

50524  
36



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

*Avances y aplicaciones de los bio-fármacos  
Eritropoyetina y factor VIII*

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**HÉCTOR FLORES MARTÍNEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
M. en C. Raquel Retana Ugalde**



Unidad en la Diversidad  
Zaragoza Frente al Siglo XXI

Septiembre 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS.

*Jehová es mi pastor; nada me faltará.  
En lugares de delicados pastos me hará descansar;  
Junto a aguas de reposos me pastoreará  
Confortará mi alma;  
Me guiará por sendas de justicia por amor de su nombre.  
Aunque ande en valle de sombras de muerte,  
No temeré mal alguno, porque tú estarás conmigo;  
Tu vara y tu cayado me infundirán aliento.  
Aderezas mesa delante de mí en presencia de mis angustiadores.  
Unges mi cabeza con aceite; mi copa está rebosando.  
Ciertamente el bien y la misericordia me seguirán  
Todos los días de mi vida.  
Y en la casa de Jehová moraré por largos días.*

*Agradezco a mi familia por el apoyo incondicional que me otorgaron desde el principio de mi vida, en lo moral y lo económico a mi familia muchas gracias.*

*Gracias también a todos y cada uno de mis profesores por el apoyo otorgado incondicionalmente así como también a todos mis compañeros que me ayudaron durante el transcurso de mi preparación profesional a todos muchas gracias.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONTENIDO.

|   |    |
|---|----|
| A. RESUMEN.....   | 2  |
| B. INTRODUCCIÓN.....  | 3  |
| C. MARCO TEORICO.....   | 6  |
| 1. Biotecnología.....   | 6  |
| a). Tecnología del anticuerpo monoclonal.....                         | 7  |
| b). Terapia Génica.....   | 7  |
| 2. Precio de la Biotecnología.....                                    | 11 |
| 3. La Hemofilia.....  | 12 |
| 4. La Eritropoyetina.....   | 13 |
| D. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                                    | 15 |
| E. OBJETIVOS.....   | 16 |
| F. METODOLOGÍA.....   | 17 |
| G. RESULTADOS.....  | 18 |
| 1. Terapéutica de la Eritropoyetina Recombinante Humana (RhUEpo)..... | 18 |
| 2. Avances de la Eritropoyetina Recombinante Humana (RhUEpo).....     | 22 |
| 3. Terapéutica del Factor Anti-hemofílico FVIII (rAHF).....           | 27 |
| 4. Avances del Factor Anti-hemofílico FVIII (rAHF).....               | 32 |
| H. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....                                       | 34 |
| I. CONCLUSIÓN.....  | 36 |
| J. REFERENCIAS.....   | 37 |
| ANEXO 1.....  | 41 |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## A. RESUMEN.

Se realizó una revisión sistemática actualizada a partir de artículos recientes (1997-2002) y reportes médicos obtenidos a través de internet, los cuales relacionen directamente a bio-fármacos que se están ya empleando en el área de hematología, como es el caso de la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo) que es empleada en anemia derivada de una insuficiencia renal crónica y también el Factor Recombinante FVIII (rAHF) que se utiliza en pacientes que sufren de trastornos en la coagulación (hemofilia). A partir de la información recopilada se logró establecer la importancia de la biotecnología en la medicina, como el empleo de estos bio-fármacos, obteniéndose grandes ventajas, como la disminución de las complicaciones y los riesgos que conlleva el tratamiento de la enfermedad, la disminución de costos y tiempo de hospitalización de los pacientes, así como también el aumento en la calidad de vida, sin olvidar y tener en cuenta los riesgos (desventajas) que estos fármacos pueden presentar, como la formación de anticuerpos o que simplemente el paciente no responda como debe de ser al tratamiento. El panorama de innovación y avances es muy amplio, ya que los bio-fármacos puede formar parte de la terapéutica o en su caso un auxiliar en diversas patologías y enfermedades que agobian a la sociedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **B. INTRODUCCIÓN.**

A pesar de las grandes conquistas médicas, la investigación biomédica todavía tiene que resolver el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades genéticas, cardiovasculares, neurológicas, virales y auto inmunes; cáncer, SIDA y la tuberculosis multiresistente a fármacos. Además, infecciones nuevas y emergentes como el virus del Ébola, nuevas cepas de gripe y las encefalopatías espongiiformes que plantean desafíos médicos y sociales insospechados.

Además de estas enfermedades contagiosas, las anomalías congénitas y las enfermedades hereditarias son todavía la causa principal de enfermedad y muerte en el primer año de vida. Según la OMS, las enfermedades hereditarias constituyen una preocupación creciente en salud pública, afectando del 25-60 por 1.000 de los nacidos vivos. La magnitud del problema es significativa y justifica el énfasis creciente en investigación genética.

Hoy en día, tres de cada cuatro muertes en el mundo desarrollado son debidas a las enfermedades no transmisibles; en particular, a las enfermedades del sistema circulatorio, como ataques cardíacos y apoplejías. Para abordar estas enfermedades, los investigadores biomédicos hoy pueden recurrir a un conjunto de potentes tecnologías moleculares o modernas biotecnologías que permiten entender mejor la base molecular de la patogénesis y allanar el camino de un nuevo enfoque para la medicina. El pronóstico más seguro es que, a través de estas nuevas biotecnologías, será posible identificar específicamente el fenómeno patogénico, individualizar los tratamientos con arreglo a las necesidades de cada paciente y desarrollar fármacos y terapias preventivas más eficaces, incluyendo las terapias génicas contra muchas de las enfermedades actuales.

En cuanto a los bio-fármacos, la evaluación importante que conlleva el control y garantía de los productos así como también la eficacia y efectividad se ve afectada por la naturaleza de la enfermedad, que no sea bien conocida y que a su vez no se hayan desarrollado los instrumentos adecuados para medir el "éxito" clínico que éstos tienen sobre el ser humano. Sin embargo, no basta saber que una tecnología es segura o funcionalmente eficaz, si no que deben evidenciarse

las ventajas comparativas con tecnologías establecidas, y las mejores consecuencias para el paciente y la sociedad en su conjunto.

En la actualidad, la nueva producción y distribución biotecnológica se sustenta principalmente en dos métodos desarrollados en la década de los 70's la tecnología del ADN recombinante y la del anticuerpo monoclonal. Para identificar nuevos fármacos, algunos de ellos sin precedentes en la naturaleza, los investigadores han desarrollado recientemente un método que puede impulsar rápidamente el proceso de descubrimiento de un fármaco denominado química combinatoria. Siguiendo este enfoque, es posible ensayar simultáneamente miles de compuestos relacionados con varios tipos de actividad biológica, en una gran colección de derivados moleculares de productos biológicos y químicos.

Se contemple o no expresamente en las reglamentaciones, es cada vez más común que se dé la autorización de comercialización de productos biotecnológicos que pretenden curar lo que venía siendo incurable. Sin embargo, en la situación actual de inquietud generalizada por el aumento de los gastos en asistencia sanitaria, es probable que las tecnologías innovadoras y los nuevos biofármacos sufran una presión creciente para que justifiquen con argumentos económicos su desarrollo y autorización. Es difícil fijar el precio de los biofármacos dado que se destinan a satisfacer importantes carencias de la terapéutica donde no hay otros tratamientos que sirvan de comparación lo cual los hace elevados de precio así como difíciles de adquirir debido a los gastos de fabricación y de investigación.

El papel que cumplen las revisiones sobre diversos temas en salud en la síntesis y difusión de los resultados de la investigación empírica, ha sido ampliamente reconocido. En las décadas de los años 70's y 80's, los psicólogos y científicos sociales empezaron a centrar su atención en la necesidad de contar con un abordaje sistemático para minimizar la introducción de sesgos y de errores aleatorios en la elaboración de dichas revisiones. No fue sino hasta finales de la década de los años 80's cuando empezó a prestarse atención a la baja calidad metodológica de los artículos de revisión en temas de salud. Desde entonces, el

reconocimiento de la necesidad de contar con revisiones sistemáticas acerca de diversos aspectos relacionados con la atención en salud ha sufrido una expansión impresionante, que se refleja en el desarrollo de iniciativas internacionales.

Las revisiones sistemáticas son una fuente valiosa de información que permite localizar, hacer una apreciación crítica y sintetizar la evidencia a partir de estudios primarios y proporcionan una respuesta empírica a preguntas que se centran en la atención en salud y a otros aspectos relacionados con ella, proporcionan información acerca de la efectividad de las intervenciones en salud al identificar, hacer una apreciación crítica y resumir los resultados de estudios que ofrecen datos que de otra manera serían inmanejables. Se basan en un abordaje que emplea criterios uniformes y explícitos para proporcionar respuestas empíricas a preguntas de investigación que se plantean. Son particularmente útiles cuando hay incertidumbre acerca de los potenciales efectos benéficos y perjudiciales de una intervención y cuando existe una amplia variación en su práctica.

