

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI

Applications of monoclonal antibodies in the 21st century medicine

Martha Elena Espinosa-Velázquez¹, Kendria Beatriz Góngora-Parra¹, Leisdel Alfonso-Morales¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Martha Elena Espinosa-Velázquez, correo electrónico: ljriveron@ltu.sld.cu

Recibido: 25 de julio de 2018

Aprobado: 19 de octubre de 2018

RESUMEN

La terapia biológica con anticuerpos monoclonales es una estrategia de tratamiento segura y en rápido crecimiento. Su mecanismo de acción se basa en la unión con las moléculas blanco, causando un efecto directo o indirecto sobre la función de un tejido. El mayor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades permite identificar nuevos blancos que facilitan evolucionar hacia una terapia personalizada. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales y revisiones sistemáticas de los últimos años, en publicaciones académicas y sin limitación de ámbito geográfico, empleando servicios disponibles desde la red Infomed. Se resumieron los tipos de anticuerpos, la clase de inmunoglobulina, las enfermedades y dianas moleculares contra las que están dirigidos, así como los resultados de su aplicación y el perfil de seguridad. Algunos anticuerpos monoclonales en uso son trastuzumab, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo; bevacizumab, en el cáncer de pulmón no microcítico; cetuximab, para localizaciones avanzadas del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; así como nimotuzumab, un anticuerpo humanizado recombinante producido en Cuba, indicado en tumores de cabeza y cuello, de esófago y gliales de alto grado de malignidad. Rituximab, por su parte, ha sido desarrollado para el linfoma no Hodgkin, pero se ha evaluado en la púrpura trombocitopénica. Diversos anticuerpos buscan aplicación en la cardiología, la infectología, el tratamiento del lupus y de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los anticuerpos monoclonales ofrecen un gran abanico de opciones terapéuticas y diagnósticas para múltiples enfermedades.

Palabras clave: ANTICUERPO MONOCLONAL; TERAPIA BIOLÓGICA; NIMOTUZUMAB; RITUXIMAB; INMUNOTERAPIA.

Descriptor: ANTICUERPOS; TERAPIA BIOLÓGICA; RITUXIMAB; TRASTUZUMAB; INMUNOTERAPIA.

SUMMARY

Biological therapy with monoclonal antibodies is a safe and rapidly growing treatment strategy. Its mechanism of action is based on the union with white molecules, causing a direct or indirect effect on the function of a tissue. A greater understanding of the pathophysiology of diseases helps identify new targets that facilitate progress towards a personalized therapy. A bibliographic review of original articles and systematic reviews in recent years was carried out, in academic publications and without limitation of geographical scope, using available services from the Infomed network. The types of antibodies, the immunoglobulin class, the diseases and molecular targets against which they are directed are summarized, as well as the results of their application and the safety profile. Some monoclonal antibodies in use are trastuzumab in the treatment of patients with HER-2-positive metastatic breast cancer, bevacizumab in non-small cell lung cancer, cetuximab for advanced locations of head and neck squamous-cell carcinoma, as well as nimotuzumab, a humanized recombinant antibody produced in Cuba, indicated in tumors of the head and neck, esophagus and glials of high degree of malignancy. Rituximab, on the other hand, has been developed for non-Hodgkin lymphomas, but it has been evaluated in thrombocytopenic purpura. Several antibodies seek application in cardiology, infectology, the treatment of lupus and inflammatory bowel disease. Monoclonal antibodies offer a wide range of diagnostic and therapeutic options for multiple diseases.

Key words: MONOCLONAL ANTIBODY; BIOLOGICAL THERAPY; NIMOTUZUMAB; RITUXIMAB; IMMUNOTHERAPY.

Citar como: Espinosa-Velázquez ME, Góngora-Parra KB, Alfonso-Morales L. Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019; 44(1). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1507>.



Descriptors: ANTIBODIES; BIOLOGICAL THERAPY; RITUXIMAB; TRASTUZUMAB; IMMUNOTHERAPY.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, son moléculas producidas por los linfocitos B y se componen de cuatro cadenas polipeptídicas, dos pesadas y dos ligeras, de acuerdo con su peso molecular, que se unen con una disposición espacial similar a una "Y". Su estructura se puede dividir en una fracción cristalizante (Fc), una región bisagra y una fracción variable (Fab); esta última tiene una región hipervariable, por la que interactúa con el antígeno, para el cual es específico. Estas moléculas pueden circular unidas a las membranas celulares o de manera soluble en el suero. (1)

