

Nuevas terapias en oncología: revisión descriptiva

PUNTOS CLAVE

- La inmunoterapia en oncología se basa en estimular las defensas del propio paciente en la lucha contra su tumor, e incluye todos los productos de origen biológico: inmunoterapias no específicas, virus oncolíticos, vacunas contra el cáncer, células CAR-T y anticuerpos monoclonales. Las moléculas pequeñas no se consideran inmunoterapia porque son fármacos sintéticos.
- La terapia CAR-T consiste en reprogramar genéticamente a los linfocitos T del paciente y es una alternativa eficaz en ciertas neoplasias hematológicas.
- En muchas ocasiones las indicaciones de los nuevos fármacos no abarcan sólo la localización anatómica, sino que están dirigidas a tumores que se han producido por mutaciones genéticas.
- Existen dos tipos de terapias dirigidas contra el cáncer: anticuerpos monoclonales (biológicas) y moléculas pequeñas (sintéticas), pero ambas están dirigidas a dianas específicas, a diferencia de la quimioterapia convencional.
- Los anticuerpos monoclonales, por su gran tamaño, sólo actúan en el exterior de la célula; se administran de forma parenteral y se identifican por el sufijo -mab.
- Las moléculas pequeñas, por su pequeño tamaño también pueden actuar en el interior celular y muchas de ellas están disponibles de forma oral. La mayoría suelen incluir el sufijo -ib, aunque existen otras denominaciones con diferentes sufijos (-stat, -oclast, etc.).

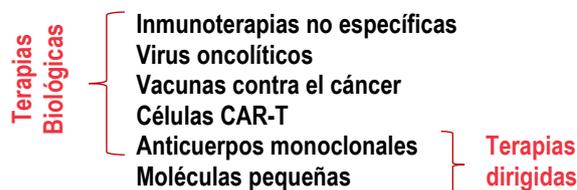


INTRODUCCIÓN

En oncología, las bases del tratamiento han sido durante años cirugía, quimioterapia y radioterapia. En los últimos años se ha observado una gran evolución de las terapias avanzadas, especialmente destinadas a oncología y enfermedades de carácter autoinmune (1). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) define los tratamientos de terapia avanzada como medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) y/o tejidos (bioingeniería o ingeniería tisular). El origen de los genes, células o tejidos puede ser: autólogo (mismo donante y receptor), alogénico (donante y receptor son personas diferentes) o xenogénico (donante y receptor son de diferente especie) (1,2).

En el tratamiento del cáncer, la inmunoterapia ha supuesto una gran revolución al conseguir reactivar y estimular las defensas del propio paciente en la lucha contra su tumor (2). El término inmunoterapia se utiliza como sinónimo de terapia biológica porque la mayoría son productos biológicos. Las moléculas pequeñas que son sintéticas, no son de origen biológico por lo que no se consideran inmunoterapia (3,4).

Hay muchas posibles maneras de **clasificar** las nuevas terapias en oncología, pero básicamente podrían diferenciarse (ver tabla 1) (3,4):



SUMARIO

- Introducción.
- Inmunoterapia.
- Inmunoterapias inespecíficas.
- Terapia con virus oncolíticos.
- Vacunas contra el cáncer.
- Terapia con células CAR-T.
- Terapias dirigidas.
 - Genética y cáncer.
 - Dianas terapéuticas.
- Anticuerpos monoclonales.
- Moléculas pequeñas.
 - Terapias agnósticas del tumor.
- Bibliografía.

Tipos de nuevas terapias en Oncología

		Tipo	Subtipo	Sufijo	Ejemplo	
Moléculas biológicas	1. Inmunoterapias no específicas (interferones, interleuquinas)					
	2. Virus oncolíticos				-----	Talimogén laherparepvec
	3. Vacunas				-leucel	Sipuleucel-T
	4. Células CAR-T				-leucel	Tisagenlecleucel
	Moléculas biológicas	5. Anticuerpos Monoclonales	murino		-omab	Tositumomab
quimérico			-ximab	Rituximab		
humanizado			-zumab	Trastuzumab		
completamente humano			-umab	Nivolumab		
Moléculas sintéticas	TERAPIAS DIRIGIDAS	6. Moléculas Pequeñas	a) Inhibidores de quinasas			
			• Tirosina quinasas (TK)		-tinib	Imatinib
			• Proteína quinasa C (PCK)		-taurina	Midostaurina
			• Fosfoinositol 3-quinasa (PI3K)		-lisib	Idelalisib
			• mTor		-limús	Everolimús
			• Quinasas dependientes de ciclinas (CDK)		-ciclib	Palbociclib
			b) Inhibidores de Poli ADP-ribosa polimerasa (PARP)		-parib	Olaparib
			c) Inhibidores de proteosoma		-zomib	Bortezomib
			d) Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)		-stat	Vorinostat
			e) Inhibidores de antiapoptosis		-toclax	Venetoclax
			f) Inhibidores de <i>smoothened</i>		-degib	Sonidegib

Tabla 1.

INMUNOTERAPIA

La base del sistema inmune son los leucocitos, que constituyen la serie blanca de las células sanguíneas, distinguiéndose: granulocitos y linfocitos; y, de estos últimos se distinguen 3 tipos: linfocitos B, linfocitos T y linfocitos citolíticos o NK (*natural killers*) (ver figura 1). Los linfocitos pertenecen al sistema inmunológico adaptativo, que tiene memoria específica, siendo los linfocitos B los responsables de la inmunidad humoral produciendo inmunoglobulinas (anticuerpos) que reconocen sustancias extrañas (antígenos) y se unen a ellas; mientras que los linfocitos T representan la inmunidad celular y son los encargados de reconocer, recordar y responder, destruyendo las

sustancias extrañas. Los linfocitos T no pueden identificar un patógeno de manera autónoma, por lo que dependen de la ayuda de las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células B, dendríticas y monocitos) que son las que reconocen los antígenos y los presentan para que se inicie la activación de las células T (5).

Durante su desarrollo, los linfocitos adquieren en su superficie un conjunto de receptores inmunitarios específicos de antígenos (BCR para los linfocitos B; y TCR para los linfocitos T) que van apareciendo de modo secuencial según progresa la maduración y luego la diferenciación, y se denominan por las siglas CD, abreviatura de cúmulo de diferenciación (6).

Tipos de células sanguíneas de origen medular

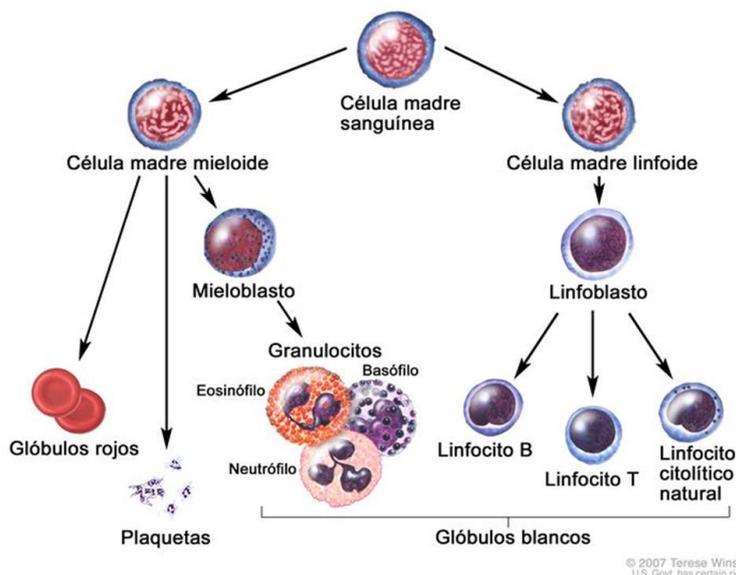


Figura 1. Tomada de [NIH \(EEUU\)](#)

La **inmunoterapia** es un tratamiento que estimula las defensas naturales del cuerpo para combatir la enfermedad e incluye todas las terapias biológicas utilizadas en oncología. Emplea sustancias producidas por el cuerpo, o fabricadas en un laboratorio, para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario, pudiendo actuar (1):

- Deteniendo o retrasando el crecimiento de las células patógenas.
- Impidiendo que la enfermedad se disemine a otras partes del cuerpo.
- Ayudando al sistema inmunitario para optimizar la destrucción de células patógenas.

INMUNOTERAPIAS INESPECÍFICAS

Son las que llevan más tiempo empleándose en clínica, usualmente en ciertas infecciones virales o en cáncer. En oncología, se suelen administrar a la vez o después de los tratamientos convencionales (quimioterapia o radioterapia). Las que se usan con más frecuencia son: interferones (especialmente el interferón alfa-2a) e interleuquinas (interleuquina-2 o aldesleuquina) (3).

TERAPIA CON VIRUS ONCOLÍTICOS

Este tipo de terapia emplea virus genéticamente modificados que se inyectan en el tumor. Los virus ingresan en las células tumorales, se reproducen y provocan que las células exploten y mueran liberando antígenos; lo que ocasiona que el sistema inmunitario del paciente se dirija a todas las células tumorales con los mismos antígenos. Los virus no ingresan en las células sanas. En 2015 se aprobó la primera terapia con virus oncolíticos para el tratamiento de melanomas, con el virus denominado [talimogén laherparepvec](#) o T-VEC, que es una versión genéticamente modificada del virus del herpes simple (3).

VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

Las vacunas exponen al sistema inmunitario a un antígeno, para que lo reconozca y lo destruya. Existen dos tipos de vacunas contra el cáncer: para prevención (papilomavirus humano) y para tratamiento (3).

En 2010 se aprobó en EE.UU. la primera vacuna contra el cáncer denominada **Sipuleucel-T** y cuya autorización revocó la EMA. Es una terapia celular indicada como tratamiento para combatir el cáncer de próstata avanzado que no responde a la terapia hormonal pero que cursa con pocos o ningún síntoma. Esta vacuna autóloga refuerza el sistema inmunitario para ayudarlo a atacar a las células tumorales de la próstata. Para producirla se extraen los glóbulos blancos (concretamente las células presentadoras de antígeno) del paciente mediante leucoforesis, y se envían al laboratorio donde se mezclan con una proteína de las células tumorales de la próstata, llamada fosfatasa ácida prostática (PAP). Estas células modificadas se vuelven a inyectar en el paciente mediante infusión intravenosa, de manera que el paciente reciba 3 dosis de células. Al igual que la terapia hormonal y la quimioterapia, esta vacuna no ha demostrado curar el cáncer de próstata, pero aumenta la supervivencia de los pacientes con cierto tipo de cáncer de próstata avanzado que no ha respondido a terapias previas (7). No obstante, ha suscitado escaso interés en clínica porque induce unas tasas de supervivencia global de 4,1-4,5 meses y se están diseñando ensayos destinados a combinarla con otros tratamientos farmacológicos (8). El nombre de este medicamento contiene el sufijo **-leucel** porque es una inmunoterapia celular autóloga, pero no es génica porque no conlleva manipulación genética.