El resultado de una revisión sistemática, no siempre es concluyente y precisamente en eso radica otra de sus fortalezas: a partir de un proceso riguroso de selección y evaluación de la evidencia, permite señalar cuáles son aquellas áreas "grises" del conocimiento alrededor de un tema, en las cuales vale la pena invertir esfuerzos y recursos de toda índole para avanzar y profundizar en su comprensión. Esto sin duda es de gran utilidad para informar las políticas y los procesos de tomas de decisiones acerca de la organización y el suministro de atención en salud a los pacientes y a sus comunidades. Su efecto en este sentido puede entenderse como uno que parte desde la misma atención individual de cada paciente, hasta el establecimiento de políticas de atención más amplias y documentadas para atender las necesidades de salud de un grupo social.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **C. MARCO TEORICO.**

### **1. Biotecnología.**

La biotecnología es un conjunto de técnicas que emplea organismos vivos o alguno de sus componentes, para hacer o modificar productos, mejorar plantas y/o animales, o desarrollar microorganismos para la obtención de bienes y servicios. <sup>1</sup>

- La biotecnología primitiva comprende técnicas tradicionales de producción animal y vegetal, o el uso de levaduras en la fabricación de pan, cerveza, vino o queso.
- La biotecnología moderna incluye el uso industrial del ADN recombinante, fusión celular, nuevas técnicas de bioprocesamiento y biorreparación.

Esto significa que desde hace miles de años, la humanidad ha venido realizando biotecnología, si bien hasta la época moderna, de un modo empírico, sin base científica. <sup>1,2</sup>

El término de "Biotecnología" se ha introducido recientemente en el lenguaje popular hacia la mitad de la década de los años 70's, como resultado del gran potencial resultante de la aplicación de las técnicas de biología molecular emergentes. Parece que esta palabra se utilizó por vez primera al comienzo de los años 20 por el Leeds City Council del Reino Unido cuando sus miembros fundaron el instituto de Biotecnología. No obstante, los procesos biotecnológicos son anteriores a esa fecha; data de hace unos 5,000 años cuando se descubrió la producción de bebidas alcohólicas por fermentación. <sup>1</sup>

Por lo tanto, aunque la atención pública se ha centrado en la moderna biotecnología que usa técnicas de ADN recombinante, no podemos olvidar que ya antes existía otra biotecnología, que hoy sigue pujante, y que se puede beneficiar de los nuevos enfoques. <sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Dejando aparte el hecho ya reseñado de que las técnicas biotecnológicas (principalmente las genéticas) encuentran su primera utilidad en el avance de las propias Ciencias de la Vida, desde el punto de vista de su aplicación comercial e industrial, podemos decir que el campo de utilidad es inmenso: <sup>1</sup>

**a). Tecnología de anticuerpo monoclonal.** La tecnología de anticuerpo monoclonal genera anticuerpos mediante la fusión de un leucocito productor de anticuerpos y una célula cancerígena. El resultado es una célula que puede reproducirse indefinidamente en cultivo, y tiene la capacidad de producir anticuerpos en grandes cantidades. Debido a su reconocimiento del blanco y a su exquisita especificidad de acción, los anticuerpos producidos de esta manera se han utilizado con éxito para desarrollar pruebas de diagnóstico para la detección de hepatitis, enfermedades venéreas, infecciones bacterianas y, recientemente, del VIH. Además, pueden usarse anticuerpos monoclonales marcados con mínimas cantidades de material radiactivo, en combinación con tecnología de imagen digitalizada, para localizar y estudiar "*in vivo*" tejidos enfermos específicos. Otra aplicación potencial consistiría en ligar un agente citotóxico a un anticuerpo monoclonal específico de las moléculas de superficie de las células cancerígenas, para atacar tumores. <sup>1</sup>

**b). Terapia génica. La Ingeniería Genética (I.G.),** mejor llamada tecnología del ADN recombinante "*in vitro*", se caracteriza por su capacidad de cortar y empalmar genes o fragmentos de ADN de organismos distintos, creando nuevas combinaciones no existentes en la naturaleza, combinaciones que ponemos a trabajar en el interior de una variedad de organismos hospederos, para nuestro provecho. <sup>1</sup>

Los métodos actuales de terapia génica, utilizan células extraídas directamente; líneas de células cultivadas; líneas de células genéticamente edificadas; vectores víricos, normalmente retrovirus o adenovirus modificados, y líneas de células productoras de vectores; virus adeno-asociados y modalidades

7

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

no víricas, tales como liposomas o ADN «desnudo». En las modalidades "in vivo", las células somáticas, entre las que se incluyen células sanguíneas o de médula ósea o muestras de tejidos u órganos, son extraídas, cultivadas y expuestas a vectores, sean o no víricos, o al ADN que contiene el gen de interés. Tras la inserción del gen, por diversos medios, estas células, se reinfunden al paciente. <sup>1</sup>

En la modalidad "in vivo", los vectores víricos o no, o simplemente el «ADN desnudo», se administran directamente a los pacientes por diversas vías. Una tercera modalidad consiste en la encapsulación de células modificadas genéticamente y la implantación reversible en el cuerpo humano de una estructura celular encapsulada, a menudo denominada «organoide». A finales de 1994, en todo el mundo se habían aprobado 100 protocolos clínicos que incluían a casi 300 pacientes. Estos protocolos se aplicaban a nueve enfermedades monogénicas diferentes entre las que se incluyen: tres tipos de inmunodeficiencia combinada severa, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Gaucher, deficiencia alpha-1-antitripsina, anemia de Fanconi, y fibrosis quística. <sup>1</sup>

En 1997, el Comité Asesor de Terapia Génica del Reino Unido acreditó 18 protocolos de terapia génica, para cáncer de mama, cáncer cervical y síndrome de Hurler. En los Estados Unidos, el Comité Asesor del ADN Recombinante de los NIH había aceptado 125 protocolos en octubre de 1995. Aproximadamente el 70% se dirigía a enfermedades malignas mientras que el resto se aplicaba a trastornos hereditarios monogénicos y al VIH. En verano de 1996, sólo se habían iniciado aproximadamente la mitad de los protocolos americanos, con unos 597 pacientes reclutados. Los retrasos eran debidos a: dificultades en el reclutamiento de pacientes elegibles, demoras en la aprobación de la FDA, y a dificultades en la producción y manufactura de los reactivos. Entre tanto, en otros países se habían aprobado al menos 12 protocolos de terapia génica (Cuadro 1.) <sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Cuadro 1. Enfermedades objeto de ensayos de terapia génica**

---

### **Cánceres**

Tumores cerebrales  
Cáncer de mama  
Cáncer cervical  
Linfoma  
Leucemia  
Carcinoma renal  
Melanoma  
Mieloma múltiple

### **Enfermedades Genéticas**

Fibrosis quística  
Deficiencia de la adenosina desaminasa (ADA)  
Deficiencia alpha-1-antitripsina  
Granulomatosis crónica  
Síndrome de Hurler  
Hipercolesterolemia familiar  
Anemia de Fanconi  
Enfermedad de Gaucher  
Síndrome de Hunter  
Cáncer pulmonar no microcitario

### **Otros**

Virus de la inmunodeficiencia humana - 1 (VIH)  
Enfermedad arterial periférica  
Artritis reumatoide

