

# De la sueroterapia a los anticuerpos monoclonales: Nuevas perspectivas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas del niño

*Roberto Hernández Marco\**

Profesor Titular de Pediatría de la Universitat de València

## INDICE

1. Introducción
  - 1.1. La mortalidad por enfermedades infecciosas en la infancia
  - 1.2. Los antecedentes
    - 1.2.1. La identificación de los agentes externos como causa de enfermedades: La mentalidad etiopatológica.
    - 1.2.2. Los productos bacterianos (toxinas) como causa de la enfermedad, la respuesta del huésped y el inicio de la inmunoterapia.
2. La sueroterapia
3. Una visión diferente: el bacteriófago
4. Las inmunoglobulinas
  - 4.1. La gammaglobulina intramuscular
  - 4.2. Nuevas estrategias con inmunoglobulinas policlonales intravenosas
    - 4.2.1. IVIG en RN prematuros para la prevención de la sepsis neonatal
    - 4.2.2. IVIG hiperinmune en pacientes trasplantados y niños con SIDA
5. Los anticuerpos monoclonales
  - 5.1. Estructura y función de los anticuerpos
  - 5.2. Descubrimiento y desarrollo de los anticuerpos monoclonales
  - 5.3. Avances biotecnológicos para la producción de anticuerpos monoclonales
  - 5.4. Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales
  - 5.5. Uso clínico de los anticuerpos monoclonales: Anticuerpos terapéuticos
    - 5.5.1. Anticuerpos monoclonales terapéuticos para enfermedades infecciosas
    - 5.5.2. Anticuerpos monoclonales para enfermedades bacterianas
    - 5.5.3. Anticuerpos monoclonales para enfermedades víricas
6. Estado actual del empleo de las Inmunoglobulinas y los anticuerpos monoclonales en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas en el niño.
  - 6.1. El comienzo: las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS)
    - 6.1.1. Impacto de la infección por VRS en la infancia. Grupos de riesgo
    - 6.1.2. VRS y asma
  - 6.2. Prevención de la infección por VRS
    - 6.2.1. El fracaso de la vacuna con virus inactivado
    - 6.2.2. Inmunoprofilaxis pasiva anti-VRS: IgG hiperinmune
    - 6.2.3. Anticuerpo monoclonal anti-VRS: Palivizumab
7. El futuro
  - 7.1. Nuevos mAbs antibacterianos en investigación de interés pediátrico
  - 7.2. La industria: Nuevas necesidades
8. Conclusión

## 1. INTRODUCCIÓN

### La mortalidad por enfermedades infecciosas en el mundo y la infancia

Las enfermedades infecciosas han sido una permanente amenaza al género humano. Desde las plagas bíblicas y la peste de Atenas en tiempos antiguos, la Muerte Negra de la Edad Media, la pandemia de “Gripe Española” de 1918, que mató entre 20 y 50 millones de personas y, más recientemente, la pandemia del VIH, las enfermedades infecciosas han seguido emergiendo y reemergiendo de una forma que desafía a las predicciones más ajustadas.

En los últimos años, la pandemia de gripe H5N1, después de la amenaza de la gripe aviar, el SARS asociado con el coronavirus aparecido en Asia en 2002, el brote de síndrome hemolítico urémico (SHU) ligado a una contaminación alimentaria (shiga-toxina) durante el verano de 2012 en Alemania y el norte de Europa, originaron una fuerte conmoción social y alarma en los sistemas de salud con consecuencias psicológicas en los ciudadanos y económicas en los estados. El actual brote de virus Ébola, después del último en Uganda en 2000, que está ocurriendo en África Occidental (Guinea Konacry, Liberia y Sierra Leona) ha levantado la alarma en las organizaciones sanitarias (OMS, CDC, Instituto Pasteur), en las ONG que trabajan “in situ”, en los medios de comunicación y en la sociedad global. Por último, uno de los hechos más inquietantes que han ocurrido en los últimos años fue la deliberada diseminación de una enfermedad infecciosa: 22 casos de ántrax maligno, que ocasionaron 5 muertes en Estados Unidos, consecuencia del bioterrorismo en 2001.

De los datos disponibles puede concluirse que el impacto de las enfermedades infecciosas en la mortalidad mundial es importante: en conjunto, constituyen la segunda causa de muerte. Se estima que cada año se producen 55 millones de muertes en el mundo, de las que aproximadamente 7 millones, casi el 15%, son causadas directamente por las enfermedades infecciosas y más millones de muertes están producidas por los efectos secundarios de las infecciones.

Pero las enfermedades infecciosas no solo comprometen seriamente a la salud de la población sino que provocan discapacidad: suponen casi el 30% de todos los años de vida con discapacidad (DALYs), es decir de los años perdidos de vida saludable. A nivel mundial, la OMS concluye que las enfermedades infecciosas contribuyen con cerca de 450 millones de DALYs cada año e incluyen, como causas más significativas, la neumonía (21%), el SIDA (20%), la gastroenteritis infecciosa (19%), la malaria (14%), el sarampión (10%), la tuberculosis (8%) y la tos ferina (5%).

Por lo que se refiere a la mortalidad de la infancia, a nivel mundial, el nuevo índice de *mortalidad de la niñez* (< 5 años), un indicador de los Objetivos del Milenio propuestos por la OMS, aunque se aprecia que desciende, todavía las cifras son muy elevadas y la falta de equidad es alarmante. En 2008, la cifra total de defunciones (8,8 millones) se redujo un 30% de los 12,4 millones calculados para 1990, y se estima que la tasa de mortalidad en 2008 (65/1.000 nacidos vivos) supone una reducción del 27% respecto a los 90/1.000 nacidos vivos de 1990. Más del 95% de las muertes se produce en países con bajos ingresos. En estos países los niños tienen 16 veces más de probabilidad de morir antes de los 5 años que los de países con ingresos altos.