Aunque existen numerosos ensayos clínicos para generar vacunas destinadas a tratar diversos tipos de cáncer (vejiga, cerebral, mama, riñón, etc.), su obtención es muy difícil ya que las células tumorales se desarrollan a partir de las células sanas del paciente, por lo que el organismo las ignora y no las destruye; y, porque el sistema inmunitario está debilitado por la propia enfermedad. Además, en cánceres grandes o avanzados, sería difícil utilizar una sola vacuna (3). Sin embargo, existe un interés creciente en el desarrollo de vacunas personalizadas dirigidas a las alteraciones genéticas del cáncer (9).

TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T

La terapia CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T) es una nueva estrategia de inmunoterapia que combina la terapia celular y la terapia génica. Es una terapia celular adoptiva que se investiga también para su uso en neoplasias hematológicas y en tumores sólidos (2).

Los tratamientos habituales de muchos procesos neoplásicos hematológicos incluyen la quimioterapia y los trasplantes de células madre de la sangre (trasplante de progenitores hematopoyéticos), pero a veces no son eficaces. En 2010 se publicaron los primeros resultados de la terapia CAR-T, que comenzó como un tratamiento experimental de la leucemia linfoblástica aguda, uno de los tipos más agresivos de leucemia, más frecuente en niños y que progresa rápidamente cuando no es tratada. Se caracteriza por la presencia de innumerables linfoblastos (glóbulos blancos inmaduros) en médula ósea y sangre periférica, que terminan por invadir los ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central y otros órganos, y su acumulación se acompaña de inhibición de la hematopoyesis fisiológica (6,10).

Las células tumorales expresan receptores en sus membranas -denominados CD- y en cada subtipo de la enfermedad estos receptores son distintos. Así, por ejemplo, los receptores de las células de una leucemia linfoblástica aguda o del linfoma no Hodgkin de células B grandes se denominan CD19, por lo que el tratamiento se denomina CAR-T anti-CD19, ya que la proteína buscada es la CD19 de los linfocitos B, y la estrategia es reprogramar genéticamente a los linfocitos T del paciente para que destruyan a los linfocitos B (2,6,10).

El procedimiento consiste en extraer células T del paciente, o de un donante, e infectarlas con un virus que inserta material genético en la célula T, capacitándola para sintetizar un anticuerpo específico

contra un antígeno que se exprese sobre la superficie de la célula tumoral. Es decir, la nueva célula T modificada tiene unos "identificadores" específicos (receptores de antígeno quimérico: CAR) para la detección y destrucción de las células cancerígenas. Posteriormente, las células T reprogramadas se trasfunden al paciente, de modo que cada célula reprogramada comienza a multiplicarse hasta producir un clon de 10^4 células diseñadas específicamente para contrarrestar las células tumorales que expresan sobre su superficie la proteína (marcador), que se comporta como un antígeno (ver figura 2) (2,6). Su preparación y administración precisa de unas instalaciones con controles estrictos, por lo que sólo puede realizarse en determinados hospitales y con autorización de la AEMPS si el proceso de fabricación es académico o "in house" (2,10,11).

Los resultados alentadores de más de 400 ensayos clínicos activos han llevado a la EMA y la FDA a aprobar la comercialización de los dos primeros medicamentos CART-T anti-CD19 de fabricación industrial (2,11):

- [Tisagenlecleucel](#). Indicado en leucemia linfoblástica aguda de células B en niños y jóvenes hasta 25 años de edad; y en linfoma B difuso de células grandes en adultos, un linfoma no hodgkiniano bastante agresivo. Ambas indicaciones se apoyan en los estudios ELIANA Y JULIET, respectivamente.
- [Axicabtagén ciloleucel](#). Indicado para el tratamiento de linfoma B difuso de células grandes y linfoma B primario mediastínico de células grandes en adultos, basándose en los resultados del ensayo ZUMA-1.

Ambos medicamentos se preparan *ex vivo* con células T autólogas y están indicados como alternativa en casos recidivantes o refractarios a otros tratamientos previos (11).

Terapia de células T con CAR

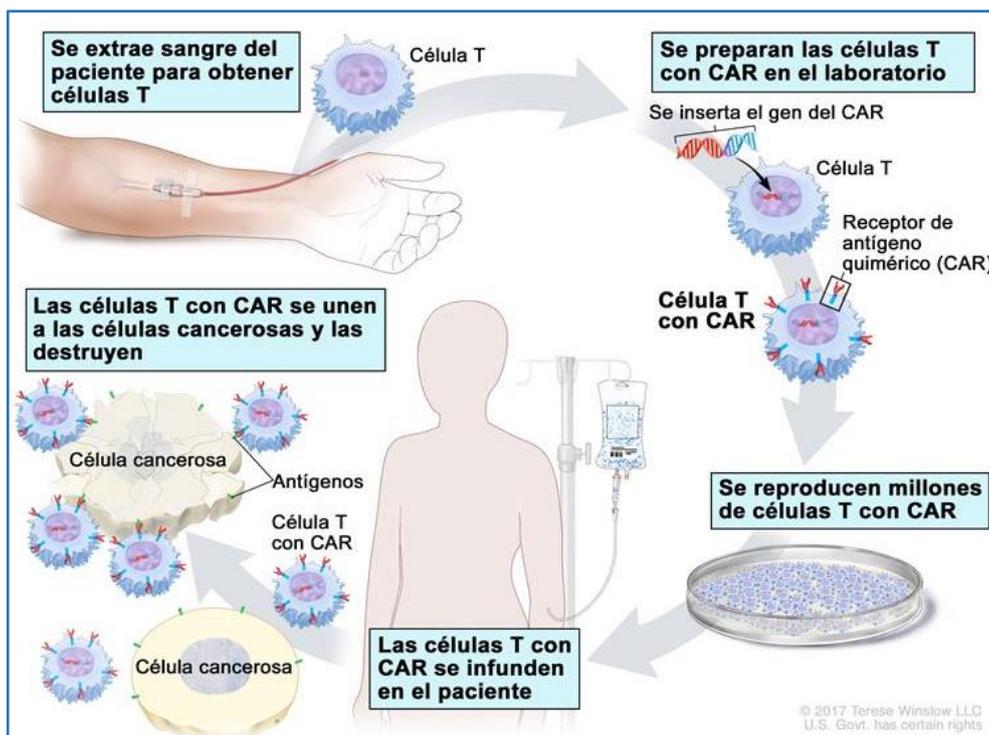


Figura 2. Tomada de [NIH \(EEUU\)](#)

El tratamiento con CAR-T conlleva efectos adversos importantes, pero que se pueden controlar en la mayoría de los casos (6). El principal es el síndrome de liberación de citoquinas ya que, al detectar el antígeno frente al que van dirigidos, las células CAR-T se activan y expanden para atacar el tumor. La expansión produce la liberación de múltiples citoquinas al torrente sanguíneo, lo cual supone un aluvión de moléculas inflamatorias, que se puede traducir en un cuadro muy variado, siendo los síntomas principales: fiebre, algias, hipotensión y alteración de la función respiratoria; pero puede inducir incluso fallo multiorgánico, aunque se dispone de fármacos para controlar este efecto secundario. También es importante la toxicidad neurológica, que es muy variada y puede ir desde cefalea hasta edema cerebral (2,6).

Se está investigando el uso de CAR-T en otras neoplasias hematológicas, ya que se sabe que los CD30 son los receptores de superficie sobre los que podría actuarse en linfoma de Hodgkin o en algunos tipos de linfomas no Hodgkin de tipo T; y el uso en mieloma múltiple, mediante los receptores CD38. También se está estudiando la eficacia de los CAR-T en tumores sólidos (cerebrales, renales o colorrectales, entre otros) (2,10).

TERAPIAS DIRIGIDAS

En oncología, se suelen denominar **terapias dirigidas** a los anticuerpos monoclonales y las moléculas pequeñas, ya que ambos grupos de fármacos van dirigidos hacia dianas concretas (4). El desarrollo de los anticuerpos monoclonales ha permitido actuar sobre dianas extracelulares de las células tumorales y, en las últimas décadas, la aparición de las moléculas pequeñas ha hecho posible acceder a dianas intracelulares que pueden frenar la progresión de cánceres debidos a mutaciones genéticas.

Las terapias dirigidas son tratamientos contra el cáncer que utilizan fármacos pero, a diferencia de la quimioterapia convencional, actúan de manera selectiva sobre los genes específicos del cáncer, las proteínas o el entorno del tejido que contribuyen a su crecimiento y supervivencia (4,12).

La quimioterapia convencional actúa sobre todas aquellas células que se reproducen rápidamente, tanto las células tumorales como sanas de crecimiento rápido (médula ósea y epitelio intestinal, entre otras) desencadenando efectos secundarios como la bajada de defensas, caída del cabello, diarreas o llagas en la boca. Por el contrario, los tratamientos dirigidos actúan más selectivamente sobre las células tumorales con una característica determinada, lo cual les confiere un perfil de efectos secundarios más tolerable (12). No obstante, habitualmente se asocian a problemas en piel, cabello, uñas y ojos y, ocasionalmente, pueden causar efectos adversos graves (4).

Sin embargo, estos fármacos se enfrentan a dos problemas básicos (12):

- Se conocen pocos procesos o moléculas que sean exclusivas o muy características de las células tumorales, lo que dificulta la aparición de nuevos fármacos selectivos, y hace que las células tumorales sean dianas poco adecuadas de los nuevos tratamientos, ya que la mayor parte de los procesos celulares son comunes al resto de células del organismo.

- Las células tumorales disponen de ciertos recursos que les confieren ventajas respecto a las células sanas. Así, aunque se bloquee un determinado mecanismo de crecimiento tumoral, la célula tumoral encuentra una vía alternativa para crecer independientemente del mecanismo bloqueado, por lo que hay que localizar tratamientos eficaces que impidan que el tumor encuentre otras alternativas de crecimiento.

Se han ensayado multitud de posibles dianas de nuevos tratamientos dirigidos, pero preferentemente se centran en dos aspectos: crecimiento y duplicación celular; y, proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (neangiogénesis).

- **Crecimiento y duplicación celular.** Habitualmente, las células se reproducen para sustituir a las células viejas, pero también reaccionan a los estímulos exteriores induciendo una multiplicación más rápida. Por ejemplo, cuando se hace una herida en la piel, se produce la liberación de sustancias (factores de crecimiento) que estimulan los receptores en la superficie de la membrana celular. Estos receptores son selectivos, reaccionan ante la presencia de factores de crecimiento concretos, de modo que a cada sustancia que se une a su receptor específico, se le denomina ligando. Existen muchos tipos de receptores que están enclavados en la membrana celular. Tienen una zona (llamada dominio) en la parte exterior de la célula y la base en la parte interior de la célula (ver figura 3) (12).