---

Consecuente al éxito del desarrollo, en los últimos años, de las primeras bacterias manipuladas genéticamente para que produjeran insulina en grandes cantidades, la tecnología del ADN recombinante se ha utilizado ampliamente para producir otras proteínas terapéuticas. Durante el periodo 1986-95 accedieron al mercado muchos e importantes nuevos fármacos de la industria biotecnológica (Cuadro 2).<sup>1</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 2. Ejemplos de fármacos/ vacunas biotecnológicos aceptados para el uso médico.**

| <b>Aplicación</b>                                     | <b>Producto</b>                |
|---|--------------------------------|
| <b><i>Enfermedades autoinmunes</i></b>                |                                |
| Esclerosis múltiple                                   | IFN- $\beta$                   |
| Artritis reumatoide                                   | Anticuerpos $\alpha$ -TNF      |
| <b><i>Deficiencias de la sangre</i></b>               |                                |
| Anemia  | Eritropoyetina                 |
| Sustituto de sangre                                   | Hemoglobina                    |
| Neutropenia quimio-inducida                           | G-CSF                          |
| Hemofilia   | Factor VIII                    |
| <b><i>Cáncer</i></b>                                  |                                |
| Transplante de medula ósea                            | GM-CSF                         |
| Leucemia  | IFN- $\alpha$                  |
| Linfoma de células T                                  | IL-2 toxina de fusión          |
| Melanoma  | IL-2/vacunas de melanoma       |
| Cáncer renal  | IL-2/ IFN $\gamma$             |
| <b><i>Enfermedades cardiovasculares</i></b>           |                                |
| Infarto de miocardio                                  | tPA                            |
| Angina/restenosis (cúmulos de sangre en angioplastia) | Anticuerpos de GP-IIb/IIIa     |
| <b><i>Enfermedades genéticas</i></b>                  |                                |
| Fibrosis quística                                     | DNasa                          |
| Diabetes  | Insulina Humana                |
| Enfermedad de Gaucher                                 | Glucocerebrosido               |
| Deficiencia de crecimiento                            | hGH                            |
| <b><i>Agentes infecciosos</i></b>                     |                                |
| Virus de hepatitis B                                  | IF- $\alpha$ /subunidad vacuna |
| VIH   | IFN- $\alpha$ /IL-2            |
| Virus del papiloma                                    | IFN- $\alpha$                  |
| <i>Bordetella pertussis</i>                           | Vacuna acelular                |
| <b><i>Trastornos inflamatorios</i></b>                |                                |
| Alergia   | Anticuerpos de IgE             |
| Enfermedad Injerto contra Huésped                     | Anticuerpo del tac             |
| Shock séptico   | BPI                            |
| <b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>         |                                |
| Esclerosis lateral amiotrófica                        | IGF-1                          |
| Trauma  | PEG-SOD                        |
| <b><i>Daños de tejido</i></b>                         |                                |
| Curación de heridas                                   | TGF $\beta$ /PDGF              |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. Precio de la Biotecnología.

Para estimar el precio de la biotecnología se requiere tener en cuenta tanto el valor inherente de los productos obtenidos por vía metabólica como la contribución de las industrias relacionadas con la Biotecnología al producto doméstico bruto (GDP) de una economía. El valor relativo de un producto depende no sólo del precio de venta del mismo sino de la cantidad de producto que se coloque en el mercado, los productos biológicos son artículos de gran valor tanto por el precio al por mayor y por el que alcanza en el mercado (cuadro 3).<sup>1,3</sup>

**Cuadro 3. Comercio mundial de productos biológicos.**

| Producto                         | Libras (millones) |
|----------------------------------|-------------------|
| Bebidas alcohólicas              | 23 000            |
| Quesos                           | 14 000            |
| Antibióticos                     | 4 500             |
| Pruebas de diagnóstico           | 2 000             |
| Semillas                         | 1 500             |
| Jarabes de fructosa concentrados | 800               |
| Aminoácidos                      | 750               |
| Levaduras                        | 540               |
| Esteroides                       | 500               |
| Vitaminas                        | 330               |
| Ácido cítrico                    | 210               |
| Enzimas                          | 200               |
| Vacunas                          | 150               |
| Seroalbúmina bovina              | 125               |
| Insulina                         | 100               |
| Urokinasa                        | 50                |
| Factor VIII                      | 40                |
| Hormona del crecimiento          | 35                |
| Pesticidas microbianos           | 12                |
| <b>Total</b>                     | <b>48 850</b>     |

Si las industrias afines a la Biotecnología se clasifican de acuerdo con la naturaleza y forma de fabricar sus productos puede deducirse que, exceptuando los productos destinados a la agricultura, contribuyen al producto nacional bruto (GDP) en un 20-25%. En términos de crecimiento económico nacional, las cifras

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

muestran que el mayor potencial corresponde a las industrias alimentaria y química en vez de la industria médica /farmacéutica, la mayoría de la estrategia nacional para el desarrollo biotecnológico se deba precisamente a la industria médica /farmacéutica y que la mayoría de los gobiernos subvencionen la investigación en esta áreas.<sup>3</sup>

### 3. La hemofilia.

La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación o hemorrágico. Las personas que tienen hemofilia carecen de la capacidad de detener la hemorragia a causa de bajos niveles o una carencia completa de proteínas específicas, polipéptido llamado factor VIII en su sangre, que son necesarias para la coagulación. Existen varios tipos de hemofilia.<sup>6,7</sup>

- Hemofilia A - carencia del factor VIII. También llamada hemofilia clásica, en la cual el factor de coagulación VIII está ausente o no está presente en cantidad suficiente.
- Hemofilia B - carencia del factor IX. También llamada Enfermedad del Christmas, en la cual el factor de coagulación IX está ausente o no está presente en cantidad suficiente.

La hemofilia de los tipos A y B es una enfermedad hereditaria que se transmite por un gen situado en el cromosoma X. Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Una mujer portadora de hemofilia tiene el gen de la hemofilia en uno de sus cromosomas X y hay un 50 por ciento de probabilidades de que pueda transmitirle el gen defectuoso a su descendencia de sexo masculino. En aproximadamente una tercera parte de los casos de hemofilia, no hay antecedentes familiares de la enfermedad. Estos casos se deben a un desarrollo nuevo o espontáneo del gen defectuoso en la mujer.<sup>6,7</sup>

El síntoma más común de la hemofilia es la hemorragia incontrolable y excesiva por causa del factor de coagulación que falta o está en bajos niveles en la sangre. Puede producirse una hemorragia incluso cuando no haya ninguna lesión. La mayoría de las veces se produce en las articulaciones y en la cabeza. <sup>8</sup>

#### 4. La Eritropoyetina.

La eritropoyetina es una glicoproteína cuyo principal órgano de producción, tras el nacimiento, es el riñón. La eritropoyetina es secretada por los riñones en respuesta a una disminución del suministro de oxígeno, para estimular la eritropoyesis, es decir, la producción de hematíes. Así, la enfermedad renal afectará, entre otras funciones vitales, a la producción de eritropoyetina causando anemia severa. La anemia asociada con la enfermedad renal se ha corregido tradicionalmente con transfusiones de sangre hasta 1986, cuando la eritropoyetina recombinante estuvo disponible para el uso clínico. <sup>9,10</sup>

Los glóbulos rojos se forman y destruyen a la misma velocidad, pero la velocidad de formación de glóbulos rojos nuevos depende en parte de la hormona eritropoyetina natural. Si el riñón percibe un descenso de los glóbulos rojos circulantes, libera eritropoyetina a la circulación, con lo cual estimula a la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos. <sup>9,10</sup>

La célula tronco pluripotencial en la médula ósea se diferencia en varias líneas celulares entre las que se incluye la unidad formadora de colonias eritrocítica; esta células reciben el estímulo de la eritropoyetina para formar los eritrocitos maduros. <sup>10</sup>

Diversas investigaciones han demostrado que ocurre inhibición en la síntesis de hemoglobina por efecto de algunas sustancias presentes en el suero de los pacientes urémicos. Aunque se ha sugerido que estas sustancias son principalmente poliaminas, no se ha podido demostrar concluyentemente su efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis. Se ha sugerido también que la hormona

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

paratiroidea posee un efecto inhibitor sobre la eritropoyesis. El acortamiento de la vida media de los eritrocitos en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se debe al parecer a la presencia de grados leves de hemólisis probablemente por el efecto de factores extracorpúsculos. <sup>9,10</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### D. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente la biotecnología y la relación con diversos temas de relevancia internacional como la evolución de nuevas técnicas y descubrimientos científicos permiten entender mejor las bases de la patogénesis donde es posible identificar específicamente el fenómeno y poder individualizar los tratamientos con respecto a las necesidades de cada paciente, hoy en día se puede recurrir a tecnologías potentes para desarrollar fármacos y terapias preventivas más eficaces contra muchas de las enfermedades actuales, esto debido a un aumento en mortalidad de la población anciana y adulta. ¿Que tanto sabemos de los nuevos avances y aplicaciones en fármacos que actualmente ya se están empleando en la terapéutica de algunas enfermedades?, como en el caso de la **Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo)** cuyo fármaco actualmente es empleado para personas que sufren de anemia por insuficiencia renal y el **Factor VIII** el cual es un fármaco que se esta utilizando en personas que padecen de hemofilia, enfermedad que afecta la capacidad de coagulación de la sangre, ambos fármacos se han logrado obtener por medio de métodos biotecnológicos, además que estos están teniendo otras aplicaciones en padecimientos clínicos de gran importancia social, es por eso de gran interés conocer y difundir este tipo de información relevante, ya que se encuentra dispersa, de tal manera que es necesario unificarla en una revisión sistemática para un mejor acceso y aprovechamiento de la misma, así como, conocer sus últimos avances y aplicaciones en el ámbito de la medicina biotecnológica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## E. OBJETIVOS.

