

Un nuevo capítulo en la terapéutica: medicamentos biológicos y terapias avanzadas

A new chapter in therapeutics: Biological drugs and advanced therapies

**Gustavo Rivera, Rebeca González, Rosa Morales,
Guillermo Ventura, Luis Álvarez, Flor Luna**

Unidad de Registro de Medicamentos

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Tema de actualidad

Recibido:
15 de febrero de 2023

Aceptado:
22 de mayo de 2023

Publicado:
15 de agosto de 2023

Resumen

Los productos biológicos han sido resultado de la innovación científica en cuanto a medicamentos se refiere, y, aunque es poco lo que se habla de ellos, estos productos se han usado desde hace décadas, mejorando la calidad de vida de pacientes que no poseen alternativas de tratamiento con medicamentos convencionales. En este artículo se pretende dar a conocer los conceptos generales de algunos de los productos biológicos más utilizados como lo son los anticuerpos monoclonales, hormonas, hemoderivados, vacunas y terapias avanzadas, haciendo además una mención a la importancia de la aplicación de las vacunas durante la pandemia de COVID-19 lo cual significó una disminución en los contagios y la gravedad de la enfermedad.

Palabras clave:

medicamentos biológicos, productos biológicos, medicamentos biotecnológicos, vacunas COVID-19.

Abstract

Biological products have resulted as part of scientific innovation in terms of medicines and although it's not much what is been said about them, these products have been used for several decades to improve the quality of life of patients who don't have treatment alternatives with conventional drugs. This article aims to present the general concepts of some of the most used biological products such

as monoclonal antibodies, hormones, plasma-derived medicinal products, vaccines, and advanced therapies, also mentions the importance of the application of vaccines during the COVID-19 pandemic, which meant a decrease in infections and the severity of the disease.

Keywords: *Biological drugs, biologics, biotech drugs, COVID-19 vaccines.*

Introducción

Los productos biofarmacéuticos son moléculas grandes hechas de proteínas producidas por organismos vivos; por lo tanto, las características y propiedades de estos fármacos están íntimamente relacionadas con su fabricación. En las últimas décadas la biotecnología ha permitido que se encuentren en desarrollo más de 650 medicamentos biológicos (EuropaBio, 2011), incluidos tratamientos para el cáncer y otras enfermedades neurológicas, reumáticas o endocrinas graves. En el futuro, muchos de los medicamentos en el mercado serán biofarmacéuticos para pacientes actualmente desatendidos.

Los productos biológicos han tenido un papel importante en los últimos años, durante la pandemia del COVID-19, debido a la cantidad de infectados y el número de vidas que estaba cobrando la enfermedad, se necesitaban de manera urgente medicamentos para prevenirlo o tratarlo; por lo que, la información que la ciencia y la tecnología habían estado investigando durante décadas respecto a la fabricación y uso de productos biológicos, fue puesta al servicio de la emergencia ocasionada

por la pandemia para acelerar el desarrollo de vacunas.

En este artículo se realiza una reseña en la que se abordan algunos de los principales tipos de productos biológicos y la manera en la que funcionan, así como algunos de los usos que estos tienen en la actualidad.

Medicamentos biológicos

Los medicamentos biológicos constituyen un paradigma de la innovación farmacológica, porque pueden ser utilizados para cambiar el curso de una enfermedad al afectar un área o mecanismo específico de una célula, órgano o sistema.

Algunos de estos medicamentos funcionan de la misma manera que las proteínas producidas por el cuerpo, por lo que, cuando se administran a un paciente, pueden suprimir los síntomas de la enfermedad y prevenir o retrasar su progresión (Asociación Española de Bioempresas, Medicamentos Biológicos, sf.).

De acuerdo a su método de obtención los productos biológicos pueden ser clasificados como: biológicos convencionales (usualmente conocidos simplemente como medicamentos biológicos), biológicos obtenidos por biotecnología (medicamentos biotecnológicos), y productos biológicos de alta biotecnología (como las terapias avanzadas) (Ibarz, 2018).

Los medicamentos biológicos convencionales han sido obtenidos de su fuente natural que corresponde a organismos vivos, pudiendo ser de origen humano, animal o microorganismos, como por ejemplo, los hemoderivados o algunas hormonas.