Cuando el dominio extracelular del receptor de membrana se une a su ligando, se produce un cambio químico en el dominio intracelular del receptor (base), desencadenando una sucesión de activaciones en las diversas moléculas del interior de la célula, que se denomina cascada de señalización, con la finalidad de que el estímulo llegue al núcleo celular, donde está el ADN, y se active la maquinaria para que la célula se reproduzca. Por diversas razones (existencia de un número excesivo de receptores, receptores inadecuadamente activados o activación de la cascada de señalización independientemente de la llegada del ligando) este proceso de crecimiento celular está alterado en las células tumorales, de modo que la señal de crecimiento mantiene a las células reproduciéndose continuamente, induciendo la formación de tumores. Si se consigue bloquear estos mecanismos, se impedirá el crecimiento del tumor. Así, los anticuerpos monoclonales se unen a los receptores de membrana, bloqueándolos; y, algunas de las pequeñas moléculas inactivan el dominio intracelular del receptor (12).

- **Neangiogénesis.** Los nutrientes llegan a los tejidos a través del torrente sanguíneo, de modo que un tumor es un tejido "nuevo" que debe procurarse nuevos vasos sanguíneos para crecer y el proceso se denomina neangiogénesis. Para ello, el tumor libera sustancias proangiogénicas, siendo la más estudiada el factor de crecimiento endotelial o VEGF, por sus siglas en inglés, que es una proteína que actúa como ligando de su receptor específico (VEGFR), y que al unirse desencadena eventos moleculares que inducen la proliferación y diferenciación de las células que generarán nuevos vasos (12). Los fármacos que inhiben este proceso se denominan antiangiogénicos, como el bevacizumab, anticuerpo monoclonal indicado en cáncer colorrectal o el sunitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, utilizado en cáncer renal (12).

Con anterioridad se han utilizado en oncología algunas terapias que podrían considerarse los primeros tratamientos dirigidos, como los antihormonales, en los que las dianas a bloquear son las hormonas sexuales (testosterona en hombres y estrógenos/progestágenos en mujeres) que son factores de crecimiento importantes, por lo que su bloqueo (con antiandrógenos, tamoxifeno o inhibidores de la

aromatasa) ha permitido el tratamiento de cáncer de próstata y de mama hasta la llegada de las nuevas terapias. En la actualidad, los dos tipos de terapias dirigidas suelen utilizarse junto a la quimioterapia y otros tratamientos (ver las diferencias entre ambos en la tabla 2 (4).

Transmisión de la señal de crecimiento y duplicación celular

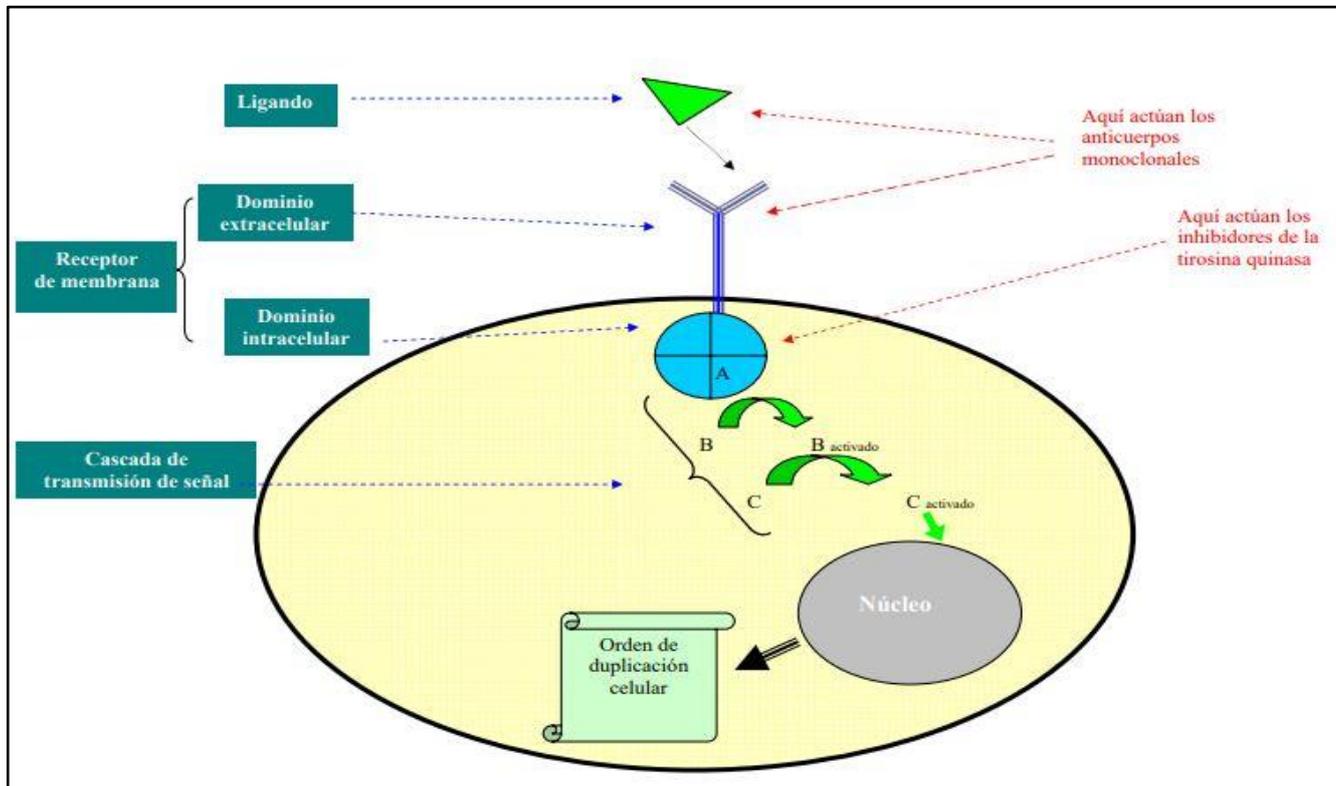


Figura 3. Tomada de (12)

Diferencias entre anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas

Característica	Anticuerpos monoclonales	Moléculas pequeñas
Tamaño y estructura	Moléculas complejas más grandes con estructura afectada por el proceso de fabricación	Molécula individual con estructura química exacta
Clase química	Proteína / Péptido	Usualmente inorgánico
Producción	Cultivo de células	Síntesis química
Genérico	Biosimilar	Copia idéntica
Síto de acción	Receptores de membrana extracelular	Intracelular
Especificidad	Específico	Generalmente inespecífico
Estabilidad	Sensible a las condiciones externas (p. ej.: calor, contaminación microbiana)	Generalmente estable
Vía de administración	Subcutánea o Intravenosa	Varias, incluida la vía oral
Vida media	Más larga	Más corta
Inmunogenicidad	Mayor potencial inmunogénico	Generalmente no inmunogénico
Interacciones con medicamentos	Menos común	Más común

Tabla 2. Tomada de: *Sorting through the confusion of biologic drug names*. [Medscape Pharmacists 2016](#).

Genética y cáncer

Actualmente, las indicaciones de los antineoplásicos son muy específicas. No sólo se cita el tipo de cáncer según el órgano afectado, sino también para qué mutaciones genéticas está expresamente indicado. Además, en muchos casos, la diana determina el tipo de cáncer sobre el que son activos algunos subgrupos de fármacos, por lo que parece conveniente revisar las implicaciones que tiene la genética sobre algunos cánceres.

En los tejidos del cuerpo existen distintos tipos de células (sanguíneas, cutáneas, cerebrales, etc.) con funciones específicas (4). En el núcleo celular, el ADN se encuentra almacenado en 46 cromosomas. El gen es un segmento de ADN que codifica para una proteína, es decir, contiene la información para la producción de una proteína que llevará a cabo una función específica en la célula, en el organismo; aunque también hay genes reguladores (ver figura 4) (13).

El proceso de división celular depende de una secuencia muy controlada de eventos, los cuales dependen de niveles adecuados de transcripción y traducción de determinados genes, que indican a las células cómo producir las proteínas que mantienen su normal funcionamiento. El cáncer se origina cuando se produce un cambio (**mutación**) en determinados genes de las células sanas. Este cambio puede impedir la formación de una proteína o crear una proteína anómala, lo cual provoca que las células se dividan de forma anormal o vivan demasiado tiempo. Cuando esto sucede, las células crecen sin control y forman un tumor (4,13,14).

En oncología genética se usa con frecuencia los términos **amplificación y sobreexpresión**, habitualmente como sinónimos. La amplificación génica es un aumento en el número de copias de un fragmento de ADN concreto. Como consecuencia de la amplificación, genes que normalmente están presentes solamente dos copias por célula, pasan a estar presentes en docenas o cientos de copias. Si un oncogén está incluido en la región amplificada, la sobreexpresión que resulta de ese gen (en forma de proteínas u otras sustancias) puede provocar un crecimiento descontrolado, lo que explica la alta frecuencia de los procesos de amplificación génica en tumores (15). Como cada gen codifica principalmente la formación de una proteína, ambos suelen compartir nomenclatura (p. ej.: gen p53 y proteína p53).

Existen dos tipos de mutaciones genéticas: adquiridas, que son la causa más frecuente de cáncer y sus factores desencadenantes son muy variados (tabaco, rayos UV, virus, edad); y, hereditarias, que representan el 5-20% de todos los tipos de cáncer (13).

De los aproximadamente 30.000 genes que se cree que existen en el genoma humano, hay un pequeño subconjunto que parece ser particularmente importante en la prevención, desarrollo y progresión del cáncer. Se ha visto que estos genes tienen un mal funcionamiento o son afuncionales en muchos tipos de cáncer (14).

Los genes identificados hasta ahora se han clasificado, dependiendo de sus funciones celulares en: protooncogenes y oncogenes, que estimulan la división y viabilidad celular; y, supresores de tumor, que previenen la división celular (13,14).