- Realizar una revisión sistemática actualizada de los avances y aplicaciones en bio-fármacos: Eritropoyetina y Factor VIII.
- Determinar la importancia en la terapéutica del empleo de la Eritropoyetina y el Factor VIII.
- Recopilación de las aplicaciones de estos bio-fármacos en diversas terapéuticas de salud.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **F. METODOLOGÍA.**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para lo cual se realizó una revisión bibliográfica por MEDLINE, PUBMED, BLOOD y YAHOO, de artículos científicos y reportes médicos de 1997 – 2003, utilizando como palabras clave: Hemofilia, Factor VIII, Eritropoyetina, rHuEpo e Insuficiencia Renal, enfocándose a los de terapéutica y casos clínicos.

Se obtuvieron 95 artículos, de los cuales fueron útiles 38 por el contenido temático. De cada artículo se tomarán los datos y resultados de mayor importancia, se sintetizaron y analizaron para que finalmente agruparlos para hacer una apreciación crítica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **G. Resultados.**

### **1. Terapéutica de la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo).**

En el aspecto terapéutico diversos autores señalan que el tratamiento de la anemia que presentan los pacientes a causa de la insuficiencia renal tiene origen multifactorial; el más importante es la disminución de la producción de eritropoyetina por las células renales peritubulares. La administración de rHuEpo permite corregir este tipo de anemia.<sup>11</sup>

La administración de la rHuEpo ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, se logró disminuir por un periodo de semanas la necesidad de realizar una transfusión, así como también normalizar los niveles del hematocrito, para este estudio se empleó una dosis mínima de 15 y 50 U/kg de peso, tres veces por semana. Una dosis de 50 a 150 U/kg por vía intravenosa o subcutánea tres veces por semana normalizó el hematocrito en pacientes prácticamente sin función renal en un periodo de 3 a 4 meses. Experiencias subsiguientes con más de 1000 pacientes anémicos con diálisis sugieren que la dosis de 200U/ Kg tres veces por semana mantiene el hematocrito.<sup>10</sup> Otros estudios demuestran que a dosis de tres veces por semana de 15 y 500 U/kg por vía intravenosa los pacientes quienes ya habían requerido las transfusiones ya no las necesitaron, se aumentó el hematocrito a 35% o más, algunos pacientes presentaron aumento en la tensión arterial y una mayoría de ellos tenían aumentos de la creatinina en el suero y en los niveles de potasio. No se observó ningún trastorno del órgano u otros efectos tóxicos y no se formó ningún anticuerpo a la hormona del rHuEpo. Estos resultados demuestran que es eficaz, ya que puede eliminar la necesidad de las transfusiones y sus riesgos de sensibilización inmunológica, infección de tipo viral y la carga excesiva férrica, también puede restaurar el hematocrito a niveles normales en muchos pacientes con anemia derivada de una insuficiencia renal terminal (IRT).<sup>13</sup>

El tratamiento con eritropoyetina también a logrado corregir anemia en pacientes con insuficiencia renal progresiva que no requieren diálisis. El

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

porcentaje de respuesta es similar al observado en pacientes con diálisis, aunque la dosis requerida para el mantenimiento podría ser más baja de 25 a 75 U/kg tres veces por semana. <sup>13</sup>

La terapéutica de la rHuEpo se aplicó en niños de seis a diecisiete años de edad cuya patología es insuficiencia renal terminal (IRT), para estos casos se contempla una dosis de una aplicación semanal de rHuEpo por vía subcutánea. Los enfermos habían requerido un promedio de 2.8 transfusiones en 18.2 meses, y recibieron 15 U/kg de peso una vez por semana, además de los requerimientos mínimos de sulfato ferroso y ácido fólico, encontrándose resultados satisfactorios ya que se lograron obtener valores promedio de  $6.6 \pm 0.9$  g/dL para la hemoglobina y  $20.6 \pm 3.3\%$  para el hematocrito, elevado  $9.4 \pm 0.9$  g/dL el hematocrito y  $28.8 \pm 2.5\%$  la hemoglobina a las doce semanas, además los pacientes ya no recibieron hemotransfusiones durante el periodo de estudio y la presión arterial no mostró cambios significativos; por lo que la administración subcutánea de la rHuEpo en el estudio fue suficiente para obtener un aumento en los valores de Hb y Hto y a su vez, una disminución en los efectos secundarios y en el costo del tratamiento. <sup>14</sup>

Estudios y experiencias subsecuentes han demostrado que el tratamiento con la rHuEpo en niños con anemia y hemodiálisis, en donde la dosis inicial fue de 150-250 U/kg por semana y posteriormente se mantuvo a 100-200 U/kg por semana, aumentó la hemoglobina de 5.8 g/dL a 10 g/dL en promedio, se mejoró la calidad de vida al corregirse la anemia y los pacientes no requirieron transfusiones después de 20 semanas, los efectos adversos que se presentaron fueron mínimos ya que sólo algunos pacientes presentaron ferropenia, trombosis en el sitio del acceso vascular, falta de respuesta transitoria a la hormona a pesar del uso profiláctico de hierro, no hubo otros efectos colaterales, por lo que la rHuEpo es de gran utilidad en el tratamiento de la anemia causada por una insuficiencia renal y por los pocos efectos colaterales que conlleva. <sup>15</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las aportaciones de diversos autores y sus propuestas en el aspecto terapéutico empleando la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo) se presentan los aspectos más importantes en el cuadro 4.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 4. Aportaciones de diversos autores y su terapéutica propuesta del uso de la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo).**

| <u>Año</u> | <u>Autor</u>                      | <u>Aportación</u>  | <u>Terapéutica</u>  |
|------------|-----------------------------------|--|---|
| 1997       | Eschbach J.<br>Egne J. y cols     | La rHuEpo es eficaz para eliminar la necesidad de transfusiones y restaurar el hematocrito a niveles normales en persona con anemia originada de una enfermedad renal en etapa terminal. 1         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La dosis tres veces a la semana por vía intravenosa fue de 15 y 500 U/kg de peso.</li> <li>- A 500 U/kg de peso se observaron cambios de hematocrito en tres semanas que aumento 35% o más, para unos pacientes ya no requirieron transfusiones.</li> <li>- Aumentos en los niveles de potasio y creatinina en el suero en algunos pacientes.</li> <li>- Otros pacientes presentaron aumento en la tensión arterial.</li> </ul>  |
| 1997       | Cortez G,<br>García P. y cols.    | La rHuEpo es útil para el tratamiento de niños que padecen de anemia ocasionada por una insuficiencia renal y con pocos efectos colaterales.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se trató con dosis inicial de 150-250 U/kg por semana.</li> <li>- Posteriormente la dosis de mantenimiento fue de 100-200 U/kg por semana.</li> <li>- Se elevó la hemoglobina de 5.8 g/dL a 10 g/dL en promedio.</li> <li>- Se mejoró la calidad de vida y no se requirieron transfusiones después de 20 semanas.</li> <li>- De los efectos colaterales fueron, falta de respuesta a el rHuEpo a pesar del uso profiláctico de hierro, trombosis en el sitio de acceso vascular y ferropenia.</li> </ul> |
| 1997       | Guisar J,<br>Gutiérrez M. y cols. | La tratamiento con rHuEpo por vía subcutánea en niños con insuficiencia renal terminal, logra aumenta los valores de Hb y Hto.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se administró 15 U/kg de peso por vía subcutánea una vez por semana.</li> <li>- Todos los pacientes recibieron diariamente los requerimientos mínimos de sulfato ferroso y ácido fólico.</li> <li>- Se incrementó la hemoglobina un 3.3% y el hematocrito 2.5% a las doce semanas.</li> <li>- Los pacientes no recibieron hemotransfusiones durante el periodo de estudio.</li> </ul>  |
| 2000       | Ulises S, Adai P                  | La rHuEpo es efectiva para tratar la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que disminuye las transfusiones por un periodo de semanas y puede normalizar el Hto a niveles normales | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La dosis efectiva mínima estaba entre 15 a 50 U/kg de peso, tres veces por semana.</li> <li>- La dosis de 50 a 150 U/kg tres veces por semana, normalizo el hematocrito en pacientes prácticamente sin función renal en periodos de 3 a 4 meses.</li> <li>- En pacientes anémicos con hemodiálisis la dosis de 200 U/kg tres veces por semana mantienen el hematocrito en rangos normales.</li> </ul>  |