En niños menores de 5 años, la *neumonía* es la causa principal de mortalidad a nivel mundial, el 16% de todas las muertes. En conjunto, la infección respiratoria de vías bajas (neumonía/bronquiolitis) ocasiona algo más de 3 millones de muertes, casi 1/3 (29%) de los fallecimientos en niños menores de 5 años. No obstante, según recoge el último informe de la OMS sobre la salud en el mundo (OMS, Estadísticas sanitarias mundiales 2010), la *desnutrición* es la principal causa subyacente en aproximadamente la tercera parte de las defunciones infantiles. La subida de los precios de los alimentos, unida a la disminución de los ingresos, en muchos países ha elevado el riesgo de malnutrición, sobre todo en los niños. En algunos países la prevalencia de la desnutrición ha aumentado y en 2005 todavía había en el mundo unos 186 millones de niños menores de 5 años con retraso de crecimiento.

Puede concluirse que las enfermedades infecciosas, principalmente las infecciones respiratorias de vías bajas (neumonía y bronquiolitis) unidas a la desnutrición, como condición subyacente, junto con la prematuridad y las infecciones del recién nacido (sepsis, meningitis y neumonía) constituyen las causas más frecuentes de mortalidad en los primeros 5 años de vida.

### **Los antecedentes**

*La identificación de los agentes externos como causa de enfermedades: La mentalidad etiopatológica.*

La consideración de la enfermedad a partir de su causa eficiente supuso el último enfoque científico del trípede sobre el que descansa la moderna patología, a continuación de las mentalidades *anatomoclínica* y *fisiopatológica*. Este nuevo enfoque, conocido como *mentalidad etiopatológica* se fundamenta en la observación de que muchas enfermedades son producidas por agentes microbianos. Como en otras teorías científicas, la teoría microbiana de la enfermedad infecciosa constituyó una interpretación más profunda de la realidad ampliada por la aplicación de nuevos recursos técnicos en un contexto social, económico y profesional determinado.

Sin embargo, no hay que olvidar que este nuevo enfoque no era realmente nuevo, pues desde muy antiguo se conocían los efectos nocivos sobre el organismo de diversos tóxicos y parásitos y se intuía, además la naturaleza transmisible de ciertas enfermedades, especialmente las de carácter epidémico, las exantemáticas y las febriles. El origen parasitario de algunas afecciones, como los gusanos intestinales o los artrópodos cutáneos (sarna) se conocían desde la más remota Antigüedad. También era común la percepción de que ciertas enfermedades están vinculadas a factores ambientales como el aire y el agua (Libro *Sobre las epidemias* del *Corpus Hippocraticum*). Durante la Edad Media, en la Europa Occidental, coexisten los conceptos de *contagio* y de *miasma* que fueron asumidos sin discusión durante la gran epidemia de peste conocida como Muerte Negra y que desde el Nordeste de China, en el 1334, se extendió al Oriente Próximo siguiendo las rutas comerciales y desde allí a la península de los Balcanes y a Italia. La primera *cuarentena* de la que se tiene noticia fue decretada por las autoridades venecianas en 1377 en la actual Drubovnic.

Notable fue la aportación de Girolamo Fracastoro (1483-1553) que descartó que las enfermedades pestilentes sean debidas a la putrefacción de los humores, atribuyendo su origen a los *seminaria morbi* o *seminaria contagiorum*, elementos pequeñísimos e invisibles capaces de invadir

y reproducirse en el cuerpo del huésped y cuya difusión puede producirse por contacto directo o indirecto (fómites). Su obra, sin embargo, tuvo escasa repercusión en la construcción de la medicina de su tiempo y de la nosología de los siglos XVII y XVIII. Lo bien cierto es que la percepción científica de estos fenómenos y su aplicación a la práctica clínica no cristalizaron hasta la segunda mitad del siglo XIX.

López-Piñero y Brines, en su *Historia de la Pediatría* (2009) han sugerido que fue la doctrina de *la generación espontánea*, esto es la creencia de que las formas inferiores de vida pueden surgir espontáneamente de la materia inanimada, una de las causas principales de la tardanza en formular una teoría científica de las enfermedades infecciosas. La noción de la generación espontánea, un hecho conocido desde los inicios de los tiempos históricos, fue considerada por Aristóteles y por su extraordinario peso intelectual propició que fuera incorporada por Hipócrates, reafirmada y perfeccionada por Galeno y se mantuviera durante toda la Edad Media y el Renacimiento sin discusión por médicos, científicos y filósofos (Tomás de Aquino, Avicena, Arnau de Vilanova), salvo contadas excepciones como el italiano Francesco Redi (1626-1697). Ni siquiera la observación de los pequeños animáculos por el microscopio, tras el desarrollo del instrumento por Antonio van Leeuwenhoek (1632-1723), pudo excluir la noción de la generación espontánea que se prolongó a la Ilustración y la primera mitad del siglo XIX. El golpe de gracia, lo proporcionaría definitivamente Louis Pasteur en su serie de experimentos publicados sobre la fermentación en los años 1860 y 1862 (*Sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère. Examen de la doctrine des générations spontanées, 1861*), en un tiempo influido por la teoría celular de Virchow de que toda célula provenía de una célula precedente (*omnis cellula e cellula*).

La formulación de la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas comenzó hacia 1840 con las observaciones microscópicas de los procesos de fermentación y putrefacción, los descubrimientos microbiológicos ligados a las infecciones, en especial las características morfológicas y funcionales de las bacterias, y las especulaciones sobre la etiología específica de las enfermedades contagiosas (Bretonneau, Semmelweis, Villemin). A partir de 1860-70, Louis Pasteur y Robert Koch, liderando las escuelas francesa y alemana son los que fundamentarán, desde un punto de vista doctrinal, la mentalidad etiopatológica gracias a sus brillantes descubrimientos y a la pléyade de discípulos que la promovieron y la impusieron en el mundo científico y en la práctica clínica junto las nuevas disciplinas que surgieron tras el conocimiento de la respuesta del organismo a la infección y los tratamientos iniciales (inmunología, inmunoterapia y alergia).

