Internet]. Statista [última consulta: 31-10-2022]. Disponible en: https://es.statista.com/estadisticas/601092/10-productos-farmaceuticos-mas-vendidosen/#:~:text=En%20el%20a%C3%B1o%202021%2C%20el,20.600%20millones%20de%20d%C3%B3lares%20estadounidenses
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-19.
20. Salinas-Escudero G, Vargas-Valencia J, García-García EG, Muciño-Ortega E, Galindo-Suárez RM. Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. Un análisis de costo-efectividad. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2013;51(5):514-21. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745491006
21. Secretaría de Gobernación. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad [Internet]. Gobierno de México, Diario Oficial de la Federación: 20-09-2013. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0