Nota: todas las administraciones son subcutánea o intravenosa.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **2. Avances de la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo).**

La clonación del gen de la eritropoyetina humana condujo a la disponibilidad de la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo), y se postuló que ésta puede ser útil para prevenir o tratar las anemias del recién nacido prematuro.<sup>6,16</sup>

Dependiendo de la dosis la rHuEpo causa estimulación en la producción de eritrocitos cuando se administra por vía parenteral. Este efecto ya se ha demostrado en pacientes con anemia crónica secundaria o falla renal; en pacientes con SIDA por administración de azidotimidina, y se encuentra en estudio para pacientes con cáncer, y en la administración pre- operatoria de hemotransfusiones antólogas u homólogas. En 1977, Stockman et al. reportaron concentraciones séricas de eritropoyetina en rangos normales o bajos en niños con anemia del prematuro, respecto a adultos normales. Es bien conocido que las concentraciones de hemoglobina (Hb) disminuyen en todos los infantes durante los primeros meses después del nacimiento y esto es llamado Anemia Fisiológica del Lactante. Hasta ahora, la hemotransfusión es la principal manera de corregir la anemia del paciente prematuro y aunque las hemotransfusiones son pequeñas, conllevan riesgos significativos.<sup>16</sup>

Se han presentado experiencias de la administración de la rHuEpo en un grupo de quintillizos, con un estudio prospectivo en cinco recién nacido prematuro de 28 semanas de edad gestacional, con peso promedio al nacimiento de 1,075 gramos que se encontraban estables con hematocrito central de 35%. A la tercera semana de vida post-natal se les aplicó rHuEpo a dosis inicial de 600 U/kg de peso a la semana en tres dosis por vía subcutánea, incrementándose posteriormente a 750 U/kg a la semana además se administraron polivitaminas y hierro a dosis de 3 mg/kg/ día que incrementó hasta 8 mg/kg/ día. Con esto se logró aumentar la cuenta absoluta de reticulocitos; las plaquetas y los neutrófilos se mantuvieron en cifras normales; los niveles de ferritina descendieron y el porcentaje de hipocromia aumentó. No se requirieron hemotransfusiones durante el estudio ni en edad

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

posterior, no se presentaron efectos colaterales atribuibles al tratamiento por lo cual se consideró que la rHuEpo es una medida terapéutica complementaria, y de gran importancia terapéutica en la anemia del prematuro.<sup>17</sup>

Se han realizado estudios con el empleo de la rHuEpo para reducir la anemia y la necesidad de transfusiones de sangre en los infantes con peso sumamente bajo al nacer.<sup>18</sup> Los estudios se realizaron en prematuros (32 semanas de gestación) con 15 días de vida y con un peso aproximado de 1250 g, los cuales presentaban anemia, aplicándosele rHuEpo en una dosis de 600 U/kg/semana en tres dosis durante seis semanas, además de un suplemento de 6 mg/kg/día de hierro y 100mg/kg/día vía oral, con esto se logró disminuir el número de transfusiones, se mantuvo un cuadro de crecimiento, se disminuyó el costo de hospitalización, los efectos secundarios y los riesgos que conlleva una transfusión en niños prematuros.<sup>19</sup>

Dentro de los avances importantes en el empleo de la rHuEpo ha sido la terapéutica en la artritis reumatoide (AR). La mayoría de los pacientes cursan con diversos grados de anemia, principalmente durante los períodos de actividad de la enfermedad, o en pacientes inactivos cuya enfermedad es de larga evolución. Las causas de la anemia son variadas, incluyendo pérdidas crónicas por vía digestiva, hierro sérico disminuido o depósitos anormales de hierro tisular. A pesar de que la patogénesis de la anemia en AR ha sido tema de numerosos estudios, el mecanismo exacto sigue permaneciendo poco claro. La mayoría de los pacientes están sólo moderadamente anémicos y pueden obtener beneficio con rHuEpo. Sin embargo, una minoría significativa es suficientemente o potencialmente anémica para requerir transfusiones.<sup>20</sup>

La corrección de la anemia fue inicialmente reportada por Means y cols en donde dos pacientes femeninas con artritis reumatoide y anemia de varios años fueron tratadas con rHuEpo por vía intravenosa, en dosis de 100 U/kg tres veces a la semana durante ocho semanas. Ambas pacientes recibieron además sulfato ferroso

oral, con lo cual se demostró el incremento de la masa celular roja con un aumento significativo de los precursores eritrocitarios. No se observaron cambios significativos en la cuenta blanca, en plaquetas, en el dolor de la artritis, o en la facilidad de actividades realizadas en la vida diaria. Posterior al cese de la terapia con rHuEpo ambos pacientes presentaron anemia otra vez, indicando que la respuesta celular sanguínea es debida a la terapia con el bio-fármaco y no al suplemento de hierro. Los resultados iniciales reportados por Means y cols. fueron subsecuentemente confirmados en un estudio con 17 pacientes anémicos con artritis reumatoide (AR). En las primeras ocho semanas exhibieron incrementos significativos en el hematocrito (6% o más) y ningún paciente tratado con placebo mostró respuesta significativa.<sup>20</sup>

La administración de rHuEpo puede proporcionar efectos benéficos en su calidad de vida. El rol preciso en la anemia de la AR continúa siendo controvertida, queda resolver si la reducción en la actividad de la enfermedad se deba a un efecto anti-inflamatorio de la rHuEpo. Diversos trabajos apoyan la efectividad del bio-fármaco, tanto en la mejoría de la Hb y el Hto como en la actividad de la enfermedad, futuros estudios quizás puedan aclarar las dudas. Un aspecto importante y relevante en los avances que se tiene en otras enfermedades es el tratamiento de anemias resultantes, como es el caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la asociada a la quimioterapia del cáncer. Para los pacientes sometidos a cirugías grandes, la rHuEpo puede ser usada preparatoriamente para incrementar la producción celular roja, y permitir la transfusión antóloga.<sup>20</sup>

Se han obtenidos diversos avances en aplicación y tratamiento del rHuEpo como también el empleo en pacientes que son sometidos a cirugías de corazón abierto ya que la finalidad es disminuir las transfusiones y a su vez la donación de sangre, reduciendo la contaminación del plasma con el VIH o una hepatitis B y C.<sup>21</sup> Se tomó una población de personas, las cuales se dividieron en dos grupos al azar, a un grupo se les administró 500 U/kg peso corporal, mientras que al otro grupo se administró placebo durante 14 días pre-operatorios, además todos los pacientes

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

recibieron por vía oral 300 mg de Fe<sup>12</sup> al día durante el tratamiento. Los resultados obtenidos de este estudio fue que al grupo que se administró rHuEpo aumento a 1.5 g/dL Hb que es mayor en los pacientes con placebo, permitiendo así un retorno rápido al valor basal en el séptimo día post-operatorio, además se aumentó la masa celular de sangre a 274 mL y en el grupo de placebo solo fue de 94 mL. Por lo tanto, con lo obtenido en este estudio se puede decir que es muy útil en pacientes que pierden volúmenes mayores a 750 mL pre-operatorios de sangre con un valor de Hto de 42% y en personas ancianas mayor o igual a 60 años, durante el estudio no se detectó ningún efecto adverso en la presión arterial.<sup>22</sup>

Otra utilidad en donde se tiene contemplado el uso de la rHuEpo es con pacientes que sufren de alguna enfermedad intestinal como colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, este tipo de pacientes presentan anemia. El tratamiento hasta el momento es a base de hierro y vitaminas pero una nueva propuesta es emplear el bio-fármaco para elevar los niveles de hemoglobina. Se han realizado estudios combinando el tratamiento con hierro, cuyos resultados han sido satisfactorios ya que se incrementaron considerablemente, y en menor tiempo, los niveles de hemoglobina, comparado con el tratamiento convencional, por lo cual es una buena opción de tratamiento en pacientes que padecen estas patologías.<sup>23</sup>