Los anticuerpos monoclonales (AcM) son anticuerpos idénticos, porque son producidos por un solo tipo de célula B, es decir, todos los linfocitos secretores proceden de un mismo clon o célula madre. (2) Fueron reportados por primera vez en el año 1975, gracias a George Köhler y César Milstein, quienes en Cambridge diseñaron una técnica de hibridación, que usaba células murinas para la obtención de AcM contra una amplia variedad de antígenos. (1) La producción industrial actual utiliza la tecnología de ADN recombinante, con sistemas de expresión celular de mamíferos. (3)

Su aplicación clínica se inició con el muromonab, anticuerpo murino contra la molécula humana CD3, con una respuesta clínica importante en el tratamiento del rechazo al trasplante, aunque su uso fue limitado por la barrera inmunológica que generaba en el humano, receptor de anticuerpos producidos por células de ratón, lo que hacía que su eficacia fuera menor. Por lo anterior, se desarrollaron estrategias de recombinación de ADN, para diseñar moléculas más humanizadas, que disminuyeran la inmunogenicidad de los AcM y así facilitar la generación de mecanismos efectores en las células humanas por medio de los receptores Fc.

Inicialmente fueron modificados los anticuerpos quiméricos, que tenían secuencias murinas en la región Fab y secuencias humanas en el resto de su estructura, lo que mejoró el perfil farmacológico de la molécula. Un ejemplo de este grupo es el abciximab, introducido en el año 1994. La tecnología posteriormente permitió sustituir las secuencias murinas por humanas, exceptuando las regiones determinantes para la unión a los antígenos, dando origen a los anticuerpos humanizados. Estas moléculas humanizadas tenían una mejor tolerancia. (1)

Si bien se emplea para designarlos el acrónimo Mab, de la frase en inglés *monoclonal antibody*, los AcM se pueden dividir así en: (4)

1. Murinos, con sufijo -omab, son 0 % humanos, con un alto potencial inmunogénico.
2. Quiméricos, -ximab, 66 % humanos y potencial inmunogénico intermedio.
3. Humanizados, -zumab, 90 % humanos, con un potencial inmunogénico bajo.

4. Humanos, -umab, 100 % humanos y un potencial inmunogénico muy bajo.

El mecanismo de acción de los AcM se debe a la unión con las moléculas blanco, las cuales pueden ser: receptores de superficie de membrana, proteínas asociadas a un sistema enzimático o proteínas circulantes, causando un efecto directo o indirecto sobre la función de un tejido. (1)

Los AcM pueden ser administrados de manera parenteral, por las rutas intravenosa, subcutánea o intramuscular. Su eliminación se da principalmente por dos vías: por endocitosis del complejo inmune (anticuerpo-antígeno) con degeneración lisosomal posterior, o por aclaramiento de la célula o molécula en el sistema retículo-endotelial. El tiempo de depuración es variable y es más corto para los murinos (horas a días) y más largo para los humanos (semanas). La vía de excreción hepática o renal no tiene un papel significativo. El perfil de interacciones es muy bajo por su especificidad terapéutica. (1)

Las reacciones adversas se pueden dividir principalmente en dos: la primera es el efecto del AcM sobre su proteína diana que genera una alteración fisiológica significativa, como la de los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*) alfa, que se usa con fines antiinflamatorios y puede generar inmunosupresión, favoreciendo el desarrollo de infecciones, principalmente tuberculosis. El otro tipo de reacción adversa es la interacción del AcM, o de la proteína intervenida, sobre otros tejidos o sistemas enzimáticos diferentes a los esperados, como la inflamación epidérmica de los anticuerpos contra los factores de crecimiento epidérmicos en el manejo del cáncer. Otras reacciones adversas son: hipersensibilidad por el síndrome de liberación de citocinas, las desencadenadas por el excipiente o por la inmunogenicidad del AcM, cuya severidad es variable y puede causar un compromiso anafiláctico e, inclusive, el síndrome coronario agudo, como el síndrome de Kounis. (1)

Los AcM son utilizados en muchas regiones del mundo, como en los Estados Unidos, China, España y Chile. Cuba no se ha quedado atrás en cuanto a este tema, en su haber científico se registran grandes avances y resultados innovadores, como es la creación del nimotuzumab. Este anticuerpo es uno de los que se utiliza en el país y en la provincia de Las Tunas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, como son los de cabeza y cuello.

Con el advenimiento de la terapia biológica, basada en AcM, las posibilidades terapéuticas están en constante expansión, todo de la mano del desarrollo de la biología molecular, en tanto el mayor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades genera nuevos blancos que impactan en la etiopatogenia de la enfermedad y permiten una terapia personalizada. (1) Desde su creación hasta la actualidad, la utilización de los AcM se ha podido extrapolar a especialidades como Oncología,

Hematología, Reumatología, Medicina Interna, Cardiología, Gastroenterología, entre muchas.