Los medicamentos biotecnológicos son medicamentos que han sido obtenidos a partir de cultivos de células animales, cultivos microbianos, hongos o levaduras pero que han sido modificados genéticamente. Constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN (Ácido Desoxirribonucleico),

recombinante expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbianas, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales.

Cabe destacar que para la elaboración de algunos productos biológicos que en un principio eran obtenidos por métodos convencionales, la ciencia permitió mejorar con el tiempo sus procesos de manufactura a través de la biotecnología, contándose en la actualidad con productos que son considerados biotecnológicos, un ejemplo de esto es la insulina que en sus inicios era obtenida del páncreas bovino o porcino (medicamento biológico), y en la actualidad se consigue insulina humana recombinante (medicamento biotecnológico).

Algunos de los principales productos biológicos y su uso:

- Anticuerpos monoclonales, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer
- Hormonas como la insulina, eritropoyetina y hormona del crecimiento
- Hemoderivados como los empleados en la hemofilia
- Vacunas
- Terapias avanzadas

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer

Tipo de proteína elaborada en el laboratorio que se une a ciertas dianas en el cuerpo, como los antígenos de la superficie de las células cancerosas. Hay muchos tipos de anticuerpos monoclonales, y cada anticuerpo de este tipo se produce para unirse a un antígeno específico único. Los anticuerpos monoclonales se usan para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, incluso algunos tipos de cáncer. Se utilizan solos o para transportar medicamentos, toxinas o sustancias radiactivas directamente a las células cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).

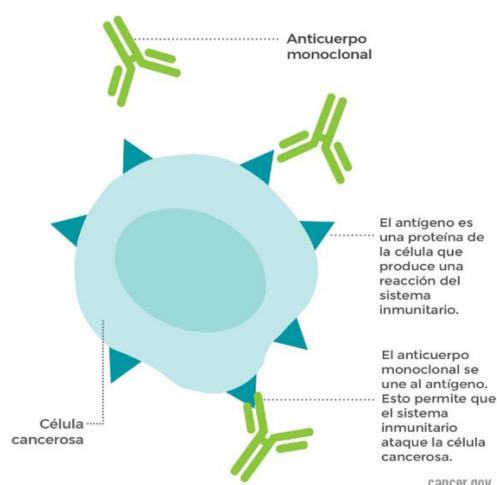
¿Cómo funcionan los anticuerpos monoclonales contra el cáncer?

Los anticuerpos monoclonales son proteínas del sistema inmunitario que se crean en el laboratorio. Los anticuerpos son producidos naturalmente por el cuerpo y ayudan al sistema inmunitario a reconocer a los gérmenes que causan enfermedades, como las bacterias y los virus, y los marcan para ser destruidos. Como los anticuerpos del cuerpo mismo, los anticuerpos monoclonales reconocen blancos específicos.

Muchos anticuerpos monoclonales se usan para tratar el cáncer. Son un tipo de terapia dirigida a este tipo de enfermedad, lo que significa que están diseñados para interactuar con blancos específicos. Algunos anticuerpos monoclonales son también inmunoterapéuticos porque pueden ayudar a volver el sistema inmune contra el cáncer. Por ejemplo, algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas con el fin de que el sistema inmunitario las reconozca y las destruya. Un ejemplo es el rituximab, el cual se une a una proteína llamada CD20 en las células B, y algunos tipos de células cancerosas, y hace que el sistema inmunitario las destruya como se observa en la *figura 1*. Las células B son un tipo de leucocito (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).

Figura 1. Anticuerpos monoclonales y las células cancerosas

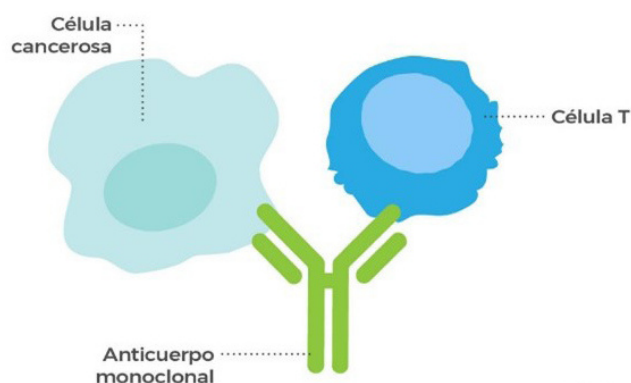
Nota: algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas para que el sistema inmunitario las reconozca mejor y las destruya. (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019)



Algunos anticuerpos monoclonales son también inmunoterapéuticos porque pueden ayudar a volver el sistema inmune contra el cáncer. Por ejemplo, algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas con el fin de que el sistema inmunitario las reconozca y las destruya. Un ejemplo es el rituximab, el cual se une a una proteína llamada CD20 en las células B, y algunos tipos de células cancerosas, y hace que el sistema inmunitario las destruya como se observa en la *figura 1*. Las células B son un tipo de leucocito (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019)

Figura 2. Anticuerpos monoclonales y células T

Algunos anticuerpos monoclonales acercan las células T a las células cancerosas para ayudar en su destrucción (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).



Otros anticuerpos monoclonales acercan las células T a las cancerosas y ayudan a las células inmunitarias a destruirlas. Un ejemplo es el blinatumomab el cual se une tanto al CD19, una proteína que se encuentra en la superficie de las células de leucemia, y a CD3, una proteína en la superficie de las células T, como se observa en la *figura 2*. Este proceso ayuda a las células T a acercarse lo más posible a las células de leucemia para responder a ellas y matarlas (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2019).

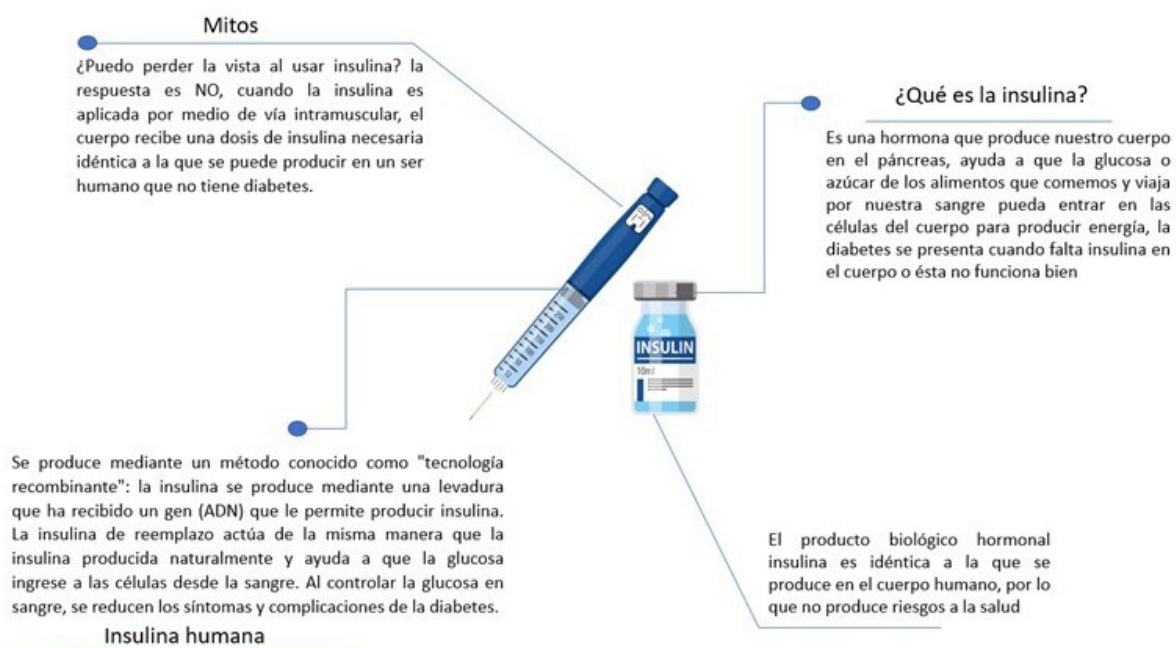
Hormonas

Son sustancias que sirven para llevar un mensaje a células distantes del origen de la propia hormona, inhibiendo o estimulando sus funciones (Molitch, 2018). Las principales hormonas desarrolladas son:

- **Hormonas folículo estimulantes y gonadotropinas:** se estima que alrededor del 15% de las parejas han experimentado infertilidad durante algún tiempo, para lo cual en la antigüedad no había posibilidades de mejorar tal condición; sin embargo, con los avances en la ciencia es posible que esto haya cambiado en la actualidad. Un complemento al tratamiento utilizado en la infertilidad son las hormonas folículo estimulantes, pudiendo ser utilizadas en la espermatogénesis en hombres con hipogonadotropía congénita o en mujeres para la hiperestimulación ovárica controlada en los programas de reproducción asistida. Asimismo, ha sido utilizada para la anovulación en mujeres (Sam & de Leeuw, 2019).

- **Insulina:** fue descubierta el 1921, desde entonces se han venido mejorando los procesos de fabricación de las insulinas, las cuales, hoy en día, son utilizadas por un amplio número de pacientes en el control de la glucemia, permitiéndoles tener una mejor calidad de vida, además de otras particularidades que se mencionan en la *figura 3*.

Figura 3. Lo que hay que saber de la insulina

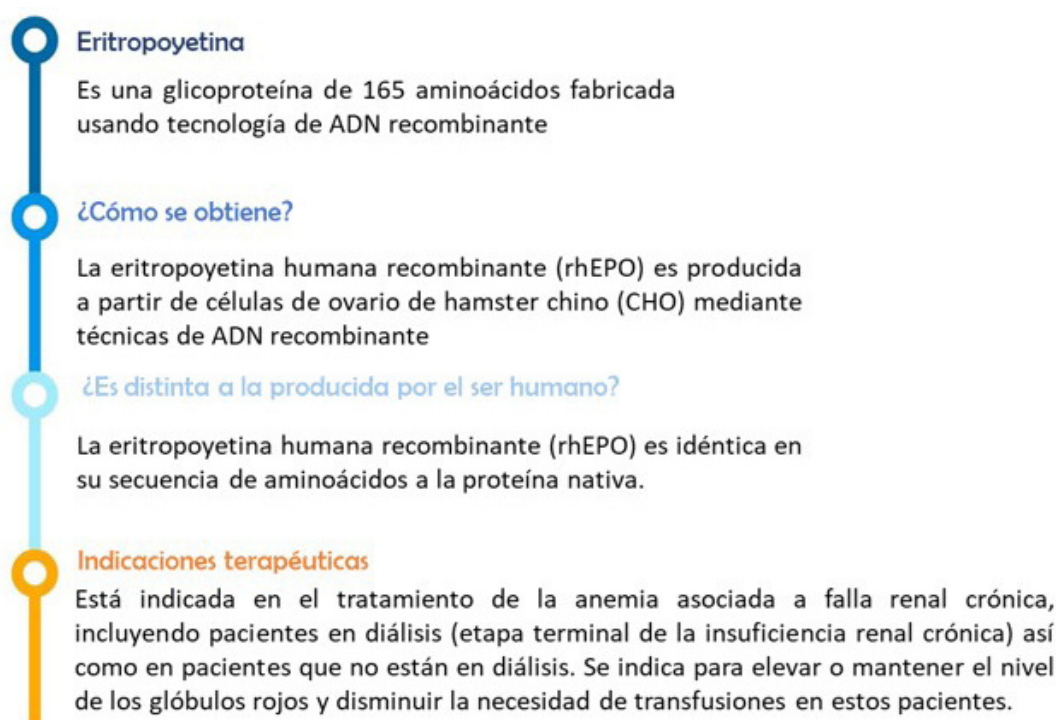


Nota: la insulina es una hormona usada para el tratamiento de Diabetes Mellitus. Autoría propia.

• **Hormona del crecimiento:** es indicada en niños y adultos con deficiencia de hormona del crecimiento, en el tratamiento de estatura baja idiopática (ISS), en mujeres con el síndrome de Turner, en el síndrome de Prader-Willi y en la insuficiencia renal crónica (Dao et al., 2019). Esta hormona ha sido ampliamente utilizada desde hace muchos años, un caso muy conocido es el del famoso futbolista Lionel Messi quien, desde sus 13 años, recibió tratamiento hormonal de crecimiento, financiado por el FC Barcelona al detectar en el niño un gran potencial como futbolista (Aguar, 2022).

• **Eritropoyetina:** el conocimiento de la farmacología de esta hormona se ha incrementado progresivamente en la última década, sobre todo a raíz de sus actuales usos terapéuticos y su potencialidad en ese sentido. Además, la posibilidad actual de contar con cantidades abundantes y suficientes de eritropoyetina humana, gracias a la aplicación de la tecnología del ADN recombinante, ha permitido su incorporación como un agente terapéutico más, útil para el tratamiento de la anemia y de la insuficiencia renal crónica (IRC), como se describe en la *figura 4*, su principal indicación en el presente. También, se ha descrito su utilidad para el tratamiento de varias otras anemias hipoproliferativas y otros padecimientos hematológicos del ser humano que afectan básicamente la producción de los glóbulos rojos (Malgor & Valsecia, 2003).

Figura 4. Eritropoyetina en el tratamiento de anemia en insuficiencia renal crónica



Nota: niveles bajos de eritropoyetina induce a menor producción de glóbulos rojos provocando menor oxigenación a órganos y tejidos. Autoría propia.

Hemoderivados

Son productos biológicos obtenidos luego de la extracción y purificación del plasma sanguíneo, del cual se pueden obtener muchas proteínas utilizadas para el tratamiento de diferentes condiciones médicas. Este tipo de productos cumplen con altos estándares de calidad en los cuales se realizan estrictos controles, tanto de los donantes como de la sustancia activa y productos finales, para el aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los hemoderivados (CPMP, 2001). Los principales hemoderivados que han sido desarrollados son:

• **Inmunoglobulinas:** son proteínas complejas conocidas también como anticuerpos, estas se

producen como una respuesta del organismo para la defensa cuando éste es invadido por organismos extraños como virus, bacterias, entre otros, que mediante rigurosos procesos de manufactura pueden ser obtenidas del plasma sanguíneo.

La inmunoglobulina humana (Ig) es el hemoderivado más utilizado en la actualidad, comenzó a utilizarse en 1952 para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y desde entonces las indicaciones terapéuticas han aumentado conforme se realizan más investigaciones al respecto, utilizándose en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. En la inmunodeficiencia primaria o secundaria actúa reponiendo los anticuerpos al restaurar los niveles de Ig (Novaretti & Dinardo, 2011). Las inmunoglobulinas han sido utilizadas en la inmunoterapia pasiva, proporcionando anticuerpos específicos de manera inmediata a un individuo, por ejemplo, después del envenenamiento por serpientes, escorpiones, arañas, etc., en caso de infecciones de rabia, tétano, botulismo, entre otros. La inmunoglobulina anti-RhD ha sido utilizada en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido, la cual se produce por incompatibilidad sanguínea entre la madre e hijo o en casos donde han ocurrido errores en transfusiones de sangre (Zuercher et al., 2019).

- **Factores de coagulación:** utilizados para la prevención y el control de episodios de sangrado en la hemofilia (enfermedad conocida por ser padecida en familias reales europeas, entre estas, en los descendientes de la reina Victoria) o en deficiencias congénitas de los factores de coagulación (Avecilla, 2019).

- **Albúmina y soluciones de proteínas plasmáticas:** son utilizadas como estabilizantes de otros hemoderivados y también como excipiente de algunas vacunas y de proteínas recombinantes.

- **Otras fracciones aisladas del plasma o combinaciones de ellas** (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001).

Vacunas

Las vacunas ayudan a que el sistema inmunitario trabaje mejor y más rápido, y eso lo protege de enfermedades graves.

¿Cómo actúan las vacunas? Cuando se administra una vacuna se despierta la respuesta inmunitaria, ayudando al cuerpo a combatir y recordar al agente patógeno para que pueda atacarlo si alguna vez vuelve a invadir, como se describe en la *figura 5*; y dado que las vacunas están elaboradas con una pequeña cantidad de patógenos débiles o muertos, evitando se presente de nuevo la enfermedad. Las vacunas suelen proporcionar una inmunidad de larga duración ante enfermedades graves, con un reducido riesgo de presentar complicaciones (Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy (OIDP), 2022).

Tipos de vacunas:

- **Vacunas bacterianas que contienen células enteras:** son suspensiones de diferentes concentraciones de bacterias vivas o inactivadas.

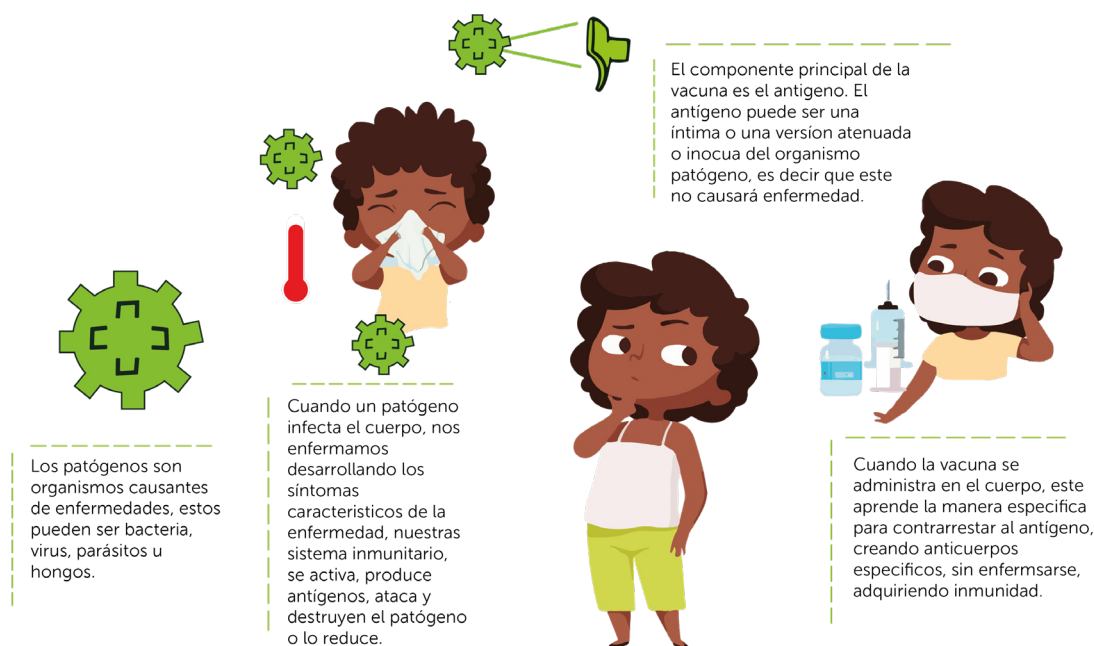
- **Vacunas bacterianas que contienen componentes bacterianos:** se componen de la parte específica de la bacteria muerta capaz de generar una respuesta inmunitaria protectora. Algunas vacunas se fabrican de esta manera, incluidas la vacuna contra la meningitis, el neumococo y el meningococo.

- **Toxoides bacterianos:** se preparan a partir de toxinas disminuyendo su toxicidad a un nivel aceptable o eliminándola completamente mediante procedimientos físicos o químicos, conservando al mismo tiempo propiedades inmunogénicas adecuadas. Por ejemplo, vacuna contra el tétanos.

- **Vacunas virales:** se preparan a partir de virus cultivados en animales, en huevos fertilizados, en cultivos celulares adecuados o en tejidos adecuados, o mediante cultivo de células modificadas genéticamente, por ejemplo, las vacunas de la influenza o del COVID-19 (British Pharmacopoeia, 2020).

- **Vacunas de antígenos sintéticos:** son pequeñas proteínas elaboradas sintéticamente. La estructura de los antígenos se deduce a partir de los datos de secuencias de nucleótidos y es similar a los antígenos de la superficie de patógenos, por ejemplo, la vacuna de antígenos fabricada por ADN recombinante para el virus de la hepatitis (Abbas et al., 2022).

Figura 5. Cómo funcionan las vacunas en nuestro cuerpo



Nota: basado en "¿Cómo actúan las vacunas?", OMS. Autoría propia

Vacunas y COVID-19

El coronavirus o COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa ocasionada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARSCoV-2), gracias a una rápida secuenciación del virus y a los conocimientos previos de los científicos fue posible una rápida respuesta y fabricación de las vacunas virales. Hasta febrero de 2023 se estima que, el 69.4% de la población mundial, ha recibido al menos una dosis de la vacuna contra el COVID-19 (Global Change Data Lab, 2023). Fueron utilizadas durante la vacunación para la pandemia:

• **Vacunas de virus inactivados:** las cuales llevan el virus o fragmentos de este inactivados con sustancias químicas o calor, es decir, que el virus se encuentra muerto, lo que impide que sea infeccioso y cause la enfermedad; sin embargo, es capaz de provocar la respuesta inmunitaria, por ejemplo, las vacunas de los desarrolladores de China Sinovac Biotech y Sinopharm. Las vacunas que existían previamente con esta tecnología son la de la poliomielitis, la rabia, la influenza y la hepatitis A, entre otras.

• **Vacunas de vectores virales:** las cuales consisten en virus genéticamente modificados que impide su replicación y que no causa la enfermedad, pero que posibilitan la producción de proteínas. En el caso de las vacunas contra el COVID-19 se utiliza un virus diferente al SARS-CoV-2, pero con material genético del coronavirus, induciendo la producción de la proteína "S" de este, para que las células de sistema inmunitario lo reconozcan y posteriormente puedan defenderse. Para la pandemia se tenían las vacunas de Oxford-AstraZeneca y de Johnson & Johnson. Sin embargo, ya se contaban con vacunas con esta tecnología como la vacuna que se utilizó para prevenir la viruela, hepatitis B y el virus del papiloma humano.

• **Vacunas de ARNm:** se consideran muy seguras ya que no se utiliza el virus completo, sólo el ARNm que codifica la proteína "S" del virus para ser producidas por nuestras células, lo que provoca una respuesta inmunitaria para que, nuestro organismo, pueda defenderse ante el COVID-19, este tipo de vacuna ha sido utilizada en la pandemia por Pfizer-BioNTech y Moderna (Acosta-Coley et al., 2022).

La utilización de vacunas de ARNm se ha venido estudiando durante casi una década para el tratamiento del cáncer y se espera que puedan obtenerse resultados más rápido en estas investigaciones luego de la experiencia, tras la implementación exitosa de esta tecnología en la pandemia de COVID-19 (National Cancer Institute, 2022).

Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas comprenden el conjunto de terapias basadas en los siguientes elementos: terapia génica a través de la modificación de genes ya existentes; terapia celular utilizando trasplantes de células e ingeniería de tejidos nacida de la combinación de células con biomateriales. (AEMPS, 2020). Es importante recalcar que la combinación de las anteriormente mencionadas da lugar a terapias más complejas y específicas para ciertas enfermedades (EUPATI, 2015).

¿Cómo funcionan las terapias avanzadas?

En principio, se busca utilizar células como herramientas terapéuticas, siguiendo el razonamiento lógico de que al sustituir células dañadas por nuevas células se evitarían o curarían enfermedades, lo cual es complejo de traducir a la realidad, ya que no siempre se disponen de células sin daños o de los mismos métodos para sustituirlas (EMA, 2023).

Para este tipo de terapia se dispone, al momento, de diferentes tipos de células, siendo las principales las "células madre" o "stem cells", pero en realidad, ¿en qué consiste una célula madre?: una definición muy acertada es que son células pluripotentes capaces de mantener la capacidad de auto renovación y la capacidad de diferenciarse a lo largo de la vida del individuo, siendo su capacidad pluripotencial (capacidad de convertirse en varios tipos diferentes de células o tejidos del cuerpo) (Romito & Cobellis, 2015), la característica más prometedora para el tratamiento de las enfermedades.

Las terapias basadas en células se dirigen a las siguientes patologías: degeneración ocular, curación de heridas, recuperación de piel (quemados), reconstitución de hueso,

cartílago (tejido conectivo), enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas como: Parkinson, Alzheimer, Ataxia Friedrich; enfermedades autoinmunes como: esclerosis múltiple; diabetes, lesiones medulares, enfermedades raras, enfermedades genéticas, enfermedades oncológicas (EUPATI, 2015).

Conclusión

Las tendencias en el desarrollo de medicamentos biológicos para tratamiento de enfermedades graves como cáncer, enfermedades autoinmunes, reumatológicas y neurológicas entre otras, marcan un panorama para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, los avances en este campo permitieron una rápida respuesta para la elaboración y disposición de una vacuna para la pandemia de COVID-19, lo que favoreció disminuir los contagios y aminorar los efectos y consecuencias de esta.

Agencias reguladoras de medicamentos de alta vigilancia como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) o Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como la agencia reguladora de El Salvador, Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), aprueban este tipo de medicamentos. Para esto, debe comprobarse la calidad del proceso de manufactura, desde la fabricación del principio activo hasta la forma farmacéutica final, la caracterización del principio activo y la evaluación de las especificaciones de calidad del producto, estudios preclínicos y clínicos para los que actualmente se cuenta con reglamentos internacionales para su regulación y así asegurar los procesos y garantizar la calidad, seguridad y eficacia.

Los medicamentos biológicos en la actualidad representan alternativas terapéuticas innovadoras para enfermedades e infecciones que no poseían tratamiento. Hasta marzo de 2023, se tenían más de 300 medicamentos biológicos registrados en nuestro país, como la insulina, factores de coagulación y vacunas que comprenden el esquema nacional de vacunación, entre otros, que son utilizados en nuestro sistema de salud.

Referencias bibliográficas

1. Abbas, A., Lichtman, A., Pillai, S. (2022). Strategies for Vaccine Development. Cellular and Molecular Immunology. (10° Ed) India: Elsevier Inc.
2. Acosta-Coley, I., Cervantes-Ceballos, L., Tejeda-Benítez, L., Sierra-Márquez, L., Cabarcas-Montalvo, M., García-Espiñeira, M., Coronell-Rodríguez, W., & Arroyo-Salgado, B. (2022). Vaccines platforms and COVID-19: what you need to know. Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40794-022-00176-4>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (17 noviembre de 2020). Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada. Sitio web de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/preg-resp_ta/
4. Aguiar, R. (24 de junio 2022). Así es la vida de Lionel Messi: edad, familia, datos, cronología de títulos, logros y más. CNN. Recuperado en febrero de 2023 de <https://cnnespanol.cnn.com/2022/06/24/slug-vida-lionel-messi-datos-edad-familia-titulos-cronologia/>
5. Avecilla, S. T. (2019). Coagulation Factor Products. Transfusion Medicine and Hemostasis, 251-260. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813726-0.00041-6>
6. British Pharmacopoeia. (2020) Vaccines for Human Use, Ph. Eur. monograph 0153. Immunological Products
7. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). (25 de Enero de 2001). Note for guidance on plasma-derived medicinal products. Obtenido de CPMP/BWP/269/95 rev. 3: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf
8. Dao, L. N., Lippe, B., Laird, M., & Beierle, I. (2019). Human Growth Hormone. Pharmaceutical Biotechnology, 437-449. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_20
9. EuropaBio. (2011). Guide to Biological Medicines, a focus on Biosimilar Medicines.
10. European Medicines Agency (EMA). (20 febrero 2023). Advanced therapy medicinal products: Overview. Official website of European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
11. European Patients' Academy (EUPATI). (29 de septiembre de 2015). Comités de la EMA: Comité de Terapias Avanzadas (CAT). Página web de EUPATI Toolbox. <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-de-la-ema-comite-de-terapias-avanzadas-cat/?lang=es> Global Change Data Lab. (6 de Febrero de 2023). Our World in Data. Obtenido de Coronavirus (COVID-19) Vaccinations: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
12. Ibarz, M. (2019). Introducción: conceptos básicos y generalidades. Curso de Regulación Sanitaria de Productos Biológicos y Biotecnológicos - edición 2019. Campus de Salud Pública. OPS.
13. Instituto Nacional del Cáncer. (2019). Anticuerpos monoclonales. Diccionario de cáncer del NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/anticuerpo-monoclonal>

14. Malgor, L. A., Valsecia, M. E. (2003). Farmacología clínica de la hormona eritropoyetina. Farmacología de la hematopoyesis: capítulo 1. En Farmacología Médica. (Vol. 4). https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap1_eritro.pdf
15. Molitch, M. E. (2018). Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis. En Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica (pág. 771). Ciudad de México: McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC.
16. National Cancer Institute. (20 de enero de 2022). Can mRNA Vaccines Help Treat Cancer?. Official website of the United States government. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/mrna-vaccines-to-treat-cancer>
17. Novaretti, M. C. Z., & Dinardo, C. L. (2011). Immunoglobulin. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 33(5), 377-382. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110102>
18. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy (OIDP). (6 mayo 2022). Las vacunas lo protegen. HHS.gov. <https://www.hhs.gov/es/immunization/basics/work/prevention/index.html>
19. Romito, A., Cobellis, G. (2015). Pluripotent Stem Cells: Current Understanding and Future Directions. Stem Cells International. Vol. 2016, Article ID 9451492. doi: 10.1155/2016/9451492.
20. Sam, T., & de Leeuw, R. (2019). Follicle-Stimulating Hormone. Pharmaceutical Biotechnology, 429-435. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_19
21. Zuercher, A. W., Berger, M., Bolli, R., Vonarburg, C., Spycher, M., Shebl, A., Spirig, R., Kempf, C., Käsermann, F., & Miescher, S. (2019). Plasma-Derived Immunoglobulins. Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology, 327-368. https://doi.org/10.1007/978-3-030-10811-3_20.