En el Cuadro 5 se presentan las aportaciones en avances importantes que se han obtenido en el empleo de la rHuEpo, así como la terapéutica en los respectivos estudios realizados por cada autor.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 5. Se presenta la información en materia de avances en la aplicación de la Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEpo), así como la terapéutica recomendada.**

| Año  | Autor                       | Aportación  | Terapéutica  |
|------|-----------------------------|---|--|
| 1997 | Piña C, Morales V, y cols   | Se considera que la rHuEpo es una medida terapéutica útil en la anemia del prematuro.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó en prematuros de 28 semanas de edad gestacional con peso promedio de 1 075 g y con hematocrito de 35%.</li> <li>- Dosis de 600 U/kg por semana en tres dosis por vía subcutánea, incrementándose a 750 U/kg por semana</li> <li>- Se administró polivitaminas y hierro de 3 mg/kg/día y se incrementó hasta 8 mg/kg/día.</li> <li>- A dosis de 750 U/Kg/semana se incrementó la cuenta absoluta de reticulocitos, las plaquetas y los neutrófilos se mantuvieron en cifras normales; los niveles de ferritina descendieron y el porcentaje de hipocromia aumentó.</li> </ul> |
| 2000 | Sanchez U, Pérez A.         | Se demostró el incremento de la masa celular roja con aumento significativo de los precursores eritrocitarios. No se observaron cambios significativos en la cuenta blanca, en plaquetas y en el dolor de la artritis.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se administró por vía intravenosa 100 U/kg tres veces a la semana, durante ocho semanas.</li> <li>- Se administró sulfato ferrosos oral.</li> <li>- En las primeras ocho semanas se incrementó significativos de 6% en el hematocrito.</li> </ul>   |
| 2002 | Gary V, Laurie B.           | Se empleó rHuEpo para reducir la anemia y la necesidad de transfusiones de sangre en infantes con peso sumamente bajo al nacer. Se disminuye con esto los riesgos de infección, la necesidad de transfusión y se incrementa el peso con la rHuEpo                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se empleó una dosis de 750 U/ Kg por semana durante nueve semanas para un grupo, el segundo grupo se administró la misma dosis a partir de la cuarta semana durante seis semanas y el tercer grupo no recibió rHuEpo.</li> <li>- Todos los infantes recibieron por vía enteral hierro 3-9 mg/Kg/día durante la primera semana.</li> </ul>   |
| 2002 | Romero S, Guzmán J, y cols. | El uso de rHuEpo en prematuros de 32 semanas de gestación, a dosis de 600U/kg/semana durante seis semanas disminuye el número de transfusiones, a menor costo y con efectos secundarios mínimos. Además mantiene un adecuado crecimiento y disminuye días de hospital | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó en prematuros de 32 semanas de gestación y con un peso de 1,250 g sin transfusiones previas.</li> <li>- Un grupo recibió 600 U/kg/semana en tres dosis durante seis semanas rHuEpo, el grupo dos recibió transfusiones eritrocitarias a juicio médico.</li> <li>- Suplemento de hierro oral 6 mg/kg/día y ácido fólico oral 100 mg/kg/día.</li> </ul>  |

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

### 3. Terapéutica del Factor Anti-hemofílico FVIII (rAHF).

Históricamente, la causa principal de muerte entre las personas con hemofilia y otros desórdenes congénitos de la coagulación era el sangrado desenfrenado, la mortalidad era asociada con la deficiencia severa de factores de la coagulación VIII o IX, aunado a esto otras complicaciones y riesgos que conlleva el tratamiento de la hemofilia.<sup>24</sup> Actualmente se han encontrado alternativas para un mejor tratamiento y disminución de riesgos en este tipo de enfermedad. Tal es el caso del Factor anti-hemofílico Recombinante (rAHF) que es una glicoproteína la cual ha demostrado tener los mismos efectos biológicos que el factor humano (VIII) y estructuralmente tiene una combinación similar. Siendo así el factor anti-hemofílico (el factor coagulante específico) es el deficiente en los pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica), el rAHF proporciona un aumento en los niveles de plasma del FVIII y puede corregir provisionalmente el defecto de coagulación de estos pacientes. Ya en estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con este padecimiento, revelaron que el promedio de vida media del factor VIII en una persona normal es de  $14.4 \pm 4.9$  horas, mientras que el rAHF tuvo un promedio de vida de  $14.0 \pm 3.9$  horas, demostrando así la efectividad y la recuperación satisfactoria de las personas con esta patología.<sup>25</sup>

Se han tratado pacientes con el rAHF en episodios de sangrado (profilaxis), de hemorragias espontáneas exitosamente controladas que incluyen sangrados de tejido blando, musculares y hemartrosis; también se evaluó el control de la hemostasia en cirugía. Durante diversos estudios se practicaron un total de 24 procedimientos en 13 pacientes, abarcaron técnicas menores, por ejemplo, extracción dentaria y mayores como osteotomías bilaterales, toracotomías y trasplante de hígado. Se aseguró la hemostasia pre y post-operatoria con reemplazo individualizado de rAHF. También se practicó un estudio en pacientes no tratados anteriormente. El grupo de estudio abarcó 79 pacientes, de los cuales 75 habían recibido por lo menos una infusión del bio-fármaco. En total, a este grupo se le dieron 1.054% de infusiones totalizando 437.126 U de sangre. Se controló

adecuadamente la hemostasia en episodios de sangrados espontáneos, hemorragia intracraneal y procedimientos quirúrgicos.<sup>26</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el cuadro 6 se presenta el programa de dosificación recomendado de la rAHF. Se requiere supervisión médica de la dosificación.

**Cuadro 6. El siguiente programa de dosificación del rAHF puede ser usado como guía.<sup>6</sup>**

**HEMORRAGIA.**

| Magnitud de la hemorragia.   | Pico requerido de actividad en la sangre posterior a la infusión de AHF (en % del normal o U/dL de plasma). | Frecuencia de la infusión.  |
|--|---|---|
| Hemartosis temprana o sangrado muscular u oral   | 20-40   | Comenzar la infusión con cada período de entre 12 a 24 horas por un término de uno a tres días hasta que el proceso de sangrado acompañado por dolor se resuelva o se logre la cicatrización. |
| Hemartosis más extensa, sangrado muscular, o hematoma  | 30-60   | Repetir la infusión con cada período de entre 12 y 24 horas generalmente durante tres días o más hasta que se resuelvan el dolor y la incapacidad física.                                     |
| Sangrados que ponen en peligro la vida tales como lesiones en la cabeza, en la garganta, dolor abdominal agudo | 60-100  | Repetir la infusión con cada período de entre 8 y 24 horas hasta superar el peligro.  |
| <b>CIRUGÍA. Tipo de operación.</b>   |   |   |
| Cirugía menor, incluye extracción de dientes   | 60-80   | Una única infusión además de la terapia antifibrinolítica oral dentro del período de una hora es suficiente en aproximadamente el 70% de los casos.   |
| Cirugía mayor  | 80-100 (pre y post operatorio)  | Repetir la infusión con cada período de entre 8 y 24 horas según el estado de cicatrización.  |

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

La introducción del factor VIII derivado del plasma y más adelante del rAHF ha permitido a pacientes que padecen potencialmente de hemofilia A, una calidad de vida y esperanza de vida similar a la demás gente.<sup>8</sup> Está indicado para el control pre y post operatorio de pacientes con hemofilia (hemofilia clásica). En estudios clínicos se ha demostrado que pueden presentar inhibición en la actividad del rAHF cuando las dosis han sido menores a 10 U/mL sin embargo tales empleos sugieren que la dosis deberá ser controlada mediante frecuentes determinaciones de laboratorio y tratar de comparar los niveles con el FVIII circulante de personas que no padecen de hemofilia.<sup>27</sup>

Los riesgos a los que están sujetas las personas que padecen de hemofilia es en el aspecto de las transfusiones de sangre, ya que muchas personas se han infectado con el virus del hepatitis C y B así como el virus del VIH. Al respecto en un estudio se evaluó la proporción de riesgo anual y la incidencia acumulativa de infectarse con algún virus de los ya mencionados, los resultados obtenidos de este estudio es que el riesgo de contraer el virus de VIH y/ o el virus de la hepatitis aumenta considerablemente con la edad del paciente, así como personas que ya estaban infectadas con el virus VIH aumentó mucho más el riesgo de contraer hepatitis, esto originado por el número de transfusiones que se realizan al paciente hemofílico para controla su enfermedad, es por eso que entre más edad presente una persona hemofílica mayor será el riesgo de contraer los virus de VIH o hepatitis B y/o C.<sup>28</sup>