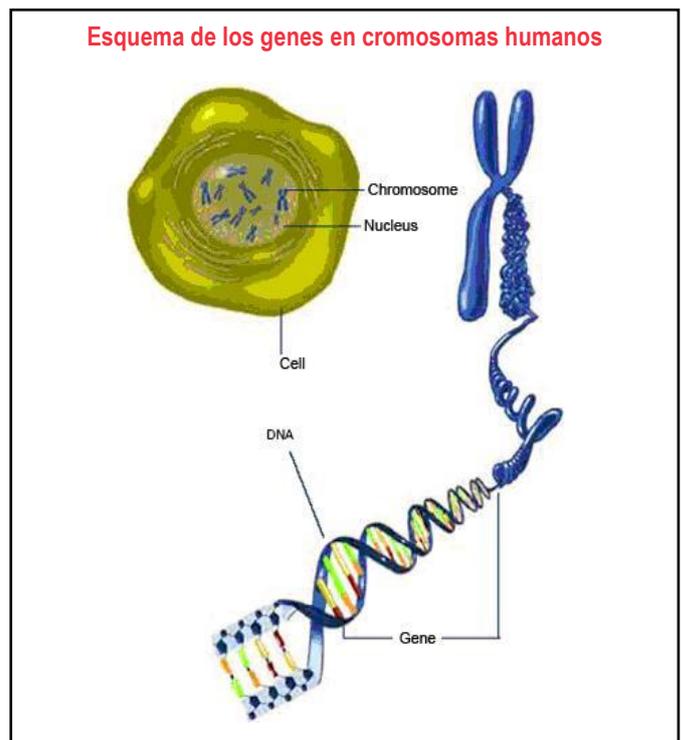


Figura 4. Tomada de [dDciencia \(AEAC\)](#)

- ❖ **Oncogenes.** En esta categoría se incluyen los genes cuyos productos de proteína **aumentan la división celular**; y también engloba los genes que contribuyen al crecimiento del tumor mediante la inhibición de la muerte celular. Las versiones normales de genes se llaman **protooncogenes**; y las versiones mutadas o dañadas se denominan **oncogenes** (14).

En las células normales, las señales internas y externas controlan la actividad de los oncogenes. Sin embargo, un oncogén defectuoso provoca la división continua, incluso en ausencia de señales que les indiquen dividirse. Los protooncogenes identificados hasta ahora tienen muchas funciones en la célula, pero si están presentes en forma mutante (oncogénica) contribuyen a una división celular irregular. Un rasgo clave de actividad de los oncogenes es que una sola copia alterada lleva al crecimiento irregular. Algunos oncogenes han sido asociados con numerosos tipos de cáncer, especialmente los que se detallan a continuación (14):

- **HER2** (o ERBB2). Esta denominación se emplea tanto para el gen, el receptor de membrana que codifica (involucrado en las respuestas celulares a factores de crecimiento) y la proteína expresada, que es una tirosina quinasa. Según el [Proyecto del Genoma Humano](#), la denominación preferente es ERBB2 (oncogén eritroblástico B), aunque actualmente se conoce más como HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), o HER2/Neu (16,17).

Está amplificado en un 30% de los cánceres de mama en humanos y dicha amplificación parece afectar a la respuesta a los tratamientos, y a su habilidad para crecer y expandirse. Los tratamientos específicos para combatir cánceres que sobreexpresen la proteína HER2 (p. ej.: trastuzumab) se adhieren a la proteína y bloquean su actividad.

- **RAS.** Las proteínas RAS de este gen están involucradas en vías de señalización de quinasa. Las mutaciones en la familia RAS, que comprende H-RAS, N-RAS y K-RAS, son muy frecuentes y su sobreexpresión y amplificación puede inducir una continua proliferación celular. Ha sido identificado en muchos tipos de cáncer: páncreas (90%), colon (50%), tiroides (50%), pulmón (30%), vejiga (6%), ovarios (15%) y un largo etcétera.
 - **MYC.** La proteína myc controla la expresión de varios genes. Los oncogenes MYC pueden ser activados por una reorganización (translocación cromosómica) o amplificación de genes. Un aumento en la actividad myc se asocia a veces con muerte celular programada. El gen C-myc, está amplificado en algunos casos de **carcinomas** de mama, pulmón y estómago; el L-myc, en carcinoma microcítico de pulmón; y N-myc, en neuroblastoma y cáncer de pulmón.
 - **SRC.** Fue el primer oncogén descubierto y actualmente se conocen al menos nueve genes SRC distintos que pueden producir por lo menos 14 proteínas diferentes; así, el C-Src se ha encontrado sobreexpresado en diversos tipos de cáncer: neuroblastoma, pulmonar microcítico, colon, mama y rhabdomyosarcoma.
 - **hTERT.** La telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT) codifica para una enzima (telomerasa) que mantiene las partes terminales de los cromosomas y sólo está presente durante el desarrollo fetal, no en las células de un adulto humano. Ya que las células somáticas normales no expresan TERT, la inhibición de la telomerasa en las células tumorales puede causar senescencia y muerte celular sin afectar las células humanas normales.
 - **BCL-2.** Esta proteína tomó su nombre por el gen 2 del linfoma de células B, y está también sobreexpresado en algunos tipos de leucemias. Es parte de un complejo sistema de señalización que previene la apoptosis de las células dañadas, por lo que su sobreexpresión permite la división continuada de células mutadas. La Bcl-2 se ha convertido en una diana muy investigada, ya que su funcionamiento normal puede ser una herramienta útil de diagnóstico y su sobreexpresión puede afectar el curso del tratamiento del cáncer. Se están desarrollando fármacos (terapia con oligonucleótidos antisentido, como el oblimersen sódico) para disminuir de forma regular la Bcl-2 y que permitan a otros antineoplásicos trabajar de manera más eficiente (y a dosis más bajas).
 - **BCR-ABL.** Este oncogén es consecuencia de la fusión entre el gen ABL y el BCR, debido a una translocación genética descubierta en 1960, que se conoce como “cromosoma Philadelphia”. Esta anomalía está presente en más del 90% de los casos de leucemia mieloide crónica y se trata con inhibidores de la tirosina quinasa (15).
- ❖ **Supresores de tumor.** Pertenecen a esta categoría los genes cuyos productos de proteína **previenen la división celular** o llevan a la muerte celular directa o indirectamente. Son genes protectores que limitan el crecimiento celular al:
- **p53** (o TP53). Conocido como “el guardia del genoma”, es uno de los genes más importantes en oncología, estimándose que está defectuoso en la mitad de todos los cánceres (vejiga, mama, ovarios, colorrectal, esófago, hígado, pulmón, próstata, cerebral, sarcomas, linfomas y leucemias). Produce la proteína p53 y, cuando percibe algún daño en el ADN, decide entre reparar o inducir la muerte celular.
- Las mutaciones que desactivan el gen p53 pueden ser esporádicas o heredadas; incluso algunos virus (como el del papiloma humano causante del cáncer de cérvix) han desarrollado maneras de desactivarla. Si p53 pierde su funcionalidad, permite que la célula acumule más ADN dañado y la consecuente división celular defectuosa. Dada su importancia, gran parte de la investigación actual se destina a desarrollar un método seguro para restaurar la función del gen p53.
- **Rb.** La mutación de este gen, de forma esporádica o familiar, se ha constatado en varios tipos de cáncer, siendo el retinoblastoma (del que toma su nombre) uno de los mejor estudiados, aunque también influye sobre el desarrollo de cáncer de mama y de pulmón, entre otros.
 - **APC.** Este gen toma su nombre de la “poliposis adenomatosa coli”, ya que sus mutaciones están fuertemente asociadas con el cáncer de colon, que se cree que se desarrolla durante varios años, debido a que la inactivación del gen APC induce un aumento de la proliferación celular y contribuye a la formación de pólipos de colon.
 - **BRCA.** Toma su nombre de *breast cancer* y se distinguen dos tipos: BRCA-1 y BRCA-2. Las personas con una mutación BRCA tienen un riesgo de por vida del 80% de desarrollar cáncer de mama. En cuanto al cáncer de ovario, hay un 10-20% de riesgo de por vida para desarrollarlo en las mutaciones BRCA-2 y un 40-60% en las BRCA-1. Se cree que en periodos de la vida en los que aumentan los estrógenos (pubertad, embarazo, etc.) existe mayor demanda de reparación del ADN, de manera que, si el gen encargado está mutado, la mayor proliferación de células de la mama puede llevar a la formación de cáncer. Estas mutaciones también pueden aumentar el riesgo de sufrir cáncer de próstata, páncreas, colon y otros.
- Para un adecuado funcionamiento, un gen supresor de tumor precisa dos copias (dos grupos de proteínas) que trabajan juntas para que la célula pueda dejar de dividirse. Cuando una copia está defectuosa el funcionamiento celular es peor, pero cuando se pierde la segunda copia de la célula, desaparece la habilidad de prevenir la división. Los mejor estudiados son (14):

velocidad de división de las células nuevas; reparar el ADN incompatible; y, controlar cuándo muere una célula. Cuando el gen supresor de tumor muta, las células crecen descontroladamente y pueden formar un tumor (13,14).

Muchos genes supresores de tumor son **genes de reparación del ADN**, de modo que, cuando se producen errores en estos genes, permanecen sin corregir y después se convierten en mutaciones que pueden provocar cáncer (13).

Para un adecuado funcionamiento, un gen supresor de tumor precisa dos copias (dos grupos de proteínas) que trabajan juntas para que la célula pueda dejar de dividirse. Cuando una copia está defectuosa el funcionamiento celular es peor, pero cuando se pierde la segunda copia de la célula, desaparece la habilidad de prevenir la división. Los mejor estudiados son (14):

- **p53** (o TP53). Conocido como “el guardia del genoma”, es uno de los genes más importantes en oncología, estimándose que está defectuoso en la mitad de todos los cánceres (vejiga, mama, ovarios, colorrectal, esófago, hígado, pulmón, próstata, cerebral, sarcomas, linfomas y leucemias). Produce la proteína p53 y, cuando percibe algún daño en el ADN, decide entre reparar o inducir la muerte celular.

Las mutaciones que desactivan el gen p53 pueden ser esporádicas o heredadas; incluso algunos virus (como el del papiloma humano causante del cáncer de cérvix) han desarrollado maneras de desactivarla. Si p53 pierde su funcionalidad, permite que la célula acumule más ADN dañado y la consecuente división celular defectuosa. Dada su importancia, gran parte de la investigación actual se destina a desarrollar un método seguro para restaurar la función del gen p53.

- **Rb.** La mutación de este gen, de forma esporádica o familiar, se ha constatado en varios tipos de cáncer, siendo el retinoblastoma (del que toma su nombre) uno de los mejor estudiados, aunque también influye sobre el desarrollo de cáncer de mama y de pulmón, entre otros.
- **APC.** Este gen toma su nombre de la “poliposis adenomatosa coli”, ya que sus mutaciones están fuertemente asociadas con el cáncer de colon, que se cree que se desarrolla durante varios años, debido a que la inactivación del gen APC induce un aumento de la proliferación celular y contribuye a la formación de pólipos de colon.
- **BRCA.** Toma su nombre de *breast cancer* y se distinguen dos tipos: BRCA-1 y BRCA-2. Las personas con una mutación BRCA tienen un riesgo de por vida del 80% de desarrollar cáncer de mama. En cuanto al cáncer de ovario, hay un 10-20% de riesgo de por vida para desarrollarlo en las mutaciones BRCA-2 y un 40-60% en las BRCA-1. Se cree que en periodos de la vida en los que aumentan los estrógenos (pubertad, embarazo, etc.) existe mayor demanda de reparación del ADN, de manera que, si el gen encargado está mutado, la mayor proliferación de células de la mama puede llevar a la formación de cáncer. Estas mutaciones también pueden aumentar el riesgo de sufrir cáncer de próstata, páncreas, colon y otros.

Aunque en los últimos años se ha avanzado notablemente en la genética oncológica, muchos tipos de cáncer no están vinculados con un gen específico, o probablemente involucra a múltiples mutaciones genéticas. Además, la evidencia sugiere que los genes interactúan con su entorno, lo cual complica la comprensión de la función que desempeñan los genes en el cáncer. No obstante, los conocimientos actuales en oncología han conducido a mejorar la atención del cáncer mediante la detección temprana, la reducción del riesgo y el uso de terapias dirigidas (13). El desarrollo de fármacos dirigidos contra esas mutaciones genéticas tienen el objetivo de poder actuar (4):

- Bloqueando o desactivando señales que indican a las células tumorales que crezcan y se dividan.
- Impidiendo que las células vivan más tiempo de lo normal.
- Destruyendo células tumorales.

Dianas terapéuticas

Las indicaciones de las terapias dirigidas son muy concretas, ya que no todos los tumores tienen los mismos blancos o dianas. Podría parecer fácil utilizar un fármaco que funcione en un cáncer específico, pero la terapia dirigida es compleja y no siempre es eficaz. Es importante tener en cuenta que (4):

- Un tratamiento dirigido no funcionará si el tumor no tiene la diana específica.
- Si tiene la diana, no significa que el tumor responderá al fármaco.
- La respuesta al tratamiento puede ser temporal.

En el caso de los anticuerpos monoclonales o mab (*monoclonal antibody*), las dianas se localizarán en exterior de las células tumorales; mientras que las moléculas pequeñas pueden actuar sobre sustancias intracelulares.

Muchas dianas de los mab se nombran con el **prefijo CD** (*cluster of differentiation*) que se traduce en español como cúmulo de diferenciación o antígenos de diferenciación. Este sistema de nomenclatura se ha utilizado a nivel mundial para la identificación e investigación de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra determinantes antígenicos de la superficie de los leucocitos. Se adoptó internacionalmente en 1982 y estaba destinado a la clasificación con diferentes mab obtenidos por los distintos laboratorios de todo el mundo. Las poblaciones de células se definen generalmente usando un "+" o un símbolo "-" para indicar si una determinada fracción de células expresa o carece de una molécula de CD. Por ejemplo, una célula "CD34+, CD31-" expresa CD34, pero no CD31. Desde entonces, se han identificado más de 320 grupos y subgrupos y su uso se ha extendido a muchos otros tipos de células; así, el gen HER2 es designado como CD340 (18).

Los **receptores de membrana** pueden denominarse según distintos criterios que no tienen por qué ser excluyentes, pudiendo ser denominaciones más amplias o restringidas, o sinónimos. Así, según su función celular podrían distinguirse los receptores del: factor de crecimiento epidérmico (EGF); factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), asociado a la neoangiogénesis; factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); y, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF y KGF), entre otros (19). Los factores (p.ej., EGF) son proteínas involucradas en el desarrollo de la célula, que al unirse a sus receptores (EGFR) desencadenan una vía de señalización sobre determinadas sustancias (tirosina quinasa o TK). Por ello los receptores que activan tirosina quinasa se denominan RTK, y todos los receptores de membrana antes mencionados son RTK, otra

manera de denominar receptores según las vías de señalización que activan. Por otro lado, en muchas ocasiones las dianas se denominan con el mismo nombre del gen mutado y la proteína que sobreexpresan, como el HER2, asociado al receptor 2 del EGF humano, que es un receptor de superficie celular tipo RTK; y tiene muchas denominaciones sinónimas: ERBB2 (según el [Proyecto del Genoma Humano](#)), Neu, p185 y CD340. Existen numerosas páginas web de organismos internacionales sobre genes, proteínas y fármacos, que pueden consultarse para aclarar toda esta compleja terminología y cuyos enlaces se incluyen en la bibliografía (16,17,20).

Las dianas de las moléculas pequeñas son más variadas ya que, al poder penetrar en la célula, estos fármacos pueden interferir en los dominios intracelulares de numerosos receptores, en enzimas clave en múltiples vías de señalización (quinasas, mTor, etc.) o en el interior del núcleo induciendo cambios incluso en la expresión génica (inhibidores de la HDAC). Muchas moléculas pequeñas pueden actuar sobre múltiples dianas y, en muchos casos, las terapias dirigidas están estrictamente indicadas en ciertos tipos de mutaciones que han probado originar cáncer (ver tabla 1 y anexo I). Así, el 40% de los casos de cáncer colorrectal tienen la mutación del gen K-RAS, en los que no serían eficaces los tratamientos con cetuximab o panitumumab. Otros cánceres colorrectales, que no tienen ninguna mutación en el gen K-RAS, están ligados a la producción elevada de la proteína EGF, por lo que los fármacos que la bloquean pueden ayudar a detener o retrasar el crecimiento del cáncer. Otra opción es un fármaco (bevacizumab o ramucirumab) que bloquee el VEGF, una proteína que ayuda a la producción de vasos sanguíneos nuevos. Este ejemplo ilustra la importancia de someterse a análisis para determinar las mutaciones, las proteínas y otros factores presentes en el tumor, lo cual ayuda para la selección del tratamiento más eficaz posible (4).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos naturales son policlonales; ya que pueden reconocer y unirse a diferentes determinantes antígenicos (porciones de una macromolécula reconocida por el sistema inmunitario) de un solo antígeno. Los anticuerpos monoclonales o mab son inmunoglobulinas modificadas que se preparan en laboratorio y sólo reconocen el mismo determinante antígeno, que es la diana a la que van dirigidos (3).

La estructura más sencilla de inmunoglobulina tiene forma de "Y" y en ella se distinguen: la región variable o Fab (*Fragment antigen binding*) que determina su especificidad y es la zona de unión al antígeno; y, la región constante o Fc (*Fragment crystallizable*), que es idéntica en cada anticuerpo de una determinada clase, y es responsable de la activación y modulación de la respuesta inmunitaria. Según su origen, se distinguen cuatro tipos de anticuerpos monoclonales (murinos, quiméricos, humanizados y completamente humanos), siendo los menos inmunogénicos los que son 100% humanos y a efectos de nomenclatura también se diferencian por la partícula que contiene su denominación (ver tabla 1) (1).

El sistema de respuesta inmunitaria se utiliza para la producción de vacunas, pero también se puede destinar a producir anticuerpos contra una diana concreta, habitualmente un receptor de membrana que sea importante para el crecimiento del tumor. Pero el ser humano no puede producir anticuerpos contra moléculas que le son propias, por lo que las moléculas purificadas de tumores humanos se inyectan en animales, que las reconocen como ajenas y activan su sistema de defensa inmune, fabricando anticuerpos específicos, los cuales una

vez purificados y modificados pueden inyectarse a pacientes con cáncer (12).

Los anticuerpos monoclonales se dirigen hacia dianas que se encuentran en la superficie de las células patógenas o tumorales, tales como los receptores transmembrana (p. ej.: EGFR) o factores de crecimiento extracelulares, para que el sistema inmunitario pueda localizarlas y destruirlas o detener el crecimiento del tumor (3,12,21); y, en otros casos, la diana hacia la que va dirigido el mab podría encontrarse en la zona que circunda el cáncer. Los mab también pueden conjugarse con radioisótopos o toxinas para permitir el envío específico de estos citotóxicos a la diana deseada de la célula tumoral, como un mecanismo de ayuda a la quimioterapia y radioterapia (4,21).

Otros anticuerpos monoclonales, concretamente los que se dirigen a las dianas PD-1, PDL1 o CTLA-4 (p. ej.: nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, etc.) funcionan liberando los **puntos de control inmunitarios** (*immune checkpoints*, en inglés), que son vías que utilizan muchos tipos de cáncer para evadir el sistema inmunitario, por lo que estos fármacos se denominan inhibidores de los puntos de control inmunitario y actúan deteniendo o desacelerando el crecimiento del cáncer. Las vías PD-1/PD-L1 y CTLA-4 son vías cruciales para la capacidad del sistema inmunitario de controlar el crecimiento del cáncer. Aunque muchos puntos de control inmunitarios están indicados para cánceres específicos, algunos se emplean para tratar tumores en cualquier parte del cuerpo centrándose en un cambio genético específico y se denominan “tratamientos agnósticos del tumor”, que se explicarán más adelante (3).

En el anexo I se detallan todos los mab actualmente comercializados, (aunque no todos en España) especificando las dianas a los que se dirigen y el tipo de cáncer para el que están indicados, haciendo referencia expresa en los casos en que se ha publicado el Informe de Posicionamiento Terapéutico correspondiente (22).

MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Los fármacos de moléculas pequeñas son sintéticos, no biológicos. Se utilizan en la quimioterapia convencional (p. ej.: metotrexato) y se desconoce si actúan sobre dianas concretas (1). Sin embargo, los fármacos dirigidos de moléculas pequeñas están diseñados para actuar sobre una diana terapéutica específica, al igual que los anticuerpos monoclonales. Actúan bloqueando el proceso que ayuda a las células patógenas a multiplicarse y diseminarse; muchos de ellos se administran por vía oral (4).

Pueden actuar sobre receptores extracelulares de la superficie y, por su pequeño tamaño, también pueden penetrar a través de la membrana celular e interactuar con dianas intracelulares. Habitualmente están diseñados para interferir con la actividad enzimática de la proteína diana hacia la que van dirigidos. En cuanto a la nomenclatura, al inicio se les asignó el sufijo **-ib**, queriendo indicar las propiedades inhibitorias, y posteriormente, se introdujeron diversas partículas para que el nombre diera cierta información sobre el tipo de agente y su diana celular (21).

Básicamente se distinguen 6 grandes grupos de fármacos de moléculas pequeñas en oncología (23):

- a) **Inhibidores de las quinasas**. Las proteínas quinasas (también llamadas cinasas o kinasas) son un tipo de enzimas que modifican bioquímicamente otras proteínas y/o enzimas, por lo que tienen un papel fundamental en la comunicación celular. Se conocen más de 500 proteína quinasas, que actúan fosforilando los restos de serina, treonina, tirosina o histidina, y se han clasificado en 7 grupos principales dependiendo de su función y localización (24). Básicamente se distinguen los inhibidores de tirosina quinasas y de serina/treonina quinasas.

Las **tirosina quinasas** (TK) ejercen una función esencial en la transducción de señales para la comunicación intracelular e intercelular. Si la tirosina quinasa se halla en el citoplasma se denomina tirosina quinasa no receptora y si se encuentra asociada a la membrana celular como un receptor, se denomina receptor tirosina quinasa (RTK). Los RTK incluyen, entre otros, los receptores de múltiples factores (EGF, PDGF, VEGF, etc.) (ver figura 5) (19).

Las tirosina quinasas (JAK, BTK, ALK, etc.) son las dianas más investigadas para el tratamiento del cáncer porque muchos oncogenes inducen su activación descontrolada originando un mayor crecimiento y supervivencia celular, contribuyendo a la progresión del cáncer; por lo que los **inhibidores de las tirosina quinasas**, pueden retardar la proliferación de células tumorales (21). Fueron de los primeros fármacos de moléculas pequeñas que se investigaron y actualmente constituyen el subgrupo más numeroso. Usualmente se nombran con el sufijo **-tinib** (p. ej.: imatinib, gefitinib, sunitinib, etc.) (23), aunque algunas denominaciones son ligeramente diferentes (lucitanib, sorafenib, etc.).

Dentro de los inhibidores de las tirosina quinasas, también se engloban:

- **Inhibidores de la proteína quinasa C (PCK)**, que suelen denominarse con el sufijo **-taurina** (21,23).
- **Inhibidores del fosfoinositol 3-quinasa (PI3K)**. Pertenece a la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, que se activa con mucha frecuencia en la mayoría de los cánceres humanos, contribuyendo a su desarrollo y a la resistencia a los tratamientos contra el cáncer. Se identifican por el sufijo **-lisib** (25,26).

La activación aberrante de los receptores de tirosina quinasas extracelulares implica la activación de las quinasas citoplasmáticas pivotales, que generalmente son **serina/treonina quinasas** (STK), y activan importantes factores de que parecen contribuir a la progresión del cáncer. Por ello, los **inhibidores de serina/treonina quinasas**, constituyen un nuevo grupo de fármacos en investigación (23). Existen numerosas enzimas de esta familia de quinasas (BRAF, RAF, MEK o MAP) que se han ensayado como posibles dianas a inhibir, siendo los fármacos más conocidos:

- **Inhibidores de mTor**, que es la abreviatura de “diana de la rapamicina en mamíferos” (*mammalian Target of Rapamycin*), que es un componente importante para controlar varias funciones celulares, incluyendo la multiplicación y la supervivencia celular. Se identifican por el sufijo **-limús** (21,23).
- **Inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK)**. De las múltiples moléculas de esta familia que se han ensayado, actualmente se emplean los CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama (27,28) y su denominación acaba en **-ciclib**.

Posibles dianas de terapias dirigidas:
receptores de membrana y vías de señalización intracelulares

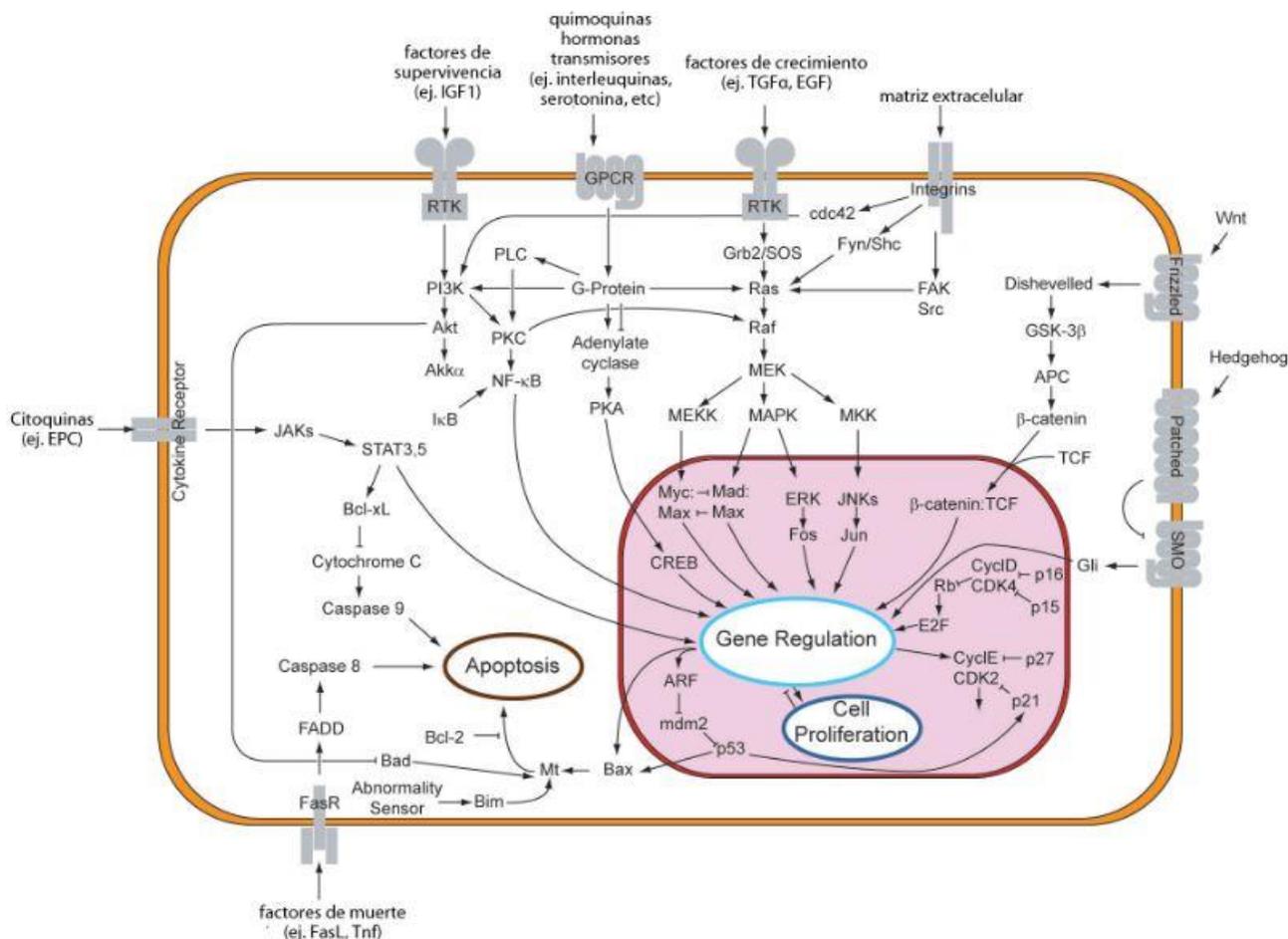


Figura 5. Tomada de [SEBB](#)

- b) **Inhibidores de la Poli ADP-ribosa polimerasa (PARP)**. La familia de proteínas PARP está implicada en un gran número de procesos celulares, principalmente la reparación de ADN en el núcleo celular y la muerte celular programada. Los inhibidores de la PARP fueron creados originalmente para investigar la función de la enzima, y para actuar como sensibilizadores de quimio y radioterapia, ya que aumentan la potencia de los agentes citotóxicos contra el cáncer. En 2005 se observó que estos fármacos eran letales en células con defectos de reparación del ADN, que se encuentran casi exclusivamente en algunos tumores, lo que desencadenó su investigación masiva. En oncología los objetivos son PARP1 y PARP2, ya que estas enzimas tienen una función superpuesta en la reparación de roturas de ADN (29).

La terapia con los inhibidores de la PARP, cuyo sufijo es **-parib**, pueden atacar de forma específica a células tumorales con mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 que predisponen a padecer distintos tipos de cáncer (especialmente mama y ovario), ya que conducen a la reparación defectuosa del ADN y originan tumores. Estos fármacos también se están ensayando en indicaciones no oncológicas (accidente cerebrovascular, shock circulatorio e isquemia cardíaca) (29,30).

- c) **Inhibidores de proteosoma**. El proteosoma o proteasoma es un gran complejo multienzimático, situado en el citoplasma celular, cuya función principal es la degradación de proteínas (proteólisis) no necesarias o dañadas, las cuales son

previamente marcadas por una pequeña proteína llamada ubiquitina. La degradación proteosómica contribuye a mantener la estabilidad celular y también juega un importante papel en los procesos de muerte celular programada. Habitualmente incluyen el sufijo **-zomib**, como el bortezomib, desarrollado para el tratamiento de varios tipos de cáncer (renal, linfoma de células del manto, mieloma múltiple) (23).

- d) **Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)**. Cuando estas enzimas actúan incorrectamente pueden evitar la transcripción de genes clave y este proceso parece ser un paso importante en la formación tumorigénica de algunos tipos de cáncer. Los fármacos que inhiben la actividad enzimática de la HDAC provocan una mayor acetilación de las histonas (proteínas que se encuentran en los cromosomas) y causa la apoptosis de las células tumorígenas (31,32).

Este nuevo mecanismo de acción para combatir el cáncer se conoce como una de las "vías epigenéticas", siendo la epigenética un sistema de regulación que controla la expresión génica sin afectar a la composición de los genes en sí mismos (26,33).

Usualmente a los inhibidores de la HDAC se les distingue por el sufijo **-stat** (p. ej.: vorinostat) pero algunos tienen una denominación muy diferente, como por ejemplo, romidepsina (21).

- e) **Inhibidores de antiapoptosis**. La apoptosis es la vía mejor estudiada de la muerte celular programada, mediante la cual las células moribundas presentan en su superficie un componente para ser reconocidas por los glóbulos blancos fagocíticos. Se han caracterizado dos vías distintas de apoptosis: extrínseca e intrínseca. La vía extrínseca ocurre cuando se activan receptores específicos en la superficie celular; y la vía intrínseca (o vía mitocondrial) se ejecuta en respuesta al daño celular y a la mayoría de los agentes anticancerígenos, y está regulada por la familia de proteínas BCL-2 (34).

Las células tumorales sensibles a la quimioterapia están más dispuestas a la apoptosis que las células tumorales resistentes a la quimioterapia o las células normales; de modo que las células tumorales mueren por apoptosis cuando se exponen a la terapia adecuada. No obstante, las células tumorales pueden escapar de la muerte mediante una adaptación anti-apoptótica (que puede deberse a la acción de un oncogén) que puede variar de un tumor a otro. En consecuencia, se ha investigado para encontrar pequeñas moléculas para inhibir estas proteínas de la familia BCL-2 anti-apoptóticas y promover la apoptosis en el cáncer. Los fármacos de este grupo suelen designarse con el sufijo **-toclax** (34).

- f) **Inhibidores de smoothened**. *Smoothened* (SMO) es una proteína transmembrana, que es un componente clave de la vía de señalización *Hedgehog* (HH), un sistema de comunicación intercelular crítico para el desarrollo embrionario y la homeostasis del tejido adulto. La vía de señalización HH es compleja y se han identificado tres genes *Hedgehog* (siendo el *sonic Hedgehog* o SHH el más investigado), dos genes *Patched* (PTCH1 y PTCH2) y 3 genes *Gli* (GLI 1, GLI 2 y GLI 3). Se ha demostrado la activación aberrante de la vía SHH en muchos cánceres, como el carcinoma de células basales, gliomas malignos, meduloblastoma, leucemias y cánceres de mama, pulmón, páncreas y próstata (35,36).

De estos inhibidores, que contienen el sufijo **-degib**, actualmente se dispone de vismodegib y sonidegib, indicados para el tratamiento del carcinoma basocelular, estimándose que en el 80% de los casos existe una mutación en el gen PTCH1, mientras que en el restante 20% la mutación ocurre en SMO (35).

En la tabla 1 se detallan los tipos de pequeñas moléculas según su sufijo y en el anexo I se ofrece un listado de los fármacos de moléculas pequeñas comercializados, especificando las dianas a las que se dirigen y el tipo de cáncer para el que están indicados, incluyendo el enlace al Informe de Posicionamiento Terapéutico cuando está disponible (22).

Terapias agnósticas del tumor

Lo último en oncología personalizada o de precisión son los tratamientos agnósticos del tumor que se utilizan para tratar cualquier tipo de cáncer, independientemente de en qué parte del cuerpo comenzó o en el tipo de tejido en el que se desarrolló. Este tipo de tratamiento se puede usar cuando el tumor tiene una alteración molecular muy específica a la que está dirigida el medicamento y sobre la que es probable que funcione (3).

En 2018, la FDA autorizó la comercialización de **larotrectinib**, una molécula pequeña que se considera el primer fármaco aprobado con indicación tumor agnóstica. Es una terapia dirigida, cuya diana es el receptor de la tropomiosina quinasa (TRK), para tratar tumores sólidos que tienen una alteración genética conocida como “fusión del gen del receptor neurotrófico tirosina quinasa” (NTRK). Y que además, ha de cumplir como requisitos: el cáncer ha de ser diseminado (metastásico o inoperable), y que no existan otras opciones de tratamiento aceptables o cuando otros tratamientos no han detenido su crecimiento o la propagación del cáncer (3,4).

Previamente fueron aprobados dos anticuerpos monoclonales que tenían otras indicaciones en otros tipos de cáncer. El **pembrolizumab** fue aprobado por la FDA en 2017 para tratar tumores sólidos metastásicos o inoperables en adultos y niños. Estos tumores también deben tener una alteración molecular llamada “inestabilidad de microsátélites alta” (MSI-H) o “deficiencia de reparación de desajuste de ADN” (dMMR). Los tumores que tienen MSI-H o dMMR tienen dificultades para reparar el daño en su ADN y, como resultado, a menudo desarrollan grandes cantidades de mutaciones en su ADN que producen proteínas anormales en las células tumorales que facilitan que las células inmunes encuentren y ataquen el tumor (3).

Un medicamento de inmunoterapia similar -llamado **nivolumab**- también se aprobó de forma acelerada para tratar a adultos y niños con cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR que no había respondido a la quimioterapia (3).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. [Bol Ter Andal.2019;34\(3\):18-37.](#)
- 2- Clínica Universidad de Navarra. [Inmunoterapia y Terapia Celular en Hemato-Oncología. Genotipia. 2019.](#)
- 3- ASCO. [Qué es la inmunoterapia. CancerNet. 2019.](#)
- 4- ASCO. [Qué es la terapia dirigida. CancerNet.2019.](#)
- 5- Brandan N et al. [Respuesta inmunitaria. UNNE.2007.](#)
- 6- López Tricas JM. [Terapia con células T contra la leucemia. Info-Farmacia. 2014.](#)
- 7- American Cancer Society. [Inmunoterapia para el cáncer de próstata. Cancer.org. 2019.](#)
- 8- Yeku O et al. Immune therapy for prostate cancer. [Cancer J.2016;22\(5\):334–341.](#)
- 9- Sahin U et al. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. [Science.2018;359\(6382\):1355-60.](#)
- 10- Hospital Sant Joan de Déu. [Inmunoterapia CART-T 19. SJD. 2019.](#)
- 11- Sistema Nacional de Salud. [Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR. MSCBS. 2018.](#)
- 12- Urruticoechea A et al. [Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan. SEOM. 2019.](#)
- 13- ASCO. [La genética del cáncer. CancerNet. 2018.](#)
- 14- Emory Winship Cancer Institute. [Genes del cáncer. CancerQuest. 2020.](#)
- 15- CIC-IBMCC. [Mecanismos de activación de oncogenes y genes supresores. Inestabilidad genética en tumores. CICweb. 2020.](#)
- 16- Weizmann Institute of Science. [GeneCards®. The human gene database. 2020.](#)
- 17- NIH/National Library of Medicine. [National Center for Biotechnology Information \(NCBI\). 2020.](#)
- 18- Engel P et al. CD Nomenclature 2015: Human leukocyte differentiation antigen workshops as a driving force in immunology. [J Immunol.2015; 195\(10\):4555-63.](#)
- 19- Hubbard SR et al. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. [Curr Opin Cell Biol.2007;19\(2\):117-23.](#)
- 20- NIH/EMBL-EBI/PIR/SIB. [UniProt. 2020.](#)
- 21- Abramson, R. 2018. [Overview of targeted therapies for cancer. My Cancer Genome. 2019.](#)
- 22- AEMPS. [Informes de Posicionamiento Terapéutico. 2020.](#)
- 23- Lavanya V et al. Small molecule inhibitors as emerging cancer therapeutics. [Integr Cancer Sci Therap.2014;1\(3\):39-46.](#)
- 24- Hernández-Flórez D et al. Los inhibidores de las proteínas-cinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas. [Reumatol Clin.2016;12\(2\):91-9.](#)
- 25- Yang J et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. [Mol Cancer.2019;18\(1\):26.](#)
- 26- Ancizar N. [Nuevos fármacos en CMM RH+/HER2 negativo \(presentación\). Docplayer. 2017.](#)
- 27- Aragón Mamani Z et al. Luces y sombras en el uso de quinasas dependientes de ciclinas como dianas terapéuticas en cáncer. [Biocáncer.2006; \(3\):1-26.](#)
- 28- FDA. [La FDA advierte sobre la inflamación pulmonar poco frecuente, pero grave con lbrance, Kisqali y Verzenio para el cáncer de mama. FDA. 2019.](#)
- 29- Curtin N et al. Therapeutic applications of PARP Inhibitors: Anticancer therapy and beyond. [Mol Aspects Med.2013;34\(6\):1217-1256.](#)
- 30- NCI. [Los inhibidores de PARP muestran ser un tratamiento inicial prometedor para el cáncer de ovario. Cancer.gov. 2019.](#)
- 31- AEMPS. [Base de datos CIMA. 2020.](#)
- 32- Emory Winship Cancer Institute. [Terapia dirigida. CancerQuest. 2020.](#)
- 33- Gonzalo V et al. Epigenética del cáncer. [Gastroenterol Hepatol.2008;31\(1\): 37-45.](#)
- 34- Montero J et al. Why do BCL-2 inhibitors work and where should we use them in the clinic? [Cell Death Differ.2018;25\(1\):56-64.](#)
- 35- Montserrat García MT et al. Carcinoma basocelular: biología molecular y nuevas dianas terapéuticas. [Med Cutan Iber Lat Am.2016;44\(2\):89-99.](#)
- 36- Rimkus TK et al. Targeting the sonic hedgehog signaling pathway: review of smoothed and GLI inhibitors. [Cancers \(Basel\). 2016;8\(2\):22.](#)

ANEXO. Terapias dirigidas disponibles en oncología.

Grupo	Medicamento	Diana	Indicación en oncología (enlace a IPT)
Anticuerpos Monoclonales	Dinutuximab (#)	B4GALNT1 (GD2)	Neuroblastoma pediátrico
	Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma avanzado (metastásico o inoperable) Carcinoma de células renales
	Blinatumomab (#)	CD19 / CD3	Leucemia linfoblástica aguda (precursores B con Ph-, CD19+) Linfoma no-Hodgkin (*)
	Ibritumomab tiuxetan	CD20	Linfoma no-Hodgkin folicular de células B grandes
	Obinutuzumab		Leucemia linfocítica crónica Linfoma folicular
	Ofatumumab (#)		Leucemia linfocítica crónica (*)
	Rituximab		Leucemia linfocítica crónica Linfoma folicular no-Hodgkin
	Rituximab/Hialuronidasa (#)		Leucemia linfocítica crónica Linfoma folicular Linfoma difuso de células B grandes
	Tositumomab (#)		Linfoma no-Hodgkin
	Inotuzumab ozogamicina	CD22	Leucemia linfoblástica aguda (precursores B con Ph+, CD22+)
	Brentuximab vedotin	CD30	Linfoma de Hodgkin (CD30+) Linfoma de Hodgkin (CD30+), tras trasplante autólogo Linfoma T cutáneo (CD30+) Linfoma anaplásico de células grandes
	Gemtuzumab ozogamicina	CD33	Leucemia mieloide aguda (CD33+)
	Daratumumab	CD38	Mieloma múltiple , en monoterapia Mieloma múltiple , asociado a dexametasona y [bortezomib o lenalidomida] Mieloma múltiple , asociado a prednisona, bortezomib y melfalán
	Alemtuzumab	CD52	Leucemia linfocítica crónica de células B (*)
	Cetuximab	EGFR (HER 1/ERBB1)	Cáncer colorrectal metastásico (tipo RAS nativo) Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
	Necitumumab (#)		Cáncer de pulmón no microcítico escamoso
	Panitumumab		Cáncer colorrectal metastásico (RAS no mutado, <i>wild type</i>)
	Pertuzumab	HER2 (ERBB2)	Cáncer de mama (HER2+) Cáncer de mama (HER2+), tratamiento neoadyuvante
	Trastuzumab		Cáncer de mama (HER2+) Cáncer gástrico metastásico (HER2+)
	Trastuzumab/Emtansina		Cáncer de mama (HER2+)
	Nivolumab	PD-1	Melanoma avanzado Melanoma avanzado, asociado a ipilimumab Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado Cáncer de pulmón no microcítico escamoso avanzado Carcinoma de células renales Carcinoma urotelial avanzado Linfoma de Hodgkin (recaída tras trasplante) Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma hepatocelular (*) Cáncer colorrectal (dMMR/MSI-H) (*)
	Pembrolizumab		Melanoma avanzado Cáncer de pulmón no microcítico (PD-L1+), segunda línea en monoterapia Cáncer de pulmón no microcítico (PD-L1+), primera línea en monoterapia Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso , asociado a quimioterapia Carcinoma urotelial avanzado Linfoma de Hodgkin (recaída tras trasplante) Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma de células renales Cáncer colorrectal (dMMR/MSI-H) (*) Cáncer gástrico (*) Tumores sólidos (dMMR/MSI-H) (*)

	Atezolizumab	PD-L1	Carcinoma urotelial avanzado o metastásico Cáncer de pulmón no microcítico , en monoterapia Cáncer de pulmón no microcítico , asociado a quimioterapia Cáncer de pulmón microcítico
	Avelumab		Carcinoma de células renales Carcinoma de células de Merkel
	Durvalumab		Carcinoma urotelial avanzado (*) Cáncer de pulmón no microcítico avanzado
	Olaratumab (#)	PDGFR	Sarcoma de tejidos blandos
	Denosumab	RANKL	Tumor de hueso de células gigantes
	Elotuzumab	SLAMF7 (CS1/CD319/CRACC)	Mieloma múltiple
	Bevacizumab	VEGFR	Carcinoma colorrectal metastásico Cáncer de mama metastásico Cáncer de pulmón no microcítico avanzado Cáncer de células renales metastásico o avanzado Cáncer de ovario y trompas de Falopio Cáncer peritoneal Cáncer de cuello uterino Glioblastoma (*)
Ramucirumab	VEGFR2	Cáncer colorrectal Cáncer de pulmón no microcítico Cáncer gástrico o adenocarcinoma de unión gastroesofágica Carcinoma hepatocelular	
Moléculas Pequeñas	Bosutinib	BCR-ABL	Leucemia mieloide crónica (Ph+)
	Dasatinib		Leucemia mieloide crónica (Ph+) Leucemia linfoblástica aguda (Ph+)
	Nilotinib		Leucemia mieloide crónica (Ph+)
	Ponatinib	BCR-ABL; FGFR1-3; FLT3; VEGFR2	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda (Ph+)
	Alectinib	ALK	Cáncer de pulmón no microcítico (ALK+), en segunda línea Cáncer de pulmón no microcítico (ALK+), en primera línea
	Brigatinib (#)		Carcinoma de pulmón no microcítico (ALK+)
	Ceritinib		Cáncer de pulmón no microcítico (ALK+) en primera línea Cáncer de pulmón no microcítico (ALK+) en segunda línea
	Crizotinib	ALK; MET; ROS1	Carcinoma de pulmón no microcítico (ALK+ o ROS1+)
	Dabrafenib	BRAF	Melanoma inoperable o metastásico (con mutación BRAF V600) Cáncer de pulmón no microcítico (con mutación BRAF V600)
	Vemurafenib		Melanoma (con mutación BRAF V600)
	Ibrutinib	BTK	Linfoma de células del manto Leucemia linfocítica crónica , segunda línea o primera línea en mutación TP53 no candidatos a inmunoterapia Leucemia linfocítica crónica , primera línea Leucemia linfocítica crónica , asociado a bendamustina y rituximab Macroglobulinemia de Waldenström
	Vandetanib	EGFR (HER 1/ERBB1); RET; VEGFR2	Cáncer medular de tiroides
	Osimertinib	EGFR (HER 1/ERBB1)	Cáncer de pulmón no microcítico (EGFR+) en primera línea Cáncer de pulmón no microcítico (EGFR T790M+)
	Gefitinib		Carcinoma de pulmón no microcítico (con mutaciones activadoras del EGFR)
	Erlotinib		Carcinoma de pulmón no microcítico (con mutaciones activadoras del EGFR) Cáncer de páncreas
	Afatinib		EGFR (HER 1/ERBB1); HER2 (ERBB2); ERBB3; ERBB4
	Lapatinib	EGFR (HER 1/ERBB1); HER2 (ERBB2)	Cáncer de mama (HER2+)
	Neratinib (#)	HER2 (ERBB2)	Cáncer de mama (HER2+)
	Enasidenib (#)	IDH2	Leucemia mieloide aguda (IDH2+)
Ruxolitinib	JAK1/2	Mielofibrosis	

Cobimetinib	MEK	Melanoma inoperable o metastásico (con mutación BRAF V600)
Trametinib		Melanoma (con mutación BRAF V600) Cáncer de pulmón no microcítico (con mutación BRAF V600)
Binimetinib	MEK1/2	Melanoma inoperable o metastásico (con mutación BRAF V600)
Axitinib	KIT; PDGFR β ; VEGFR1/2/3	Carcinoma de células renales
Cabozantinib	KIT; FLT3; MET; RET; VEGFR2	Carcinoma de células renales Carcinoma hepatocelular Cáncer medular de tiroides (*)
Imatinib	KIT; PDGFR; BCR-ABL	Neoplasias malignas hematológicas (incluyendo leucemia mieloide crónica Ph+ y leucemia linfoblástica aguda Ph+) Tumores del estroma gastrointestinal (KIT+) Dermatofibrosarcoma protuberans
Pazopanib	KIT; PDGFR; VEGFR	Sarcoma de tejidos blandos avanzado Carcinoma de células renales
Sunitinib	KIT; PDGFR α/β ; VEGFR1/2/3; FLT3; RET	Carcinoma de células renales Tumor del estroma gastrointestinal Tumores neuroendocrinos pancreáticos
Regorafenib	KIT; PDGFR β ; RAF; RET; VEGFR1/2/3	Cáncer colorrectal Tumores del estroma gastrointestinal Carcinoma hepatocelular
Sorafenib	KIT; PDGFR; RAF; VEGFR	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de células renales Carcinoma de tiroides
Encorafenib	RAF	Melanoma inoperable o metastásico (con mutación BRAF V600)
Larotrectinib	TRK	Tumores sólidos (con fusión del gen NTRK)
Lenvatinib	VEGFR2	Carcinoma de células renales Cáncer de tiroides Carcinoma hepatocelular
Tivozanib	VEGFR1/2/3	Carcinoma de células renales
Nintedanib	VEGFR1/2/3; PDGFR α/β ; FGFR1/2/3	Cáncer de pulmón no microcítico
Midostaurina	FLT3	Leucemia mieloblástica aguda (FLT3+) Mastocitosis sistémica agresiva
Idelalisib	PI3K γ	Leucemia linfocítica crónica Linfoma folicular de células B no-Hodgkin Linfoma linfocítico de células pequeñas
Everolimús	mTOR	Tumor neuroendocrino de origen pancreático, gastrointestinal o pulmonar Carcinoma de células renales Cáncer de mama avanzado (RH+, HER2-) Astrocitoma de células gigantes subependimarias inoperable asociado a esclerosis tuberosa
Temsirolimús		Carcinoma de células renales Linfoma de células del manto
Abemaciclib	CDK4; CDK6	Cáncer de mama avanzado o metastásico (RH+, HER2-)
Palbociclib		Cáncer de mama avanzado o metastásico (RH+, HER2-)
Ribociclib		Cáncer de mama avanzado o metastásico (RH+, HER2-)
Niraparib	PARP	Cáncer de ovario Cáncer de trompas de Falopio Cáncer peritoneal
Olaparib		Cáncer de ovario (BRCA1/2 +) Cáncer de mama (BRCA1/2+, HER2-)
Rucaparib		Cáncer de ovario (BRCA+) Cáncer de trompas de Falopio Cáncer peritoneal
Talazoparib (#)		Cáncer de mama (BRCA1/2+, HER2-)
Bortezomib		Proteosoma
Carfilzomib	Mieloma múltiple	
Ixazomib (#)	Mieloma múltiple	

Belinostat (#)	HDAC	Linfoma periférico de células T
Panobinostat (#)		Mieloma múltiple
Romidepsina (#)		Linfoma cutáneo de células T Linfoma periférico de células T.
Vorinostat (#)		Linfoma cutáneo de células T
Venetoclax	BCL2	Leucemia linfocítica crónica , en monoterapia Leucemia linfocítica crónica (con delección 17p o mutación del gen TP53), asociado a rituximab
Sonidegib	Smoothened	Carcinoma basocelular
Vismodegib		Carcinoma basocelular

(#): no comercializado o autorización revocada.

(*): indicación no autorizada actualmente en España.

Abreviaturas:

ALK: quinasa del linfoma anaplásico; **BCL:** proteína del protooncogén BCL (linfoma de células B); **BCR-ABL:** quinasa BCR-ABL ligada a la anomalía del cromosoma Philadelphia; **BRAF:** serina/treonina quinasa del gen BRAF; **BRCA:** gen supresor de tumor BRCA (Breast CAncer); **BTK:** tirosina quinasa de Bruton; **CD:** cúmulo o antígeno de diferenciación; **CDK:** quinasas dependientes de ciclinas; **CTLA-4:** antígeno 4 del linfocito T citotóxico; **dMMR:** deficiencia de reparación de desajuste de ADN; **EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico; **ERBB:** oncogén eritroblástico B; **FGFR:** factor de crecimiento de fibroblastos; **FLT3:** FMS como tirosina quinasa 3; **HDAC:** histona deacetilasa; **HER:** receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; **IDH2:** isocitrato deshidrogenasa 2; **JAK:** Janus quinasas; **KIT:** receptor del factor de células madre; **MEK:** proteínquinasa activada por mitógenos; **MET:** proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos; **MSI-H:** inestabilidad de microsatélites alta; **mTOR:** serina/treonina quinasa de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos); **PARP:** Poli ADP-ribosa polimerasa; **PDGFR:** receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; **PD1:** receptor 1 de muerte programada; **PD-L1:** ligando 1 de muerte celular programada; **Ph:** cromosoma Philadelphia; **PI3K:** fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ ; **PDGFR:** factor de crecimiento derivado de plaquetas; **RAF:** familia RAF de proteínas quinasas específicas de serina/treonina; **RAS:** familia de oncogenes; **RANKL:** ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B; **RET:** receptor de tirosina quinasa RET; **RH:** receptor hormonal; **ROS1:** receptor de la tirosina quinasa ROS1; **SLAMF7:** miembro 7 de la Familia de Moléculas de Señalización de la Activación de Linfocitos; **VEGF:** factor de crecimiento endotelial; **VEGFR:** receptor del factor de crecimiento endotelial.

Anexo. Modificado de (21,22,31)

En la revisión de este artículo han participado: D^a. María José Sánchez Pérez, Directora del Registro de Cáncer de Granada, Profesora de la EASP, Vicedirectora Científica de I+D+i de IBS.GRANADA CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y D. David Vicente Baz. Coordinador del Plan Integral de Oncología de Andalucía. Jefe de Sección Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:

Escuela Andaluza de Salud Pública.

Cuesta del Observatorio nº 4

18080 Granada

Tfno: 958027400

E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es

WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.

REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez

DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros

COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)