*Los productos bacterianos (toxinas) como causa de la enfermedad, la respuesta del huésped y el inicio de la inmunoterapia.*

El descubrimiento de que el poder patógeno de ciertas bacterias se debía a que segregaban sustancias tóxicas, denominadas *toxinas*, se inicia con la identificación y el aislamiento de la toxina diftérica por Emil Roux (1853-1933) y Alexandre Yersin (1863-1943) en 1888 y condujo poco tiempo después al descubrimiento e identificación de productos fabricados por el organismo, las *antitoxinas*, que actuaban como antagonistas de las primeras. Así, en 1890, Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato, trabajando juntos en Berlín en el laboratorio de Robert Koch, fueron los primeros en descubrir que la administración subletal de estas toxinas daba lugar a la aparición en el

suero de productos antitóxicos que, no sólo eran capaces de protegerlos con dosis elevadas de la toxina, sino que también podían ser transferidas a otros animales y en ellos seguir siendo eficaces. Además, también demostraron la especificidad de estos productos: la antitoxina del tétanos no puede neutralizar la toxina diftérica y viceversa. Su clásico trabajo titulado “Sobre el mecanismo de la inmunidad a la difteria y al tétanos en animales”, publicado en el *Dutsche Medicinische Wochenschrift* (*Von Behring E, Kitasato S: Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunitat and der Tetanus-Immunitat bei thieren. Dtsch Med Wochenschr 1890; 16: 1113-1114*), señaló el nacimiento de una nueva disciplina, la inmunología. El término “antitoxina” fue entonces, por primera vez utilizado en su variante como “antitoxisch”.

## 2. LA SUEROTERAPIA

El descubrimiento de Behring y Kitasato en 1890 de la transferencia pasiva de antitoxinas constituye la primera aportación al tratamiento de las enfermedades infecciosas y el inicio de la inmunoterapia. Su suero contra la difteria fue por primera vez probado, con éxito, en un niño enfermo en 1891 en el Hospital Le Charité de Berlín.

El método se mostró muy eficaz y se extendió rápidamente. De acuerdo con las estimaciones del propio Behring, sólo en Alemania la administración de la antitoxina produjo una reducción del 75% de la mortalidad de la difteria, salvando casi 45.000 vidas humanas, especialmente niños. En París, el suero antidiftérico disminuyó la mortalidad por difteria del 52% al 25%. Por este descubrimiento, Behring fue galardonado con el primer Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1901.

Poco tiempo antes, Kitasato había comunicado el efecto favorable de la administración de suero con la antitoxina tetánica, elaborado en el mismo equipo de investigación. Aunque su repercusión social fue inicialmente menor: el tétanos, a pesar de una elevada mortalidad superior al 90% y considerado incurable, no producía en 1900 una imagen tan visible como problema grave de Salud Pública. Sin embargo, debe reconocerse que unos años después, tras comprobar que la antitoxina disminuyó la mortalidad al 40%, en la Primera Guerra Mundial (1914-18), se confirmó plenamente su eficacia para la prevención del tétanos entre los cientos de miles de soldados heridos.

La inyección de sueros heterólogos, procedentes de animales (principalmente caballos, vacas y conejos) previamente inmunizados artificialmente, demostró su eficacia y constituyó la base de la seroterapia como procedimiento para la transmisión pasiva de defensas. El éxito de esta terapéutica y su repercusión científica fue enorme como lo demuestra el ingente número de libros y artículos que se escribieron sobre el tema.

Casi simultáneamente, Paul Ehrlich, otro miembro del equipo de investigadores del laboratorio de Koch en Berlín, realizó la estandarización de la sueroterapia, lo que condujo al desarrollo de procedimientos para la cuantificación del efecto terapéutico, incluyendo el concepto de LD50. Este planteamiento constituyó el antecedente inmediato de su teoría de la *cadena lateral* con la que explicó la especificidad de la respuesta inmunológica y el mecanismo de generación de los anticuerpos. Su contribución incluyó además la transferencia pasiva de anticuerpos de la madre

al feto y la presencia de anticuerpos en la leche materna, aspectos éstos poco conocidos de sus investigaciones.

En los años siguientes (1890-1910), la industria farmacéutica incipiente y los propios gobiernos en muchos países, pusieron en marcha programas para la preparación y producción de sueros animales para el tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por toxinas y se inició la inmunoterapia con sueros heterólogos específicos para las enfermedades bacterianas, el cáncer y otras enfermedades.

Igual importancia revistió la obtención pocos años después de sustancias atóxicas con propiedades antigénicas, las denominadas anatoxinas, que sirvieron de base a las inmunizaciones. Iniciado el camino con Gaston Ramon (1886-1963), su utilización supone uno de los logros más importantes en la prevención de las enfermedades infantiles y uno de los factores más decisivos para la prevención de las enfermedades infecciosas y la reducción de la mortalidad infantil.

Como el suero empleado procedía de animales inmunizados que contenía muchas proteínas heterólogas con capacidad reactogénica e inmunogénica, su administración frecuentemente se acompañaba de manifestaciones clínicas agudas (anafilaxia) y subagudas (fenómeno de Arthus) que, en conjunto, fueron denominadas “enfermedad por el suero“. Aunque inicialmente supusieron auténticos desastres su análisis en profundidad reveló una fecunda área de investigación (Richet, Arthus, von Pirquet, los esposos Dick) que permitió sentar las bases sobre las que se desarrolló la alergia.

La aparición de síntomas reconocidos como secundarios a la sueroterapia en casi la totalidad de los pacientes tratados con dosis repetidas, condujo a métodos para la purificación del suero, puestos en marcha ya por el propio Behring (digestión con papaína). Además, al tratarse de una preparación de anticuerpos policlonales que contenía una concentración indefinida de múltiples anticuerpos específicos y no específicos, fue extremadamente difícil estandarizar la calidad de los sueros y asegurar la eficacia de estos productos para la terapéutica.

Esta sueroterapia fue utilizada ampliamente durante el primer tercio del siglo XX hasta aproximadamente el inicio de la 2ª Guerra Mundial, para el tratamiento de numerosas enfermedades bacterianas, incluyendo la difteria, la escarlatina, la neumonía y la meningitis, producidas por los patógenos más frecuentes: el estreptococo, el neumococo, el meningococo y el *H. influenzae*. Su efecto más importante fue el descenso moderado de la tasa de mortalidad específica para estas infecciones. Como ejemplo de la amplia difusión alcanzada se ilustra en que más del 80% de los pacientes diagnosticados con neumonía neumocócica a finales de los años 1930s en la mayoría de los grandes hospitales europeos y norteamericanos fueron tratados con sueroterapia tipo-específica.