Se han realizado diversos estudios en los cuales se evalúa la seguridad y eficacia del rAHF, como en el que se evaluaron 39 pacientes que padecían de hemofilia tipo A. Los pacientes fueron tratados con el bio-fármaco que se administró de forma profiláctica en tratamientos de hemorragias y procedimientos quirúrgicos, los resultados fueron obtenidos mediante la respuesta en la concentración del rAHF en plasma ya que se presentó una recuperación satisfactoria del factor VIII de  $2.4 \pm$

0.83% y  $2.12 \pm 0.61\%$ , valores considerados normales dentro del rango esperado. No se presentó ningún inhibidor significativo durante este ensayo clínico.<sup>29</sup>

Hay pocas opciones disponibles para tratar una hemorragia durante el cuidado de un paciente en su hogar, los productos como el plasma y las plaquetas son difíciles de transfundir en el hogar, por lo que se requiere es de un producto que pueda administrarse sin requerir ir al hospital o una clínica de pacientes con coagulopatías. Desgraciadamente no existe un producto que sea eficaz. Un producto que en determinado momento puede ser benéfico es el rAHF que hasta el momento es aceptado para el tratamiento de la hemofilia y que ha desarrollado satisfactoriamente una disminución en la formación de anticuerpos generados por el cuerpo humano al momento de ser administrado, ya que los anticuerpos inhiben y disminuyen la eficacia para controlar la hemorragia.<sup>8</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4. Avances del Factor Anti-Hemofílico VIII (rAHF)

En los últimos 10 a 15 años, los adelantos para proteger a las personas que donan sangre así como las técnicas para inactivar algunos virus presentes en la sangre que se dona y que se emplea en tratamientos de hemofilia han aumentado notablemente, aunque infecciones por el virus del VIH o la mayoría de los virus de la hepatitis siguen sin poderse evitar. Hay diversas investigaciones en las cuales se está trabajando para disminuir el contagio de estos virus. Asegurar a los enfermos hemofílicos que no se contaminen con algún virus es difícil de predecir por lo cual el rAHF producido por medios biotecnológicos, eliminando los agentes no deseados presentes en la sangre y siendo el producto específico en la coagulación del hemofílico, es una buena opción para aquellos como recién nacidos que no han sido expuestos a una transfusión, aunque el costo de este producto es elevado.<sup>31</sup>

A pesar que el tratamiento ha mejorado la perspectiva para la mayoría de hemofílicos, se ha presentado un problema grave como es la formación de anticuerpos (inhibidores) complicando el tratamiento para algunos pacientes. Aproximadamente el 15% de pacientes que padecen de hemofilia tipo A y 2.5% que padecen hemofilia tipo B desarrollan tales anticuerpos después de haberse transfundido los factores. Cuando los inhibidores están presentes en cantidades grandes, el paciente hemofílico puede requerir cantidades muy altas y costosas de coagulación transfundida para prevenir un sangrado y en algunos casos esto no suele ser eficaz. Con el factor rAHF se ha encontrado que sólo el 5% de los pacientes tratados presentan inhibición, no obstante estos anticuerpos seguirán siendo una preocupación para los enfermos hemofílicos.<sup>32</sup>

Aunque los tratamientos para la hemofilia son todavía inciertos y arriesgados, la meta es ofrecer una cura para la enfermedad, la hemofilia se conoce que es causada por los defectos en los genes del factor VIII y IX, el desafío es transferir los genes normales en un paciente para que ellos produjeran la proteína de la coagulación normal, una pequeña cantidad de factor activo producida por el propio

cuerpo del paciente corregiría la enfermedad, aunque para lograr esto hay otras cuestiones que se deben estudiar antes del tratamiento. Se han realizado estudios en animales en que los factores VIII y IX se ha insertado en el gen y se ha producido el producto en la sangre por periodos que exceden el año, pero también se tienen problemas en cuanto al bajo nivel de producción del factor VIII además de las reacciones de tipo inmunológico que detienen la producción de éste después de un periodo determinado de tiempo, así como la inserción del gen sin manipular la célula fuera del cuerpo (terapia génica).<sup>32</sup>

El empleo de agentes auxiliares con el rAHF es una gran alternativa para reducir la exposición de transfusiones o contacto con sangre donada, corriendo el riesgo de una infección de tipo viral y que muchas veces no se puede evitar, aunque hay estudios en la actualidad que proponen que la terapia génica será finalmente la cura de esta enfermedad. La tecnología para la terapia del gen no es tan simple como se piensa debido a sus características especiales, pero la hemofilia probablemente estará entre las primeras enfermedades genéticas en ser tratadas con éxito.<sup>32</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### H. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

De acuerdo a los resultados obtenidos del análisis bibliográfico se identifica que en la terapéutica que hoy en día existe del rHuEpo, existen pequeñas diferencias en cuanto a la dosis ideal o recomendada por cada autor, su administración a demostrado ser muy efectiva e ideal para el tratamiento de la anemia surgida de una insuficiencia renal. Hay estudios donde la dosis utilizada de 15 a 500 U/ Kg tres veces por semana mientras que en otros es de 150 a 250 U/kg por semana, independientemente de la dosis, ambas han logrado disminuir las transfusiones y a su vez los riesgos de sensibilización inmunológica, se aumentaron los valores de hemoglobina y hematocrito, se mejoró la calidad de vida así como se disminuyeron los efectos secundarios y del costo del tratamiento, estos resultados pueden lograrse en un tiempo de tres a cuatro meses de tratamiento.<sup>13,14</sup>

Además del tratamiento de la anemia, el rHuEpo ha tomado otras direcciones en cuanto a terapéutica de otras enfermedades o simplemente como auxiliar en padecimientos, tal es el caso del empleo en niños prematuros de 28 y 32 semanas de gestación, con bajo peso al nacer, en donde las concentraciones de Hb son bajas, esta patología es conocida como Anemia Fisiológica del Lactante y hasta ahora la hemotransfusión es la principal forma de corregirla. La aplicación del biofármaco ha logrado aumentar el Hto y el peso del prematuro, disminuir la necesidad de transfusiones, que aunque son pequeñas, conllevan riesgos significativos. La dosis efectiva recomendada es de 600 U/Kg a la semana en tres dosis durante seis semanas, además de suplementos como polivitaminas y hierro.<sup>18,19</sup>

Ha demostrado también ser útil en la artritis reumatoide ya que los pacientes cursan por diversos grados de anemia, principalmente en los periodos de actividad de la enfermedad, se aumentó el Hb y el Hto, se mejoró su calidad de vida y la reducción de la enfermedad puede deberse a un efecto anti-inflamatorio, aunque todavía siga siendo controvertida esta respuesta.<sup>20,21</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Otro tipo de anemia que se han tratado es la asociada al SIDA, a la quimioterapia debida al cáncer, en pacientes que sufren de alguna enfermedad intestinal como colitis ulcerativa, y en personas que serán sometidas a cirugías grandes o de corazón abierto; en todos los casos, los resultados han sido satisfactorios lográndose aumentar los niveles de Hb y Hto, mejorar la calidad de vida, disminuir las transfusiones (dependiendo de la patología) y los riesgos que conlleva realizarla no sin olvidar también el tiempo y costo de hospitalización.<sup>21,23</sup>

Se han realizado diversos estudios en el tratamiento de la hemofilia, donde el punto de interés es el desarrollo y evolución del Factor anti-hemofílico Recombinante VIII (rAHF) empleado en hemofílicos. Este bio-fármaco tiene la capacidad de aumentar la concentración del Factor VIII en el plasma y corregir provisionalmente el defecto de la coagulación. Estudios farmacológicos han demostrado que el promedio de vida del rAHF es 14.0 +/- 3.9 horas; muy similar al de una persona normal 14.4 +/- 4.9 horas, en pacientes con episodios de sangrado espontáneo las hemorragias se han controlaron exitosamente. Se recomiendan que para evitar una inhibición en la actividad del fármaco la dosis debe ser mayor a 10 U/mL y su empleo debe ser controlado con mediciones de laboratorio. Algunos de los riesgos a los que están expuestas las personas hemofílicas es a contraer o infectarse con el virus del VIH o hepatitis a causa de transfusiones realizadas como alternativa terapéutica, el rAHF se presenta como una alternativa confiable y segura para controlar la hemofilia, asegurando la disminución de riesgos y una mejor calidad de vida a los enfermos.<sup>24,25</sup>

Aunque la información recopilada es poca y concisa hay estudios donde se habla de insertar un gen normal en el paciente para que éste a su vez pueda producir la proteína de la coagulación y corregir la enfermedad, se tienen algunos inconvenientes con esta propuesta ya que los niveles obtenidos de Factor VIII son bajos en la sangre y las reacciones inmunológicas detienen su producción, diversos autores proponen que la terapia génica será finalmente la cura de esta enfermedad.<sup>26</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. CONCLUSIÓN.