En la actualidad un gran número de publicaciones científicas reportan el uso de los AcM en el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, el rechazo a trasplantes y en la Reumatología. Se trata de una modalidad terapéutica en franca expansión, que ya llega a la atención primaria de salud y demanda de su conocimiento por parte de los trabajadores de la salud, lo que constituye el problema que ha llevado a la realización de esta revisión bibliográfica. Para ello se consultaron artículos originales y revisiones sistemáticas de los últimos años, en publicaciones académicas y sin limitación de ámbito geográfico, empleando los servicios disponibles desde la red Infomed.

DESARROLLO

Uso de los anticuerpos monoclonales en enfermedades oncológicas

En los últimos años ha sido creciente el interés en la búsqueda de nuevos tratamientos para los diferentes tipos de cáncer; prueba de esto es que, de acuerdo con el informe de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) sobre medicinas y vacunas en desarrollo de 2013, de un total de 907 posibles nuevos medicamentos, 338 eran terapias para el cáncer y, de estos, 170 estaban basados en AcM. (5)

No se puede obviar la utilidad de los AcM en el diagnóstico tumoral *in vivo*, pues han sido empleados como mecanismos localizadores de la lesión y transportadores de isótopos radioactivos o medicamentos, que son liberados en el microambiente tumoral como una estrategia terapéutica combinada. (5)

Las terapias biológicas para cáncer han ido incorporándose vertiginosamente al tratamiento estándar en varias indicaciones, lo que ha promovido la investigación continua en condiciones de la práctica médica; ejemplos de AcM en este campo son: trastuzumab en el cáncer de mama, rituximab en el linfoma no Hodgkin, bevacizumab en el cáncer de colon, en el glioma recurrente. (6)

En 1998 la FDA aprobó el uso de trastuzumab (*Herceptin*), un AcM humanizado de tipo IgG1 producido por tecnología de ADN recombinante, para ser utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Este anticuerpo se une a dos sitios específicos del dominio extracelular de HER2, inhibiendo su dimerización y estimulando la lisis celular mediada por anticuerpos. Posteriormente, en respuesta a la resistencia al tratamiento de algunos pacientes, fueron creados pertuzumab, cetuximab y matuzumab, anticuerpos dirigidos contra epítopes diferentes, pero con similar actividad. (5)

Variadas inmunoterapias han sido diseñadas basadas en la proteína MUC1, como los AcM humanizados huBrE-3 y R-1549 (pemtumomab), usados en

tratamientos combinados de radioinmunoterapia en cáncer de mama y otras localizaciones con promisorios resultados. (5)

La supervivencia del cáncer de pulmón, a pesar de la introducción de nuevos tratamientos quimioterápicos, sigue siendo muy pobre. Por eso, se están desarrollando estrategias terapéuticas basadas en nuevas dianas moleculares. En este sentido, en base a que parece que el tumor depende del proceso de angiogénesis para su crecimiento, invasión y metástasis, se dispone ya de bevacizumab. Se trata de un AcM que inhibe la angiogénesis, bloqueando la actividad del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con histología no escamosa, la combinación de quimioterapia basada en platino y bevacizumab ha demostrado una mayor tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y de supervivencia global. Sin embargo, este fármaco se asocia con efectos secundarios importantes, como hipertensión arterial y riesgo de hemorragias graves. Por lo tanto, está limitado a pacientes con histología no escamosa, buen *performance status* y sin historia de hemoptisis. (7)

Otra alternativa para bloquear la vía del EGFR (siglas en inglés del receptor del factor de crecimiento epidérmico) es la utilización de AcM, como cetuximab y panitumab, que se unen al dominio extracelular del EGFR. Cetuximab, combinado con quimioterapia, parece mejorar los resultados, si se compara con la quimioterapia sola. (7)

Bevacizumab ha sido evaluado en un estudio de fase III de pacientes con cáncer de ovario y ascitis, que recibieron quimioterapia durante 15 meses, con reportes de mejoría y aumento de la supervivencia. (8)

Cetuximab fue aprobado por la FDA, en combinación con la radioterapia, para uso en localizaciones avanzadas del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello como único agente, o en combinación con quimioterapia a base de platino, para formas recurrentes o metástasis de este mismo tipo de cáncer. (9)

La industria biotecnológica cubana también ha dotado al sistema nacional de salud de nuevas terapias biológicas para cáncer, como el nimotuzumab, un AcM humanizado y recombinante, dirigido contra el EGFR. Estudios controlados con este fármaco han mostrado su acción antiproliferativa tumoral, proapoptótica, antiangiogénica y radiosensibilizante, lo cual manifiesta su seguridad y eficacia terapéutica. Estos atributos han sido el soporte para su aprobación como indicación de uso en tumores avanzados de cabeza y cuello, tumores avanzados de esófago y tumores gliales de alto grado de malignidad en pacientes adultos y niños, en adición a los tratamientos convencionales, como la radioterapia y la quimioterapia. (6)

Los AcM no solo son utilizados para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, sino que su uso se

extiende más allá, algunos de estos compuestos sirven también como marcadores biológicos. El anticuerpo Hector Battifora de células mesoteliales 1 (HBME-1) es generado contra la superficie de las microvellosidades de las células mesoteliales, presentes en la mayoría de los cánceres de tiroides y ausentes en lesiones benignas. Presenta una buena especificidad, pero una baja sensibilidad, dado que su diana no se expresa en casos de carcinoma papilar de tiroides con células oncocíticas. (10)

Anticuerpos monoclonales y enfermedades hematológicas

El AcM rituximab está indicado para el linfoma no Hodgkin; en un estudio realizado en Uruguay en el 2014 y un reporte de caso publicado en Perú en el 2015 se observaron semejanzas y contradicciones con respecto al uso de este medicamento en la púrpura trombocitopénica; cabe destacar que esta enfermedad no está en el prospecto del rituximab.

En Uruguay se obtuvo respuesta con rituximab en tres de cuatro pacientes afectados por trombocitopenia inmune refractaria, con una media de tiempo de respuesta de 9,25 semanas. (11) En Perú, un paciente inició tratamiento con plasmaféresis y metilprednisolona, sin mejoría siete días después. Entonces, se indicó rituximab y a los dos días las plaquetas subieron a 60000/mm³. La mejoría clínica y de los resultados de laboratorio fue evidente. (12) En ambos casos la utilización del rituximab fue efectiva y solo existieron diferencias en el tiempo de respuesta del medicamento. (13)

El AcM ior-t1, precursor murino del itolizumab, reconoce la molécula CD6 humana en 88-94 % de las células mononucleares periféricas malignas de pacientes con leucemia linfocítica crónica B y en casi el 100 % de los linfocitos de lesiones cutáneas de pacientes con linfomas T cutáneos (LTC). Su versión humanizada, el itolizumab, mantiene similares patrones de reconocimiento por el CD6, además de unirse a células tumorales que expresan la molécula CD5. (13)

Existen evidencias clínicas de la eficacia del ior-t1 en los pacientes con LTC. En reportes previos se mostró que su empleo en forma tópica indujo regresión clínica e histopatológica de las lesiones dérmicas de paciente con esta entidad. Posteriormente, en un ensayo clínico fase I, se utilizó el ior-t1 por la vía endovenosa como monoterapia y se observó una respuesta clínica objetiva de 2 a 8 meses de duración en el 80 % de los pacientes tratados. (13)

Aplicaciones en cardiología

Son diversos los usos en esta área: como antiplaquetarios, antídotos, en el trasplante de corazón, como moduladores de la inflamación, en la hipercolesterolemia, entre otros ejemplos que a continuación se describen: (1, 14)

- Abciximab: es un AcM quimérico, cuya fracción Fab está dirigida contra la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa. Es utilizado para la prevención de

complicaciones trombóticas de las intervenciones coronarias percutáneas en el infarto agudo de miocardio con elevación de ST, con evidencia angiográfica de trombo masivo, sin reflujo o complicaciones trombóticas. Como reacciones adversas se presentan la hipersensibilidad y la inmunogenicidad por sus características moleculares; el riesgo de sangrado es de alrededor del 3,9 % de los casos y la trombocitopenia inmune, en el 10 % de los pacientes, después de la segunda aplicación.

- Idarucizumab: es un AcM humanizado, cuya fracción Fab se une al dabigatrán, con una afinidad 350 veces mayor del anticoagulante por el anticuerpo que por la trombina, lo que revierte su efecto desde el primer minuto de la infusión. Estudios realizados reportan efectos colaterales menores, como la cefalea y el *flush* en pacientes con hemorragias asociadas al dabigatrán.

- Muromonab (OKT3): el AcM murino contra el complejo CD3 de los linfocitos T, causa una disminución de estas células, evita el rechazo del órgano. Es utilizado en el trasplante del corazón con rechazo agudo resistente a esteroides, como complemento a la terapia con ciclosporina o tacrolimus y micofenolato o azatioprina. Para demostrar su utilidad se deben medir los niveles de células CD3 basales, y a los cuatro días es cuando se espera un descenso a menos de 50 células en la citometría de flujo. Por ser un AcM murino, presenta una alta incidencia de síndrome de liberación de citocinas (70-100 %), edema pulmonar (10-20 %), inmunosupresión con infecciones (36 %) y desarrollo de linfoma asociado a infección por virus Epstein-Barr, por lo que su uso ha caído a menos del 1 % de los trasplantes.

- Basiliximab: es un AcM quimérico contra el receptor de la interleucina 2 (IL-2), usado como terapia de inducción para reducir el rechazo agudo en el período postrasplante o contra el rechazo del injerto cardíaco. Su efectividad es menor que la inmunoglobulina antitimocito de conejo en el rechazo agudo. Este medicamento posee una baja incidencia de síndrome de liberación de citocinas (en un 10 % de los casos) y de anticuerpos contra la quimera, comparado con los AcM murinos, al igual que cierto grado de inmunosupresión, que favorece infecciones en especial por citomegalovirus, principalmente, cuando se usa con otros inmunosupresores.

- Daclizumab: este es un AcM humanizado contra la IL-2, utilizado como terapia de inducción en el trasplante cardíaco con menor perfil de inmunogenicidad que los otros AcM de este grupo, aunque su evidencia es contradictoria en la incidencia de rechazo agudo postrasplante. También, existen reportes sobre un posible aumento de mortalidad asociado a este medicamento.

- Pexelizumab: es un AcM humanizado contra la proteína C5 del complemento, bloqueando la formación del complejo de ataque de la membrana (C5b-9), lo cual se traduce en una disminución de la apoptosis celular. Tiene varios estudios en el infarto agudo de miocardio con elevación de ST y la cirugía cardíaca, en especial, en la revascularización coronaria, buscando disminuir el daño celular por

isquemia y reperfusión. Su efecto dura el tiempo durante el cual es infundido, sin efectos adversos de importancia.

- Tocilizumab: es un AcM humanizado contra el receptor de la IL-6. Múltiples estudios han mostrado la correlación entre los niveles de IL-6, los de la proteína C reactiva y el fibrinógeno, lo que se asocia con la presencia de enfermedad coronaria. Un consorcio para el análisis aleatorizado mendeliano del receptor de la IL-6 evaluó el efecto del tocilizumab usado en la artritis reumatoide y la inflamación articular sobre la incidencia de enfermedad coronaria, tras lo que encontró que el bloqueo del receptor de la IL-6 disminuye el riesgo de la enfermedad coronaria en este subgrupo de pacientes.

- Canakinumab: es un AcM humano contra el receptor de la IL-1b, con un efecto antiinflamatorio y antitrombótico en situaciones clínicas donde hay sobreexpresión de la IL-1b. Este medicamento disminuye la IL-6, el fibrinógeno y la proteína C reactiva sin efectos sobre las plaquetas. Tiene estudios en curso para uso en la enfermedad endotelial/cardiovascular. Hasta el momento es una molécula bien tolerada, con bajo perfil de las reacciones adversas.

- Gevokizumab: es un AcM humanizado contra IL-1b, que se encuentra en estudios para la enfermedad coronaria.

- Evolocumab (AMG 145), alirocumab y bococizumab: los dos primeros son AcM humanos y el último es humanizado, dirigidos contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK 9), proteína que media la degradación lisosomal del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el hepatocito, en menor grado en el intestino y el riñón. La inhibición de la interacción de la PCSK 9 con el receptor de LDL, reduce la degradación de estos receptores lo que disminuye los niveles de LDL circulante. Actualmente, han sido evaluados principalmente en estudios para hipercolesterolemia familiar y pacientes intolerantes a las estatinas. Generalmente, estos anticuerpos presentan pocas reacciones adversas, de las cuales las más comunes son los cuadros similares a síntomas gripales. Se encuentran en fase III más de treinta ensayos clínicos para el evolocumab y el alirocumab, que buscan nuevas indicaciones para su uso en cuanto a regresión de la placa aterosclerótica en administración concomitante con las estatinas y los eventos cardiovasculares.

Aplicaciones en las infecciones virales

Los grandes avances científicos y tecnológicos de esta última década han conducido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (vih-1). Un ejemplo de ello es el descubrimiento de una nueva generación de anticuerpos monoclonales neutralizantes (NmAbs en inglés), con gran potencia y con la capacidad de neutralizar más del 90 % de las cepas circulantes del vih-1. (15)

En un estudio realizado en Buenos Aires, Argentina, los resultados demuestran que, además de bloquear la infección de las células blanco y contener la replicación viral aguda, los NmAbs son capaces de potenciar la respuesta endógena de los pacientes infectados y promover la eliminación de aquellas células infectadas que constituyen el reservorio viral. (15)

Siguiendo el principio de ayudar al sistema inmunológico del paciente en los primeros días de la infección y ante las dudas de los sueros humanos, se ha intentado solucionar el problema con la producción *in vitro* de anticuerpos monoclonales específicos frente al virus Ébola. La infección natural por este agente desencadena la inducción de anticuerpos neutralizantes dirigidos básicamente contra la glicoproteína transmembrana GP, la cual es esencial en los procesos de unión al receptor celular, el proceso de fusión y la entrada en el hospedero. Los primeros estudios se realizaron en 2014, obteniéndose un panel de AcM murinos con capacidad para dar reacción cruzada, avidéz y capacidad de fijación a los principales epítomos de la GP viral. (16)

A partir de ellos se seleccionaron aquellos anticuerpos de mayor afinidad y especificidad (MB-003 y Zmab); cada uno de ellos contiene tres AcM únicos y propios: MB-003 está formado por tres anticuerpos quiméricos humanizados (c13C6, c6D8 y h13F6), mientras que Zmab está compuesto por otros tres (m1H3, m2G4 y m4G7). Ambos preparados aportan una inmunización pasiva frente al virus Ébola, pues reaccionan directamente contra los principales epítomos del virus. (16)

Anticuerpos monoclonales y el cólera

En un estudio realizado en el Instituto Finlay, de La Habana, se obtuvo un diagnosticador rápido, basado en partículas de látex acopladas a un AcM contra el lipopolisacárido de *Vibrio cholerae* O1. Se usaron partículas de látex de 0,8 µm en una suspensión al 10 %, a las que se acopló durante 2 h a 37°C el AcM a 0,25 mg/mL. Se evaluó la sensibilidad, la especificidad y el desempeño en 84 muestras de heces de pacientes con diagnóstico presuntivo de cólera. El diagnosticador que se obtuvo no evidenció reactividad cruzada frente a cepas no-O1, ni contra otros enteropatógenos. El diagnosticador látex presentó valores de sensibilidad (97,87 %), especificidad (97,29 %) y eficacia (97,6 %) muy similares al diagnosticador comercial CTK-Biotech. El diagnosticador látex que se obtuvo se puede utilizar en el diagnóstico rápido de la enfermedad. (17)

Anticuerpos monoclonales en la terapia del dolor

Los AcM son altamente específicos para un antígeno concreto y típicamente tienen vidas medias largas; por ello, los anticuerpos anti-CGRP se han planteado como una opción para el tratamiento preventivo de la migraña. Están en fase de desarrollo varios de ellos: (18)

- LY2951742 es un AcM humanizado contra CGRP, con estudios de fase I y II completos.
- ALD403 es otro AcM humanizado contra CGRP. Un ensayo de fase Ib ha evaluado su tolerabilidad, farmacocinética y eficacia en la prevención de la migraña episódica frecuente.
- AMG 334 tiene como diana el receptor del CGRP. Se han completado dos estudios de fase Ib para evaluar la tolerabilidad y el perfil farmacocinético en administraciones subcutánea e intravenosa y están en marcha dos estudios de fase II para valorar su eficacia y tolerabilidad en la prevención de la migraña episódica y la crónica.
- El AcM LBR-101 actúa bloqueando la unión del CGRP a su receptor y fue creado para la prevención de la migraña crónica. Los estudios de fase I sugieren que es un fármaco seguro y bien tolerado por vía subcutánea e intravenosa.

Anticuerpos monoclonales relacionados con las enfermedades reumatológicas y del colágeno

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20, presente en el linfocito B maduro. (19, 20) En el lupus eritematoso sistémico (LES) se encuentran numerosos reportes de casos de su uso con éxito en manifestaciones graves de la enfermedad en estudios observacionales. De manera interesante, esto no se pudo demostrar en estudios controlados en pacientes con LES. En casos que presentan compromiso renal, el estudio aleatorio y controlado "LUNAR" no mostró beneficio cuando se agregó rituximab al esquema de micofenolato/corticosteroides en la inducción de remisión de la nefritis lúpica. Sin embargo, dado lo atractivo de su mecanismo de acción, como es el bloqueo del linfocito B con la consiguiente disminución de la formación de anticuerpos eventualmente patogénicos, se ha insistido en su uso, por ejemplo, en el estudio observacional "RITUXILUP", en el que se administró rituximab seguido por micofenolato sin corticosteroides orales, con resultados similares a los obtenidos históricamente por otros esquemas clásicos. (19)

Osteoporosis

Denosumab es un AcM totalmente humano, que tiene una alta afinidad por RANKL, molécula conocida por su destacado papel en la osteoclastogénesis. Las propiedades farmacocinéticas son superiores, comparado con otros medicamentos, lo que se traduce en un intervalo de dosificación más largo. Es el más avanzado de todos los compuestos en investigación y ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la osteoporosis y en Estados Unidos para la atención de la misma y las metástasis óseas. (21)

Suprime, de una manera dependiente de la dosis, el telopeptido N-terminal del colágeno tipo 1 urinario

(NTXu), molécula que también es usada como marcador bioquímico de la resorción ósea, hasta en el 81 % en las mujeres posmenopáusicas. El denosumab en mujeres aumenta la densidad mineral ósea en la columna lumbar, entre 3,0 y 6,7 %, comparado con la pérdida de 0,8 % en el grupo placebo. (21)

Experiencia del uso de anticuerpos monoclonales en gastroenterología

En la actualidad cuatro fármacos biológicos anti-TNF- α han sido aprobados para el uso en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII): infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra TNF- α , de origen 75 % humano y 25 % murino, cuyo mecanismo de acción consiste en la neutralización del TNF- α , produciendo una reacción de citotoxicidad mediada por células y un aumento de la muerte celular activada por linfocitos T CD8+. Adalimumab, por su parte, es un AcM recombinante de clase IgG1, dirigido contra el TNF- α y cuyo mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Distintos estudios han mostrado la eficacia y seguridad de infliximab y adalimumab en la EII (tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerativa), para cumplir con los objetivos del tratamiento y, con ello, modificar la evolución de la enfermedad. (22)

Anticuerpos monoclonales y psoriasis

En un estudio realizado en Brasil sobre medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de psoriasis se utilizaron los AcM adalimumab, infliximab y efalizumab, los resultados obtenidos fueron alentadores. Estos AcM demostraron tener cierto margen de seguridad y escasos efectos adversos. (23)

Aunque en la mayoría de los estudios se describen pocos efectos adversos de los AcM, es importante tener en cuenta que sí pueden existir en muchos casos y pueden llegar a ser graves; esto no les resta la gran importancia y el avance en tratamientos que brindan los AcM.

CONCLUSIONES

La mayoría de los autores concuerdan que los anticuerpos monoclonales constituyen un gran abanico de opciones terapéuticas y diagnósticas para múltiples enfermedades. Se reporta gran efectividad en diferentes enfermedades oncológicas, como es en el cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y mamas. Son muy utilizados en la cardiología para prevenir complicaciones del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Los virus como el VIH y el ébola han sido blancos del uso actual de los anticuerpos monoclonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Adams-Sánchez CD, Tobón-García GJ. Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna. *Rev. Colomb. Cardiol.* [revista en internet]. 2016, Jul [citado 21 de marzo 2018]; 23(4): 293-300. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563316001133>.
2. Delgado-Calle J, Pérez-Campo F, Riancho J. Avances en el estudio de los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de esclerostina en células humanas. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* [revista en internet]. 2014 [citado 21 de marzo 2018]; 6(4): 103-108. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/3609/360933662006/>.
3. Keiser RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet.* [revista en internet]. 2010 [citado 21 de marzo 2018]; 49(8): 498-607. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/11531280-000000000-00000>.
4. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* [revista en internet]. 2010 [citado 21 de marzo 2018]; 9(4): 325-38. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd3003>.
5. Sarmiento-Rubiano L. Antígenos asociados a tumores y su potencial uso en el tratamiento del cáncer. *Salud Uninorte* [revista en internet]. 2015 [citado 21 de marzo 2018]; 31(1): 118-137. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/817/81739659012.pdf>.
6. Martínez G, Salva Camaño S, Sierra P, Castillo B, Jiménez C, Dávila A, et al. Seguridad y efectividad del nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía* [revista en internet]. 2015 [citado 21 de marzo 2018]; 5(2): 123-132. Disponible en: <http://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/240>.
7. López González JL, Navarro Expósito F, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de pulmón no microcítico. Actualización. España. *Medicine* [revista en internet]. 2013 [citado 21 de marzo 2018]; 11(24): 1429-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213704979>.
8. Kipps E, Tan D, Kaye S. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nature Reviews. Cancer* [revista en internet]. 2013 [citado 21 de marzo 2018]; 13(4): 273-282. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc3432>.
9. Dorsey K, Agulnik M. Promising New Molecular Targeted Therapies in Head and Neck Cancer. *Drugs* [revista en internet]. 2013 [citado 21 de marzo 2018]; 73(4): 315-325. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-013-0025-3>.
10. Chiganer G, Ghersevich S, Sánchez A, Luis Novelli J. Biología Molecular en el cáncer de tiroides. *Revista Médica De Rosario* [revista en internet]. 2011 [citado 21 de marzo 2018]; 77(3): 147-156. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/e98039Chiganer.pdf>.
11. López M, Oliver C, Grille S, Viroga S, Ramos C, Speranza N et al. Uso de rituximab en trombocitopenia inmune: experiencia en el Hospital de Clínicas. *Rev. Méd. Urug.* [revista en internet]. 2014 [citado 21 de marzo 2018]; 30(1): 30-36. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/rmu_2014.pdf.
12. Tapia-Pérez RF, Meléndez-Pérez SH, Manzaneda-Quiroz M, Álvarez-Gamero JC. Uso del rituximab en púrpura trombocitopénica trombótica: reporte de un caso. *Acta Med Per.* [revista en internet]. 2015 [citado 21 de marzo 2018]; 32(2): 113-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/966/96642606007/>.
13. Izquierdo Cano LM, Espinosa Estrada EE, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez LG, Ávila Cabrera OM, Hernández Ramírez P, et al. Anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab (anti-cd6) en síndromes linfoproliferativos cd 6+. Experiencia preliminar. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en internet]. 2014 [citado 21 de marzo 2018]; 30(3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=53355>.
14. Xavier Pintó, García Gómez MC. Nuevos tratamientos para la hipercolesterolemia. *Medicina Clínica* [revista en internet]. 2016 [citado 21 de marzo 2018]; 146(4): 172-177. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775315000767>.
15. Jaworski JP. Nueva terapia con anticuerpos monoclonales permitiría eliminar el reservorio del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1). *Medicina (Buenos Aires)* [revista en internet]. 2017, Enero [citado 21 de marzo 2018]; 77(1): 77. Disponible en: <http://medicinabuenosaires.com/revistas/vol77-17/n1/77-Carta%20al%20comite%20de%20Red.pdf>.
16. Reina J. Situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ébola. *Revista Española de Quimioterapia* [revista en internet]. 2016, Feb [citado 21 de marzo 2018]; 29(1): 1-7. Disponible en: http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_1_completo.pdf#page=12.

17. Cuello-Pérez M, Otero-Alfaro O, Reyes-López F, Camacho-Casanova F, Fernández-Castillo S, Mora-Guerra R, et al. Obtención de un diagnosticador rápido de cólera, basado en partículas de látex acopladas a un anticuerpo monoclonal contra lipopolisacárido de *Vibrio cholerae* O1. *Revista Vaccinmonitor* [revista en internet]. 2015, Enero [citado 21 de marzo 2018]; 24(1): 10-20. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60403>.
18. García Alhama J, Huerta Villanueva M. Las nuevas terapias que ya han llegado y las que pueden llegar. Investigación reciente y futura en migraña. *Dolor* [revista en internet]. 2015, Enero [citado 21 de marzo 2018]; 30(1): 43-52. Disponible en: <https://medes.com/publication/96800>.
19. Llanos L, Massardo L. Tratamientos Biológicos para Nefropatía Lúpica. *Rev. Chil. Reumatol.* [revista en internet]. 2015 [citado 21 de marzo 2018]; 31(1): 11.
20. Alonso Castellanos S, Soto Céliz M, Alonso Galarreta J, del Riego Valledor A, Miján de la Torre A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición Hospitalaria* [revista en internet]. 2014, Feb [citado 21 de marzo 2018]; 29(2): 259-268. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014000200004.
21. Posada Andrés F, Aguirre Hernán D, García Casallas JC, Lodo Patiño JD, Valle Oñate R. Nuevas terapias en osteoporosis. *Rev. Colomb. Reumatol.* [revista en internet]. 2016, Mar [citado 21 de marzo 2018]; 23(1): 34-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812316000189>.
22. Rojas C, Silva V, Hernández E, Thomann N, Palomo J, Estela R, et al. Experiencia del uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital público. *Gastroenterol. Latinoam* [revista en internet]. 2015 [citado 21 de marzo 2018]; 26(2): 94-100. Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n200003.pdf>.
23. Cruz Lopes L, Sanches do Nascimento Silveira M, Alves de Camargo I, Barberato-Filho S, Del Fiol FdS, Osorio-de-Castro Garcia Serpa C. Biological drugs for the treatment of psoriasis in a public health system. *Rev. Saúde Pública* [revista en internet]. 2014, Agos [citado 21 de marzo 2018]; 48(4): 651-661. Disponible en: <http://www.periodicos.usp.br/rsp/article/view/85714>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.