El efecto beneficioso de la sueroterapia se demostró mayor cuando el tratamiento se iniciaba en las fases iniciales de la enfermedad. Además, como consecuencia de su especificidad, era preciso identificar precozmente al microorganismo y, en el caso del *Str. pneumoniae*, de su serotipo. Un informe del comité de ensayos terapéuticos del Medical Research Council del Reino Unido fechado en 1934, afirmaba que la identificación del neumococo y de su serotipo en el esputo de pacientes con neumonía, debía estar disponible en las primeras 6-8 h del diagnóstico. En tal caso, se permitía

iniciar el tratamiento con el tipo I o el tipo II del suero antineumocócico de Felton. Si no era posible disponer de la tipificación, se iniciaba de forma empírica con ambos sueros (lo que producía una sobrecarga de volumen y proteica), continuando la siguientes dosis con el suero adecuado, según los resultados del laboratorio, cada 12 horas. (*The serum treatment of lobar pneumonia. A report of the Therapeutic Trials Committee of the Medical Research Council. The British Medical Journal 1934; Feb/10: 241-245*).

La sueroterapia con sueros heterólogos fue empleada en adultos y niños con meningitis bacteriana por *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Tras la incorporación de las sulfamidas se mantuvo de forma combinada con ella en muchos hospitales hasta que estuvo disponible la penicilina en 1943. Antes de la sueroterapia, la mortalidad de la meningitis bacteriana era prácticamente del 100%. Los resultados tras su incorporación, valorables por la disminución de la mortalidad, fueron más limitados que en otras enfermedades por las secuelas frecuentes y graves, principalmente neurológicas, que se apreciaron tras la superación de la enfermedad infecciosa.

Cuando en los años 40 se introdujo la quimioterapia antimicrobiana con antibióticos se produjo de manera entusiasta la posibilidad de combinarla con la sueroterapia, que como hemos visto se había demostrado eficaz, con el objetivo de mejorar los resultados. Este planteamiento se apoyó en las observaciones de la infección experimental en el laboratorio que sugerían mayor efectividad del tratamiento combinado que cualquiera de los dos administrados de forma aislada en las infecciones producidas por el estreptococo, el neumococo y el meningococo, lo que indujo a recomendar la terapia combinada para las infecciones graves. Sin embargo, diferentes estudios mostraron que el tratamiento combinado no era más efectivo que la quimioterapia antimicrobiana sola, acompañándose además de efectos secundarios más frecuentes y graves. Como consecuencia de ello, la sueroterapia fue abandonada al no ofrecer ventajas objetivas y cuantificables sobre los antibióticos y mostrar desventajas sustanciales en la producción, el coste y la toxicidad.

### **3. UNA VISIÓN DIFERENTE: EL BACTERIÓFAGO**

Un “invisible microbio dotado de propiedades antagónicas contra la bacteria”, fue descrito por Félix d’Herelle en 1917 al que denominó bacteriófago por su parasitismo obligado, aunque había sido referido por Twort en 1915 en una publicación que no tuvo muchas consecuencias. d’Herelle había observado la desaparición de los bacilos de la disentería coincidiendo con la aparición de un microorganismo de menor tamaño que atravesaba los filtros de porcelana. Como el mismo autor sospechó, el fenómeno está ampliamente distribuido pues la mayoría de las especies bacterianas estudiadas han mostrado ser parasitadas por virus bacterianos. El mismo d’Herelle utilizó una preparación de fago por vía oral para tratar la disentería, con éxito, en 5 niños en 1919 y su laboratorio en París dispuso de al menos 5 preparaciones de fagos contra varias infecciones. Durante la década de 1930 la industria farmacéutica en Europa y Norteamérica comercializaron productos a base de fagos. A pesar de este desarrollo inicial, tras la 2ª Guerra Mundial, los países occidentales abandonaron esta línea terapéutica coincidente con la aparición de la antibioterapia; únicamente se mantuvo el interés por su estudio y la aplicación clínica en la Europa Oriental y la antigua Unión Soviética.

#### 4. LAS INMUNOGLOBULINAS

Si el suero antidiftérico procedente de animales puede considerarse el primer ensayo clínico con un agente inmunobiológico, el segundo ensayo fue la utilización de suero humano para el tratamiento o la prevención de enfermedades. El suero o el plasma de un único donante humano se empleó de forma ocasional desde los primeros años del siglo XX, para la protección frente a algunas enfermedades infecciosas, especialmente las producidas por algunos virus (sarampión, poliomielitis, fiebre amarilla, rabia). El donante era seleccionado atendiendo a la presencia del anticuerpo específico (suero de convaleciente). Este suero de convaleciente se empleó en la epidemia de gripe de 1918 (“*spanish influenza*”) apreciándose, en un meta-análisis reciente, una disminución del riesgo de mortalidad del 20 %, que fue del 40% cuando se administró precozmente.

##### **La gammaglobulina intramuscular**

Todas estas experiencias condujeron a la obtención y empleo de las inmunoglobulinas (Ig), especialmente a partir de su fraccionamiento, permitiendo disponer de la inmunoglobulina G (IgG), a finales de la década de 1930s. Cohn y cols. fueron los primeros en idear un método que permitió el fraccionamiento en frío con alcohol del plasma (fracción 1, que contenía la albúmina y fracción 2 la inmunoglobulina) y obtener un producto con un alto contenido de IgG. Poco antes de finalizar la 2ª Guerra Mundial, estuvo disponible la fracción 2 de plasma humano proveniente de la mezcla de múltiples donantes adultos (Globulina Sérica Humana Inmune) que fue inyectada por vía i.m. a soldados americanos para controlar los brotes de sarampión y de hepatitis infecciosa. Tras el conflicto bélico, la terapia con IgG humana se recomendó para prevenir y/o modificar el curso clínico del sarampión, de la hepatitis infecciosa (A) y, con una eficacia más discutible, en otras enfermedades infecciosas (tos ferina).

Ogden C. Bruton fue el primero en emplear la IgG como terapia sustitutiva. En 1952 refirió que el suero de un niño de 8 años con bacteriemias recurrentes por *Str. pneumoniae* contenía bajas concentraciones de gammaglobulina (IgG). Bruton trató la agammaglobulinemia de este niño con inyecciones regulares de IgG derivada de plasma humano. El tratamiento condujo a un aumento sostenido de las concentraciones séricas de IgG y a una reducción muy importante del número de infecciones graves. En 1952, el año de la publicación de Bruton, pocos podían apreciar las implicaciones de estas observaciones trascendentales para la supervivencia, posteriormente comprobada, de pacientes con inmunodeficiencia de anticuerpos congénita o adquirida.