Por medio de la revisión sistemática elaborada se ha logrado recopilar información de gran importancia en el empleo y uso de bio-fármacos como es el caso del rHuEpo empleado en anemia derivada de una insuficiencia renal. La dosis terapéutica recomendada ha sido de 150-250 U/kg tres veces por semana, es el campo de aplicación y avances ha logrado tener éxito en niños prematuros con bajo peso al nacer, mejora la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide, anemias resultantes a la quimioterapia del cáncer y enfermos de SIDA. Es tan amplio el panorama que se aplica como auxiliar en pacientes que serán sometidos a cirugías grandes o de corazón abierto e incluso en pacientes que sufren de alguna enfermedad intestinal como colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

En el caso del rAHF se a consolidado como el bio-fármaco ideal para tratar enfermos hemofílicos, la dosis estará en función de la gravedad del enfermo y de los resultados clínicos en concentración del factor VIII en el plasma, aunque la dosis más recomendada es de 25 U/kg, Dentro de los avances se han obtenido buenos resultados al tratar de introducir el gen corregido causante de los defectos de los factores VIII y IX, el paciente podría ser capaz de producir una pequeña cantidad de proteína de forma natural y poder corregir la enfermedad, aunque todavía faltan estudios para lograr esto, no se descarta que esta enfermedad será de las primeras en ser tratada con terapia génica y con gran éxito,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## J. REFERENCIAS.

1. Aspectos económicos de las biotecnologías relacionadas con la salud humana. Agencia de Evaluación de Tecnología C/ Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid (ESPAÑA).
2. Vizirianakis I. Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. *Eur J Pharmac Sci* 2002;15:243-250.
3. Primrose SB. *Molecular biotechnology*. 2nd. Ed. London: Blackwell Scientific Publications;1991.
4. Brettler A, Kavery A, Sultan P, Lubin C, Header A. Monoclonal antibodies and therapy of human cancers. *Elsevier Sci* 2000;18(5):385-401.
5. *Biotechnology Update*. Internal Co-ordination Group for Biotechnology (ICGB) 2001;13(9).
6. Methodist Health Care System. Las Enfermedades de la sangre. Available from: URL: <http://www.Blood/Disorders-Hemophilia-Spanish/Content-Methodist/Health/CareSystemHoustonTexas.htm>.
7. Goodwin D, Meares C. Advances in pretargeting biotechnology. *Elsevier Science* 2001; 19(6): 435-450.
8. Dossier K, Shapiro C, Vermeylen J, Peerling M, Rosendaal F, et al. Coagulation in Hemophilia A and Hemophilia C. *Blood*, 1998 June 15; 91(12):4581-4592
9. Photis B. Erythropoietin and erythropoiesis. *Division of Hematology, Geneva University Hospital Haema* 1998; 1(3):126-131.
10. Lenting S, Mertens S. A case report of indolent systemic mast cell disease. Treatment of anaemia with rHuEPO. *Department of Hematology Haema* 1999; 2(4):198-202.
11. Lorenzo M, Molina F, Garcia C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997; 12(12):4248-4267.
12. Scandella D. New characteristics of anti-factor VIII inhibitor antibody epitopes and unusual immune responses to factor VIII. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(3):291-296.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

13. Eschbach J, Egrie J, Downing M, Browne J, Adamson J. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1997; 2(316): 73-78.
14. Guízar J, Gutiérrez M, Sánchez G, Kornhauser C. Dosis semanal única de eritropoyetina recombinante en niños con insuficiencia renal crónica. *Rev Invest Clín* 1997; 48(3):173-177.
15. Cortez G, García P, Romero G. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en niños en hemodiálisis. *Acta Pediatr Mex* 1997;17(5): 254-259.
16. Abelardo C, Gerardo F. Uso de eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) para evitar anemia en paciente pretérminos. *Rev Hosp Gral* 2000; 3(4):157-162.
17. Piña-Ceballos V, Morales-Villarreal J, Tamez-Vargas A. Administración de eritropoyetina recombinante humana. Experiencia en quintillizos. *Rev Mex Pediatr* 1995; 62(4):134-138.
18. Gary V, Laurie B. rHuEpo reduces anemia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2002;141(1):1-6.
19. Romero S, Guzmán J, Mora G, López M, Arroyo L. Eritropoyetina recombinante humana y la necesidad transfusional en el pretérmino de muy bajo peso al nacer. *Rev Hosp Infan Mex* 2002; 59(4): 221-228.
20. Sánchez U, Pérez A. El papel de la eritropoyetina humana recombinante en la anemia de la artritis reumatoide. Facultad de Medicina y Cirugía UABJO. Oaxaca, Oax.
21. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B. The annulment of sanguine transfusions of allogeneic for the treatment with the beta of epoetin (recombinant human erythropoietin) in patients that suffer the surgery to open heart. *Blood* 1997; 89(2): 411-418.
22. Biesma D, Marx J, Kraaijenhagen R, Franke W, Messinger D, van de Wiel A. Lower homologous blood requirement in autologous blood donors after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1997;344(8919):367-370.
23. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Gasché C, Lochs H. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1997;10(334):619-624.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

24. Diamondstone L, Aledort L, Goedert J. Factors predictive of death among HIV-uninfected persons with haemophilia and other congenital coagulation disorders. *Haemophilia* 2002;8(5):660-667.
25. Baxter, hemofil, and method are trademarks of Baxter International Inc. 2002. Factor Antihemofílico (Recombinante) rAHF. Información Prescriptiva Completa. Available from: URL: <http://www.galaxy/hemophilia.htm>.
26. Kaufman R, Dorner A, Fass DN. Von Willebrand factor elevates plasma factor VIII without induction of factor VIII messenger RNA in the liver. *Blood* 1999;93(1):193-197.
27. Kapsimalis Z, Adamtziki E, Platokouki H, Aronis S. Frequency of factor VIII inversion in severe haemophilia A children and female members of their families. *Haema* 1999;2(3):157-160.
28. Rocino J, Kreuz W, Ehrenforth M, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusions-associated infections. *Blood* 2002;100(5):1584-1589.
29. Aygoren-Pursun E, Scharrer I. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 80(2):1352-1356.
30. Kasper M, Pabinger M, Korninger A, Arnout F, Peerling G, et al. Cessation of intensive treatment with recombinant human erythropoietin is followed by secondary anaemia. *Blood* 2001;97(2):442-448.
31. Puetz J, Bouhasin J. Use of recombinant factor VIII to control bleeding in an adolescent male with severe hemophilia A, HIV thrombocytopenia, hepatitis C, and end-stage liver disease. *Am J Hosp Palliat* 2002;19(4):277-282.
32. Suiter T. First and next generation native rFVIII in the treatment of hemophilia A, what has been achieved? Aventis Behring GmbH, Marburg, Germany. Can patients be switched safely?. *Semin Thromb Hemost* 2002;(3):277-284.
33. Martine L, Yves B. The effect of recombinant human erythropoietin on platelet Counts is Strongly Modulated by the Adequacy of Iron Supply. *Blood* 1999;93(10):3286-3293.
34. Rinsch C, Regulier E, Deglon N, Dalle B, Aebischer P, et al. A gene therapy approach to regulated delivery of erythropoietin as a function of oxygen tension. *Zumbe el Gen Ther* 1997;8(16):1881-1889.
35. Recombinant human erythropoietin is effective in cancer-related anaemia, but is it cost effective?. *Drug Ther Perspect* 2001; 17(21):8-12.

36. Yilmaz E. Biotechnological production of prostaglandin. Elsevier Sci 2001;19 (5):387-397.
37. Mikaelsson M, Oswaldsoon U. Assaying the circulating factor VIII activity in hemophilia A patients teated with recombinant factor VIII products. Semin Thromb Hemost 2002; 28(3): 257-264.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO 1.

### Simbología

rHuEpo  
rAHF  
OMS  
SIDA  
I.G.  
VIH  
FDA  
IRC  
IRT  
Hb  
Hto  
AR  
FVIII

### Significado.

Eritropoyetina recombinante Humana  
Factor Recombinante anti-hemofílico FVIII.  
Organización Mundial de la Salud.  
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida.  
Ingeniería Genética.  
Virus de Inmunodeficiencia Humana.  
Food and Drugs Administration.  
Insuficiencia Renal Crónica.  
Insuficiencia Renal Terminal.  
Hemoglobina.  
Hematocrito.  
Artritis Reumatoide.  
Factor VIII.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN