

● Reportaje

Óscar Giménez

“La variabilidad en el comportamiento de los medicamentos realza el interés creciente por los tratamientos personalizados o “a la carta”»

Los medicamentos del futuro: ¿farmacia-ficción?

¿Cómo serán los medicamentos del futuro próximo? La evolución del mercado farmacéutico durante los últimos años, el avance de la tecnología, las investigaciones en marcha y otros nuevos descubrimientos ofrecen pistas para hacer un ejercicio aproximado de ciencia-ficción —o farmacia-ficción, según se mire— sobre el panorama que se abre ante nosotros.

Una de las frases que más pronuncian los expertos desde hace un tiempo es que la tendencia se dirige a tratar a las personas y no a tratar las enfermedades. Aunque los individuos de la especie humana se asemejen desde el punto de vista estrictamente genético en un 99%, enferman de forma distinta y res-



©iStock.com/GuidoVroia

ponden a los tratamientos de forma distinta. En un programa de su serie *Redes* dedicado a los fármacos del futuro, el televisivo Eduard Punset subrayaba el error que constituye tratar por igual y con los mismos medicamentos a todos los pacientes que presentan una misma enfermedad. En su opinión, una equivocación que se arrastra desde hace demasiado tiempo. En ese programa se ponía de manifiesto que la variabilidad genética determina la forma en que las personas absorben un fármaco determinado, de manera que no en todas funciona del mismo modo. Por lo tanto, cada vez se irá descartando en mayor medida ese planteamiento erróneo de usar lo mismo para todos. Cuanto más conocemos la respuesta de la genética a los medicamentos, ya sea esa respuesta positiva o negativa, más motivos tenemos para personalizar el tratamiento en cada paciente, decía Punset.

Farmacogenética

Esa variabilidad genética del individuo en la respuesta a los medicamentos constituye el estudio de la farmacogenética, un campo de la ciencia que se antoja cada vez más fundamental.

En este contexto, los genes responsables del metabolismo de los medicamentos en el hígado tiene una especial relevancia, entre ellos los genes citocromo P450 (CYP). Según el neurocientífico Ramón Cacabelos, presidente del Centro Médico EuroEspes, de A Coruña, en función de los genes de esta familia de los que un individuo sea portador, podría clasificarse como metabolizador normal, intermedio, lento o rápido. Solamente el 25% de los españoles pertenece a la categoría de metabolizadores normales. En ellos el fármaco funciona tal como indica su prospecto y los resultados son los esperados. El 75% restante presenta alguna alteración genética que, por exceso o por defecto, provoca que el fármaco no resulte tan eficaz como se desea o que cause efectos indeseados. Resolver en parte este problema pasa por un mejor conocimiento del perfil genético de cada persona que permita elegir qué fármaco es más útil para cada cual. Una de las soluciones propuestas por EuroEspes y lanzada hace un par de años es la tarjeta farmacogenética digital, que contiene información farmacogenética del individuo, además de la relación de fármacos que puede utilizar y de aquellos que debería evitar. Con esa tarjeta, el propio usuario o el médico, insertándola en cualquier ordenador, puede acceder a la información del paciente, incluyendo historia clínica, informes médicos, imágenes, pruebas diagnósticas, perfil genómico y lista de fármacos que actúan como sustratos, inhibidores e inductores de las enzimas hepáticas responsables de su metabolización y eliminación.

Terapias personalizadas

La variabilidad en el comportamiento de los medicamentos realza el interés creciente por los tratamientos personaliza-

dos o «a la carta». Así, el perfil genotípico y fenotípico de cada cual serán las claves del diagnóstico y el tratamiento individualizado, un panorama que vaticina importantes perspectivas hacia una mejor asistencia.

La oncología es el ámbito donde la personalización terapéutica más ha avanzado. Manel Esteller, director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), explicaba hace un par de años, en la presentación de un proyecto europeo sobre cáncer de pulmón, que cada vez se tiende más a administrar el fármaco más adecuado para cada paciente. «Antes se llevaba a cabo el estadiaje clínico para determinar lo avanzado que estaba cada caso –añadía–. Ahora la idea es analizar los tumores y, en función de los resultados de ese análisis, decidirse por un fármaco u otro». Por ejemplo, se sabe que en el cáncer de pulmón no microcítico los portadores de una mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se benefician de determinados fármacos, como el erlotinib o el gefitinib,



La AEMPS define como medicamentos de terapia avanzada aquellos que están basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular)»

los cuales no funcionan entre los no portadores de la mutación. «Hoy día este tipo de investigación es más factible que nunca –opinaba este científico–. En un momento de crisis económica en el que se intenta que la cobertura sanitaria llegue a toda la población, lo más importante es priorizar recursos; y la medicina personalizada es una forma de ahorrar, además de evitar toxicidades y utilizar los tratamientos más efectivos de manera individualizada para cada paciente».

En un artículo publicado en la web de Farmaindustria, el director del Departamento Técnico de esta organización, Emili Esteve, destacaba que la mayoría de las futuras terapias se basarán en la medicina personalizada, que supone un proceso integral en la I+D. «Esta aproximación prometedora –escribía– permite optimizar los tratamientos de forma individual según la tipología molecular y genética del paciente. Esta orientación se tiene en cuenta en el desarrollo de nuevos medicamentos y también es útil para recuperar otros que no hubieran resultado suficientemente exitosos, como es el caso de medicamentos que, cuando se ensayan, pueden no beneficiar a un extenso grupo de pacientes, pero pueden tener un efecto extraordinariamente positivo para un subgrupo de sujetos. Un ejemplo son de-

Entrevista

«En el futuro ya no trataremos enfermedades sino a pacientes»

Julio Martínez

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.



¿Hasta qué punto ha influido la genética en los nuevos medicamentos e influirá en los medicamentos del futuro?

Hace ya tiempo que la genética empezó a influir en los medicamentos. De hecho, ya disponemos de fármacos que son consecuencia del conocimiento de las partes del genoma que codifican ciertas proteínas, como la insulina o la hormona del crecimiento. Se ha conseguido trasladar dicho conocimiento a un cultivo de células con material genético modificado para producir tales medicamentos. Esto ya existe. ¿Qué tendremos en el futuro? Muchísimas novedades. Terapias más personalizadas y más dirigidas, de manera que no mataremos tantas moscas a cañonazos. Al final se va a descubrir qué genes codifican las proteínas que desarrollan determinados síndromes, síntomas o enfermedades. Con la evolución del conocimiento del genoma y de las dianas celulares irán apareciendo nuevos medicamentos. De hecho, ya tenemos algunos en el mercado, diseñados para actuar sobre un determinado tipo de diana presente en algunos pacientes y no en otros.

Se habla mucho de la medicina personalizada. ¿Cree que es una de las tendencias más importantes que veremos en relación con los fármacos durante los próximos años?

Sí. Tenemos ya ejemplos claros de medicamentos dirigidos a dianas moleculares e indicados para un tipo determinado de paciente. Hay fármacos que en los ensayos clínicos proporcionan una enorme diversidad de respuestas, con pacientes que no responden nada y otros que responden muy bien sin saber por qué. Hoy en día se sabe que aquellos que presentan una determinada mutación responden al fármaco y que aquellos que no la tienen no responden. Este conocimiento mejora el tratamiento porque no estamos administrando el medicamento a los pacientes en los que sabemos que no funciona. En el futuro, esta será la tendencia. Ya no vamos a tratar enfermedades sino a pacientes, cada uno con su medicación personalizada. Por lo tanto, lo que tenemos que conseguir es no matar moscas a cañonazos, sino utilizar los medicamentos para aquellos pacientes en los que se ha comprobado que son eficaces. La personalización será cada vez más importante.

¿Cree que existirá también una prevención personalizada basada en la genética de cada persona?

Creo que sí. Ya conocemos muchas cosas sobre el comportamiento de ciertos fármacos cuando hay una variabilidad genética entre diferentes pacientes. Hay personas con un elevado riesgo de desarrollar un síndrome y un bajo riesgo para desarrollar otro. Ahora se están tratando los dos juntos. Por ejemplo, en la prevención primaria de la hipercolesterolemia con estatinas se están administrando estos medicamentos a todos los pacientes porque no sabemos quiénes se beneficiarán más del tratamiento. Sin embargo, el número de pacientes a tratar para prevenir un infarto es elevadísimo, lo que significa que muchos están recibiendo esta prevención sin necesitarla, pero se administra a todos porque no sabemos con exactitud qué pacientes van a experimentar un accidente patológico en el futuro. Por lo tanto, todo lo que es prevención se podrá ir personalizando más.

¿Cómo cree que serán las vacunas del futuro?

Gracias al mejor conocimiento del sistema inmunitario y la aplicación de la genómica y la proteómica, pienso que uno de los principales aspectos será la aplicación en la clínica de vacunas terapéuticas. Este tipo de vacunas estarán diseñadas no sólo para el tratamiento de enfermedades infecciosas –tenemos un ejemplo en la búsqueda de una vacuna terapéutica para la infección por el VIH en espera de resultados más prometedores– sino también para otras patologías de elevada morbilidad, como el Alzheimer, la artritis y diferentes tipos de neoplasias.

Asimismo, son de esperar vacunas más eficaces para prevenir enfermedades infecciosas de elevada prevalencia, como es el caso de la tuberculosis o la gripe, así como una capacidad de desarrollo mucho más acelerado de vacunas frente a otras enfermedades de elevado impacto, cuyo ejemplo más cercano se encuentra en el caso de todos conocido del virus Ébola.



Vídeo de la entrevista

terminados tipos de cánceres, en los que se sobreexpresa una determinada proteína. Para estos pacientes los datos de supervivencia son significativamente mejores y muy relevantes clínicamente». En este contexto, el desarrollo de biomarcadores, que permiten discriminar entre sujetos, es determinante no sólo para identificar adecuadamente los pacientes, minimizar las reacciones adversas o adaptar sus dosificaciones, sino también para ser más eficiente en el uso de los nuevos medicamentos.

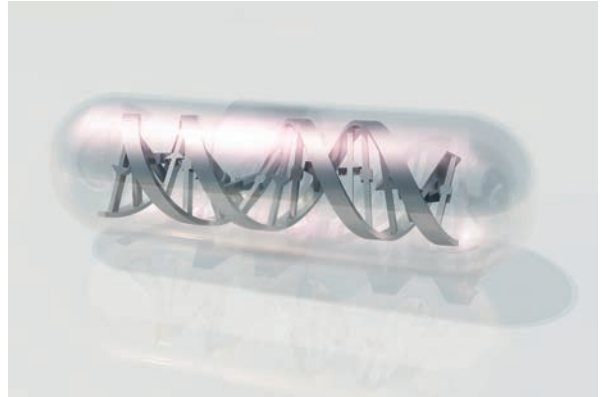
En relación con todo esto tenemos una noticia aparecida en la prensa recientemente, un avance liderado por investigadores del Centro de Supercomputación de Barcelona que se ha publicado en la revista *Nature Biotechnology*. La idea es posibilitar tratamientos más personalizados del cáncer y hacerlo de una manera más automatizada, todo ello basado en SMUFIN, un método computacional capaz de detectar alteraciones genéticas relacionadas con la aparición de tumores. El método compara el genoma de las células sanas del individuo con el de sus células tumorales, lo que permite identificar mutaciones en un tumor determinado, responsables de la aparición de la enfermedad. A su vez, con ese conocimiento se podría determinar el tratamiento más adecuado para un tipo de cáncer concreto en un individuo concreto.

Medicamentos biológicos

Emili Esteve también subrayaba que aproximadamente la mitad de los fármacos que se están investigando en la actualidad son biológicos. Existe toda una nueva hornada de estos medicamentos, aunque se trata de un concepto muy amplio que en ocasiones no se utiliza adecuadamente. De hecho, fármacos biológicos los hay desde hace décadas, puesto que lo son los derivados sanguíneos, las hormonas, los interferones o las vacunas. Lo que conocemos como «nuevos medicamentos biológicos» constituye toda una nueva generación de productos cuya aparición ha sido posible gracias al desarrollo de la biotecnología y que emplean para su fabricación procesos con tecnología de ADN recombinante.

Se pueden encuadrar en tres grupos. El primero está formado por productos que son proteínas prácticamente idénticas a las que produce nuestro organismo, como es el caso de la eritropoyetina o la hormona de crecimiento. El segundo, por los anticuerpos monoclonales, anticuerpos similares a los que produce nuestro sistema inmunitario para combatir infecciones, aunque diseñados para actuar de forma específica en dianas determinadas. Y finalmente, las proteínas de fusión, basadas habitualmente en receptores naturales de nuestro organismo, como el del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se utilizan para tratar diversas formas de cáncer.

Actualmente hay anticuerpos monoclonales para tratar diversas enfermedades que van desde las neoplasias a la osteoporosis, pasando por la artritis reumatoide, la enfer-



©Stock.com/Bestdesings

medad de Crohn o la prevención del rechazo en trasplantes de órganos.

Terapia avanzada

Encontrados en el grupo de los biológicos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) define como medicamentos de terapia avanzada aquellos que están basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Para la Agencia, «constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces».

La Unión Europea creó un Comité de Terapias Avanzadas que ya ha evaluado algunos productos de terapia génica y algunos de terapia celular. De momento son pocos los que se han presentado a este comité, pero ya hay algunos aprobados.

En el campo de la terapia génica se empezará pronto a recoger algunos frutos. Julio Martínez, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Vall d'Hebron, de Barcelona, comenta que «hace muchos años que se investiga en terapia génica. Se ha realizado algún ensayo clínico, pero todavía no tenemos ningún medicamento de este tipo en el mercado. Probablemente el próximo año se comercialice el primer producto de terapia génica y paulatinamente serán más los que estarán disponibles. Todos tenemos la esperanza de que estos medicamentos curen la enfermedad para la que han sido diseñados y no sólo la cronifiquen o la controlen».

En noviembre de 2012 la Comisión Europea aprobó el uso del primer fármaco comercial de terapia génica, el alipogene tiparovec, diseñado para curar una enfermedad rara, la deficiencia de la lipoproteína lipasa, mediante la infección del paciente con un virus que inserta en el organismo la versión correcta del gen, sustituyendo la versión alterada causante de la enfermedad. Se espera que se comercialice a finales de este año o principios del siguiente, aunque se trata de una enfermedad que afecta solamente a unos 200 pacientes en toda Europa.

También la interferencia del ARN representa un campo prometedor, puesto que puede utilizarse para silenciar ge-

Investigación clínica

Hay expertos que auguran importantes cambios en la forma de hacer investigación clínica. El informe *Pharma 2020: I+D virtual*, elaborado por PricewaterhouseCoopers y presentado hace ya unos cuantos años, vaticinaba que los conocimientos sobre la biología humana y las enfermedades habrán avanzado tanto que se podrán crear «personas virtuales», es decir, programas informáticos que permitan simular cómo se genera y evoluciona una enfermedad y qué ocurre cuando se administra un tratamiento. Según dicho documento, la acción de los fármacos se analizará en una representación digital del cuerpo humano que podrá ajustarse para reflejar las variaciones genéticas más comunes y los principales rasgos de la enfermedad de que se trate. De este modo, se podrá comprobar si el fármaco estudiado produce efectos secundarios, se realizará un análisis predictivo para determinar cómo se absorbe esa molécula, de qué forma se metaboliza y la manera en que es expulsada por el organismo, así como las posibles complicaciones adversas a largo plazo y la dosis óptima.

Al respecto, Julio Martínez opina que, efectivamente, la investigación preclínica y clínica computacional experimentará grandes cambios. «Ya hace años que se utiliza la aplicación de metodologías computacionales en el ámbito del diseño y desarrollo de nuevos fármacos. Para la investigación clínica ha ocurrido exactamente lo mismo», explica.

«Actualmente estas tecnologías se utilizan ampliamente en el desarrollo de nuevos fármacos –continúa–, desde la modelación estructural de un objetivo o receptor farmacológico hasta la predicción de afinidad de la unión a los ligandos, incluidos los asociados a los procesos metabólicos a los que se someterá la nueva molécula. La tecnología actual presenta sus limitaciones, ya que las representaciones virtuales de los fenómenos biológicos complejos son aproximadas. Es de esperar que con la velocidad con la que mejora la tecnología computacional y la introducción de un mayor número de datos, gracias a plataformas que permitan comparar información de este tipo entre los investigadores, genere modelos más robustos. Estos modelos permitirán representaciones más completas de la farmacología que presentará el principio activo en el organismo, acelerando su desarrollo en las distintas fases de investigación, con una mayor capacidad predictiva del impacto que producirá en la población de pacientes para la cual va destinado».



nes específicos y bloquear así la producción de proteínas asociadas a enfermedades. Es una línea de investigación de gran interés que está dando sus primeros pasos, entre ellos fármacos en diferentes fases de desarrollo clínico para la polineuropatía amiloidea familiar, hemofilia o la hepatitis B.

Nanotecnología

La manipulación de la materia a escala atómica o molecular tendrá importantes aplicaciones en el campo del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades humanas. Hace pocos días la compañía Google anunció estar trabajando en una nanotecnología que podría permitir detectar diversas enfermedades de forma mucho más temprana, entre ellas cánceres y signos del riesgo de infarto o de ictus. La idea es introducir en el torrente sanguíneo nanopartículas que se administran por vía oral y que monitorizan la sangre del individuo en busca de biomarcadores diversos. Sus lecturas se recogen en un sensor que la persona lleva en la muñeca. Esas nanopartículas pueden identificar y adherirse a una célula tumoral, medir sustancias químicas en sangre o detectar una placa de ateroma a punto de desprenderse de la pared arterial y capaz de provocar una

trombosis. Es casi ciencia-ficción y probablemente tardará años en llegar a la clínica. No obstante, es algo que ya se está investigando.

Julio Martínez explica que, dentro de este concepto de nanotecnología, también «se incluye la posibilidad de vehicular fármacos en partículas cuyo tamaño es muy inferior a las células de los mamíferos. Así, con estas tecnologías es de esperar múltiples ventajas tanto en el diagnóstico como en la terapéutica. La alta especificidad sobre los tejidos u órganos a tratar, con una baja toxicidad –objetivos comunes buscados desde los principios de la terapia farmacológica– se están viendo cristalizados de forma muy prometedora con la nanotecnología. En este aspecto, posiblemente veremos en un futuro muy próximo grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer».

«Actualmente, como todos sabemos, ya se están utilizando fármacos muy específicos, pero con el desarrollo de nanopartículas y bionanocápsulas transportadoras se aumentará aún más esta especificidad –añade–. Se están desarrollando bionanocápsulas y nanorrobots que pueden marcar las células malignas para que otros fármacos actúen específicamente en ellas o actuando directamente por

“La manipulación de la materia a escala atómica o molecular tendrá importantes aplicaciones en el campo del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades humanas»

el transporte y liberación selectiva del fármaco en la célula diana. Posiblemente, con la introducción en la clínica de estas tecnologías ya no hablaremos de actuar sobre un “tejido diana” sino en la “célula diana”. De esta forma, se puede deducir que su aplicabilidad no será sólo en el cáncer sino también en patologías autoinmunes, infecciosas, medicina regenerativa y otros ámbitos». Para Martínez, todo esto supone uno de los cambios científicos y terapéuticos más significativos de nuestra era.

Gadgets aplicados a la terapéutica

Además de fármacos, veremos crecer la disponibilidad y el uso de dispositivos tecnológicos innovadores dirigidos a mejorar nuestra salud. Los «gadgets saludables» tendrán un papel esencial a la hora de medir y almacenar información sobre biomarcadores que el médico usará para establecer un tratamiento personalizado y para hacer el seguimiento del paciente.

El jefe del Servicio de Farmacia de Vall d’Hebron considera que son dispositivos y aplicativos muy prometedores. «En aspectos del cuidado de la salud están ya muy introducidos –declara–, como las apps de actividad física, ritmo cardiaco, registro de niveles de glucosa, etc. En el aspecto de monitorización del tratamiento, las apps que ayudan a la adherencia que se instalan en dispositivos móviles están ya muy desarrolladas y seguramente irán asociadas a tratamientos y poblaciones de pacientes concretos como parte de la prescripción del medicamento. En este aspecto, los farmacéuticos tenemos un pa-

pel importante como colaboradores en el diseño de estos aplicativos».

Todo lo expuesto nos permite hacernos una idea más o menos aproximada de lo que nos depara el futuro en relación con los medicamentos y el tratamiento de nuestras enfermedades. Son pinceladas sueltas de un gran cuadro con muchas zonas aún en blanco, un futuro en el que la medicina personalizada, las terapias avanzadas, los medicamentos biológicos o la nanotecnología van a tener un innegable protagonismo. Para Emili Esteve, «resulta significativo como esperanzador que la industria farmacéutica siga invirtiendo en centenares de proyectos para el desarrollo de nuevos medicamentos. Cuando sean autorizados supondrán relevantes avances en terapéutica, cuestión que no podemos ignorar a la hora de su financiación si queremos seguir mejorando la salud». ●

ODAMIDA



Laboratorio Químico Biológico Pelayo