La administración de IgG se extendió para incluir otras deficiencias primarias y secundarias de anticuerpos. Las inmunodeficiencias primarias incluyen, además de la agammaglobulinemia de Bruton (ligada al cromosoma X), otras enfermedades con concentraciones disminuidas de IgG tales como la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia específica de anticuerpos, y la deficiencia de subclases de IgG (excepto la deficiencia de IgG3). Otras inmunodeficiencias combinadas primarias que pueden beneficiarse del tratamiento con IgG incluyen la ataxia-telangiectasia con hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Finalmente, pacientes con inmunodeficiencia combinada grave también requieren la administración de IgG antes y después del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La IgG se administró siempre por vía intramuscular porque la vía intravenosa provocaba reacciones sistémicas graves, lo que limitó la dosis a administrar (100-150 mg/kg de peso, muy dolorosa con dosis mayores). En los primeros años de 1980s se dispuso de productos de IgG para su administración intravenosa (IVIG), permitiendo aumentar hasta de 10 a 20 veces la dosis de IgG administrada. La disponibilidad actual de preparados de IGg por vía subcutánea (SCIG) ha permitido un menor número de efectos secundarios, una alta efectividad y un coste menor, al poderse administrar en el domicilio del paciente. Por ello son las formulaciones recomendadas actualmente para la prevención de infecciones en pacientes con deficiencia primaria o secundaria de anticuerpos.

Simultáneamente a las mejoras tecnológicas, se obtuvieron globulinas policlonales humanas hiperinmunes (específicas para patógenos) permitiendo sustituir a las IgGs iniciales y ampliar las indicaciones para la prevención o el tratamiento del tétanos, el botulismo, el sarampión, la rubeola, la hepatitis B, la rabia, la varicela, la infección por citomegalovirus y algunas fiebres hemorrágicas.

Tras el conocimiento de la acción antiinflamatoria e inmunomoduladora de los anticuerpos, las indicaciones del tratamiento con IgG se ha extendió a otras enfermedades con mecanismo patogénico inmunológico, entre ellas la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Guillain-Barré, el SIDA en el niño, junto a otras enfermedades neurológicas, reumatológicas y autoinmunes.

Los efectos secundarios de la administración de las IVIG, como consecuencia de la mayor dosis, son más frecuentes que por vía intramuscular. Predominan la fiebre, la cefalea las artralgias y mialgias y el rash. Menos frecuentes son las reacciones anafilactoides (urticaria, broncoespasmo), la meningitis aséptica y la enfermedad del suero. Los efectos adversos de las SCIG son menos frecuentes y más leves (eritema y dolor local y fiebre moderada). El riesgo de transmisión de enfermedades, que siempre ha estado presente al tratarse de un hemoderivado, en la actualidad se considera mínimo.

## **Nuevas estrategias con inmunoglobulinas policlonales intravenosas**

### *IVIG en Recién Nacidos Prematuros para la prevención de la sepsis neonatal*

En 1955, Orlandini y cols, demostraron que las IgG de la sangre de cordón de los recién nacidos (RN) a término, procedentes de la madre como consecuencia de la transferencia placentaria, eran similares o superaban ligeramente las del suero de la madre. El rápido crecimiento del niño y el catabolismo proteico conducen a un rápido descenso tras el nacimiento con concentraciones que pueden situarse en menos de la cuarta parte de las observadas en cordón entre los 4 y los 6 meses de edad. En cambio, los RN pretérmino tienen menos IgG al nacimiento y presentan una hipogammaglobulinemia moderadamente grave en los primeros meses de vida.

Aunque se conocía que la administración de IgG intramuscular a los RN, estudiada en los años 1960s, no reduce la incidencia de infecciones graves, el incremento de la prematuridad y el bajo peso, junto a la creciente morbilidad infecciosa en los RN pretérmino, especialmente la derivada de la sepsis precoz por el estreptococo del grupo B (GBS) y de la sepsis nosocomial

(estafilococo, enterobacterias Gram negativas, *Candida*) en las unidades de cuidados intensivos neonatales, generó la necesidad de incorporar nuevas estrategias terapéuticas en estos RNs. En la última década del siglo XX se realizaron ensayos terapéuticos prospectivos con IVIG o con IVIG hiperinmune GBS-específica para reducir las tasas de mortalidad neonatal por la infección por GBS. Estos estudios dieron resultados escasamente optimistas. Simultáneamente, se pusieron en marcha otros ensayos para la prevención de la sepsis neonatal de origen nosocomial, que tampoco fueron concluyentes. A pesar de ello, el interés por la prevención de las infecciones en el RN continuó y en un ensayo en 2000, se compararon los efectos de la profilaxis (IVIG, 1 g/kg los días 0, 3, 7, 14 y 21) en los RN con concentraciones de IgG en el cordón  $< 4$  g/L con los de mayor concentración. Tampoco en este caso se obtuvo una reducción del número de episodios de infección ni de la mortalidad en los niños a los que se administró la IVIG. Un comentario editorial del momento concluyó que “IVIG no debe ser empleada para la prevención de infecciones nosocomiales en RN prematuros”.

Un metanálisis reciente, que ha incluido los datos de la mayoría de estudios controlados con placebo (n=5.054 niños), sobre la prevención de la infección nosocomial con IgG en RN pretérmino, solamente encuentra una ligera disminución de la incidencia de sepsis (entre el 3% y el 4%) sin poder demostrar modificaciones en otros tipos de infección (neumonía, meningitis, tejidos blandos).

De todos estos estudios cabe inferir que en el RN pretérmino la sepsis precoz por GBS y la tardía (nosocomial) tienen una patogenia más compleja que la derivada de la reducción aislada de IgG y que el tratamiento con IVIG ha demostrado una utilidad marginal en la prevención o el tratamiento de estas infecciones neonatales graves. El tratamiento es económicamente costoso, además de la exposición de los pacientes al riesgo de patógenos transmitidos por la sangre. Por ello, se desaconseja el empleo profiláctico de IVIG para la prevención de la infección neonatal de origen nosocomial.

#### *IVIG hiperinmune en pacientes trasplantados y niños con SIDA*

La infección por citomegalovirus (CMV) ha emergido como un problema grave en niños y adultos con inmunosupresión por la quimioterapia antineoplásica o el trasplante de órganos. En la década de 1980s se comunicó que la infección grave por CMV podía ser atenuada o prevenida por la inmunoterapia pasiva con IgG específica. Aunque la IgG-CMV fue aprobada y comercializada en 1991, el tratamiento es económicamente costoso y no siempre previene de la enfermedad CMV grave en pacientes con inmunosupresión. La profilaxis con CMV-IG está indicada en pacientes con riesgo de infección por CMV por el trasplante de órgano asociado a ganciclovir en caso de receptores de órgano CMV-positivo.

Los lactantes y niños con SIDA se benefician del tratamiento con IVIG junto a los antirretrovirales si están hipogammaglobulinémicos (IgG  $< 250$  mg/dl) y han presentado infección bacteriana recurrente, bronquiectasias, trombocitopenia inmune, coinfección por parvovirus B-19 y fracaso de la vacunación.

La experiencia con la IVIG hiperinmune para la prevención de la infección grave por virus respiratorio sincitial (VRS-IVIG) en lactantes nacidos prematuramente se trata más adelante.

## 5. LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Más de 80 años después de que Behring y Kitasato iniciaran la sueroterapia, los avances en el conocimiento de la estructura y la función de las inmunoglobulinas, que ocurrieron en las décadas de máximo desarrollo de la inmunología (1950-1980), así como las posteriores aportaciones de la biología celular y molecular, permitieron el descubrimiento en 1975 de los anticuerpos monoclonales (mAbs). En los 35 años siguientes a la producción del primer mAb, estas moléculas se han constituido en piezas centrales del crecimiento de la biotecnología y de la industria farmacéutica.

### Estructura y función de los anticuerpos

Los anticuerpos humanos son glicoproteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas que son secretadas por los linfocitos B para identificar y neutralizar microorganismos extraños o antígenos.

La estructura de los anticuerpos comprende cuatro cadenas polipeptídicas: un par de cadenas pesadas (H) y otro de cadenas ligeras (L) dispuestas en forma de Y. Se agrupan en distintos isotipos dependiendo de la estructura de las cadenas pesadas que contienen. Los cinco isotipos de anticuerpos se denominan IgG, IgM, IgE, IgA e IgD. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son del tipo IgG.

Las cadenas ligeras consisten en una región variable (VL) y una constante (CL) mientras que las pesadas presentan una región variable (VH) y tres constantes. Los dos brazos de la Y están formados por el doble apareamiento, mediante enlaces covalentes, de las cadenas pesadas con las ligeras, conformando la región de unión con el antígeno (Fab). La parte de las dos cadenas pesadas (más largas) que no se aparean con las ligeras, forma la cola de la Y o fragmento cristalizante (Fc), que se une a los brazos por una zona flexible o “bisagra”.

Funcionalmente, el Fc que es común a todos los anticuerpos del mismo tipo, sirve para proporcionar la señal para las funciones efectoras del anticuerpo regulando, además, su vida media. El reconocimiento y la unión con el antígeno se realiza por el Fab en su extremo más distal, denominado fragmento variable (Fv) compuesto por las dos regiones variables (VH y VL) de las cadenas pesadas y ligeras. La unión de este Fv con el antígeno se realiza por medio de seis regiones determinantes-complementarias (CDRs), tres de ellas provenientes de la cadena H y las otras tres de la cadena L. La secuencia de aminoácidos de las CDRs es la que confiere la especificidad y la gran variabilidad de los anticuerpos. Mediante la recombinación genética, la respuesta inmune humoral es capaz de generar un repertorio de anticuerpos de una gran diversidad, posibilitando la capacidad de los anticuerpos para unirse a la amplia variedad de antígenos que contienen en su superficie los patógenos y otras células.

En el caso de la IgG, el resultado de esta estructura es una molécula bivalente que tiene una vida media sérica prolongada como consecuencia de su reciclamiento en los vasos sanguíneos, por una vía dependiente del pH, por la acción del receptor neonatal del Fc (FcRn) en la célula endotelial.

La principal función biológica de los anticuerpos es unirse a cualquier antígeno que haya entrado al organismo, con el fin de facilitar su eliminación. Las regiones de un antígeno que son reconocidas específicamente por los anticuerpos se denominan determinantes antigénicos o epítomos. Un antígeno puede presentar diferentes epítomos y por tanto provocar la producción de una amplia gama de anticuerpos por parte de los linfocitos B (policlonal). Además de su acción sobre los antígenos externos, los anticuerpos juegan un papel regulador (modulador) de la inmunidad celular y de la respuesta inflamatoria al unirse a algunas moléculas y células efectoras del sistema inmune.

Los anticuerpos actúan a través de varios mecanismos mediados por sus fragmentos o regiones variables (Fv) y el fragmento cristizable (Fc). La unión selectiva a los epítomos específicos en el antígeno diana es una propiedad crucial desde el punto de vista funcional que es realizada por los fragmentos variables (Fv). El fragmento cristizable Fc realiza otras funciones importantes que incluyen, la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC), el estímulo de la fagocitosis dependiente de anticuerpo (ADCP) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). La ADCC y la ADCP están mediadas por los receptores FC, mientras que la CDC está mediada por las proteínas de la cascada del complemento, tales como C1q y C5. Otra función de la región Fc es la extensión de la vida media (T1/2 de 21 días para la IgG humana) a través de la interacción con el receptor Fc neonatal de las células endoteliales.

### **Descubrimiento y desarrollo de los anticuerpos monoclonales**

De forma natural, la respuesta inmune a la acción de un antígeno o de un microorganismo es policlonal. Sin embargo, en 1975 César Milstein y Georges Köhler, dos científicos del Laboratorio de Biología Molecular en Cambridge, fueron los primeros en obtener líneas celulares híbridas de mieloma que eran capaces de producir anticuerpos monoclonales frente a antígenos seleccionados. Descubrieron que “in vitro” pueden formarse clones celulares simples productores de anticuerpos por la fusión de células plasmáticas (procedentes del bazo de ratón) inmortalizadas en mielomas de células B (*hibridoma*), pudiendo generar millones de descendientes idénticos que producen un único tipo de anticuerpo (monoclonal). Por su descubrimiento fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina en 1984.

Estos anticuerpos monoclonales han revolucionado el diagnóstico de enfermedades a partir de su empleo en el inmunoanálisis. Anclando en ellos los radioisótopos (radioinmunoanálisis y el análisis inmunoradiométrico) y los enzimas (enzimainmunoanálisis y el método de inmunoabsorción ligado a enzimas – ELISA), los anticuerpos monoclonales se emplean para el diagnóstico y la vigilancia de las enfermedades humanas, para asegurar la calidad de los alimentos y de otros materiales biológicos y para examinar pequeñas cantidades (trazas) de fármacos y toxinas. Ellos han capacitado a los investigadores a ver el exterior y el interior de las células, facilitando el desarrollo de nuevas tecnologías de la imagen como la citometría de flujo (empleada para analizar

las “etiquetas” de células sanguíneas y de células de tejidos) y la microscopia confocal (para estudiar el interior de nuestras células).

El descubrimiento de Milstein y Köhler puede considerarse también el paso más importante para el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos para la terapéutica. Al comienzo, la utilización de los anticuerpos monoclonales para tratar enfermedades humanas fue limitada debido a que, al producirse en los ratones (sufijo: *-omab*), su administración inducía una respuesta HAMA (human anti-murine antibody) y su función efectora estaba reducida en humanos.

Con el fin de superar ambos inconvenientes se desarrollaron los anticuerpos quiméricos ratón-humano (sufijo: *-ximab*). Esto fue posible con métodos de ingeniería genética realizando un injerto completo del fragmento variable antígeno-específico de un anticuerpo de ratón en el fragmento constante de un anticuerpo humano. Las moléculas quiméricas resultantes eran 65% humanas, mostraban una vida media más prolongada y una menor inmunogenicidad, aunque todavía significativa.

Para mejorar las propiedades y capacidades de los mAbs, se desarrollaron los mAbs humanizados (sufijo: *-zumab*) injertando únicamente las regiones hipervariables del anticuerpo murino en el armazón del anticuerpo humano, resultando moléculas que eran aproximadamente 95% humanas. Aunque parecía resolver el problema de la inmunogenicidad de los anticuerpos murinos y quiméricos, el proceso de humanización tenía limitaciones y era muy laborioso.

El advenimiento de nuevas tecnologías como la presentación en superficie de fagos (fago-display) y la disponibilidad de cepas de ratones transgénicos que expresan los dominios variables humanos ha permitido la generación de mAbs completamente humanos (sufijo: *-umab*).

Tanto los mAbs humanizados como los completamente humanos tienen un potencial inmunogénico muy reducido y muestran propiedades funcionales muy similares a las IgG endógena humana.

### **Avances biotecnológicos para la producción de anticuerpos monoclonales**

La perspectiva actual y futura de la biotecnología para conseguir una mayor efectividad y funcionalidad de los mAbs se orienta a:

#### *Avances tecnológicos para las funciones efectoras de los mAbs*

La conjugación con fármacos, tóxicos, enzimas o radioisótopos produce un compuesto que combina la especificidad y selectividad del anticuerpo con la potente acción tóxica de un fármaco que lleva enganchado sobre la diana terapéutica al liberar el fármaco o la citotoxina cuando el anticuerpo está adherido o internalizado en la célula.

Los anticuerpos biespecíficos se refieren a compuestos que permiten la interacción con dos antígenos diana, que mejoran la acción terapéutica del anticuerpo.

#### *Tecnologías de mejora de la afinidad de los mAbs*

La unión de los anticuerpos con sus dianas está siendo mejorada con procedimientos de bioingeniería que modifican la propia glicoproteína o modifican la estructura química de las regiones hipervariables de las que depende la afinidad y adhesión al antígeno.

#### *Tecnologías de mejora de la eficacia terapéutica de los mAbs*

La incremento de mAbs humanizados en la terapéutica disminuye la inmunogenicidad de estos compuestos. La pegilación se orienta principalmente para fragmentos de anticuerpo que uniéndose al poli-etilen-glicol (PEG) permite que atraviesen la barrera celular y prolongar el tiempo hasta su eliminación, aumentando su vida media y el efecto terapéutico.

Se puede concluir que desde la aprobación del primer anticuerpo monoclonal murino para uso terapéutico en 1986 (OKT3) al primer biespecífico en 2009, los anticuerpos monoclonales y sus derivados son actualmente fármacos clave de la industria farmacéutica. Avances en la ingeniería de los anticuerpos y en los métodos de producción de anticuerpos monoclonales posibilitan el desarrollo clínico de nuevos anticuerpos dotados con nuevas propiedades respecto a la vida media, la función efectora y la estabilidad. Además, terapéuticas más complejas están siendo desarrolladas basadas en anticuerpos biespecíficos, combinaciones de anticuerpos y anticuerpos con potencial de atravesar la barrera hematoencefálica lo que repercutirá en muchos aspectos de la terapéutica.

#### **Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales**

A pesar del creciente número de mAbs empleados en la terapéutica, ciertos aspectos de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas no están suficientemente aclarados. El hecho de que sean moléculas dirigidas contra dianas específicas puede explicar, en parte, sus especiales características farmacodinámicas y de farmacocinética no lineal. La variabilidad interindividual de la farmacocinética de los mAbs puede explicarse por las variaciones individuales relativas a la expresión de la molécula diana y a la generación de respuestas inmunológicas contra el mAbs administrado (formación de anticuerpos anti-mAbs). La dotación genética del receptor y las características clínicas de la enfermedad pueden explicar de algún modo la variabilidad farmacodinámica entre individuos.

La vida media de la IgG1, IgG2 e IgG4 en humanos es aproximadamente de 21 días, mientras que la de la IgG3, que tiene una diferente afinidad con el Fc-receptor neonatal, es de 7 días. La vida media de los mAbs terapéuticos por lo general aumenta según el grado de humanización, así:

Murino (1,5 días) < Quimérico (10 días) < Humanizado (12-20 días) < Humano (15-20 días)

La vida media más corta de los mAbs de ratón se ha atribuido a la ausencia de unión de la IgG murina al Fc-receptor neonatal, así como a la generación de HAMA.

La eliminación de los mAbs es un proceso complejo dependiente de múltiples factores que incluyen el catabolismo proteico, la interacción con el Fc-receptor neonatal, la eliminación de la diana contra la que se dirige el mAbs, su capacidad inmunogénica, la degradación proteolítica y la glicosilación.

## **Uso clínico de los anticuerpos monoclonales: Anticuerpos terapéuticos**

Desde su descubrimiento en 1975, la investigación de sus posibles aplicaciones terapéuticas ha experimentado un avance espectacular. A mediados de la década de 1980, se introdujo un anticuerpo anti-CD3 (Muromonab-OKT3, OrthoClone) para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos y se sustentaron esperanzas para su inclusión en el tratamiento de otras enfermedades, especialmente en el campo de la oncología. En los últimos 10 años, el desarrollo de nuevas tecnologías de producción de mAbs a gran escala y la generación de grandes colecciones de anticuerpos han consolidado a estas moléculas como herramientas clave para el diagnóstico y la terapéutica.

Se considera que las posibilidades de los mAbs en este ámbito son enormes y ofrecen nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades (cáncer, autoinmunes, inflamatorias, enfermedades infecciosas) y para el trasplante. Debido a su alta especificidad y a su versatilidad como vehículos transportadores de fármacos, toxinas o radioisótopos, los mAbs ejercen su acción terapéutica de forma altamente selectiva. Esto permite dirigir la terapia de forma específica a las células dañadas del organismo por la enfermedad y a los microorganismos o toxinas que lo invaden desde el exterior, respetando al resto de células y tejidos sanos.

Dianas terapéuticas reconocidas por los mAbs terapéuticos aprobados en la actualidad para uso clínico incluyen a toxinas bacterianas, virus, células tumorales, citoquinas, factores de crecimiento y otros anticuerpos.

### **Anticuerpos monoclonales terapéuticos para enfermedades infecciosas**

Aunque los mAbs se han hecho indispensables en el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, su inclusión en la terapéutica de las enfermedades infecciosas es mucho menor. Actualmente (2014) más de 40 mAbs están autorizados para uso terapéutico. Hasta 2013 solamente un mAb había sido aprobado para una enfermedad infecciosa, el palivizumab (Synagis®), un mAb humanizado autorizado en 1998 para la prevención del VRS en lactantes de alto riesgo. En diciembre de 2012 la FDA aprobó el raxibacumab (Abthrax®, GSK), un mAb humano, para el tratamiento del ántrax por inhalación en niños y adultos, de empleo combinado con los antibióticos adecuados y para la profilaxis del ántrax por inhalación cuando los tratamientos alternativos no están disponibles o no son apropiados. Raxibacumab no está aprobado en Europa (EMA).

Puede llamar la atención esta situación porque, en contraste con el uso de mAbs en Oncología, cuyo éxito depende de que pueda discriminarse entre los antígenos propios que expresan las células sanas y las neoplásicas, la administración pasiva de anticuerpos en las enfermedades infecciosas se ve favorecida por las importantes diferencias antigénicas entre el microorganismo y las células propias del paciente.

Las enfermedades infecciosas proporcionan un conjunto muy rico de “dianas”. Algunas enfermedades infecciosas producen una respuesta inmunológica humoral tras la infección natural que permite el desarrollo de la resistencia natural a la infección, por lo que son muy susceptibles

para la prevención o el tratamiento con anticuerpos. Históricamente los anticuerpos han sido efectivos cuando se han dirigido contra los microorganismos o sus productos, tales como las toxinas. En otras ocasiones la respuesta a la infección se produce por mecanismos propios de la inmunidad celular, en los que la terapia con anticuerpos no ha sido efectiva. Sin embargo, actualmente se dispone de suficiente evidencia que indica que es posible producir mAbs protectores frente a microorganismos de este grupo como *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Leishmania* e *Histoplasma capsulatum*. Incluso microorganismos intracelulares pueden ser susceptibles a los anticuerpos (*Cryptococcus neoformans*).

Actualmente, aunque se dispone de una amplia variedad de antibióticos y otros fármacos antimicrobianos con demostrada eficacia, frecuentemente esta eficacia se ve comprometida, lo que constituye uno de los motivos prioritarios para el desarrollo de mAbs contra: 1) Bacterias multirresistentes, en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos, donde se centran actualmente la mayor parte de los mAbs en fase de ensayo clínico. 2) Microorganismos emergentes que no son susceptibles. 3) Pacientes con inmunodeficiencia o inmunosupresión (oncológicos, trasplantados, SIDA) en los que la respuesta al tratamiento antibiótico es menor.

#### *Anticuerpos monoclonales para enfermedades bacterianas*

A principios de la década de 1990s se ensayaron 3 mAbs en pacientes adultos contra la endotoxina del *E. coli* (lipopolisacárido A) con escasos resultados favorables. Este hecho se ha interpretado como una de las principales causas del enlentecimiento posterior para el desarrollo de mAbs en la terapia antiinfecciosa.

Con excepción del desarrollo priorizado de los mAbs anti-bioterrorismo (ántrax, botulismo y otras toxinas) que ha propiciado la aprobación del Raxibacumab, la primera antitoxina monoclonal a finales de 2012 en USA para el tratamiento en niños y adultos del ántrax por vía inhalatoria, el resto de mAbs antibacterianos están en fase de investigación.

Una revisión reciente sobre mAbs antibacterianos de aplicación clínica y de los que se tiene experiencia concluye que, de los 7 mAbs de los que se tienen resultados 4 frente a endotoxina (3 productos anti-lípido A del *E. coli* y 1 anti-ácido lipoteicoico de bacterias Gram positivas) y otros 3 dirigidos contra componentes de la superficie bacteriana (*S. aureus* y *Pseudomona*), en 5 mAbs no se han observado resultados favorables, una proporción que puede considerarse decepcionante o insuficiente.

La reflexión sobre los factores que han podido influir para este resultado poco alentador no permite extraer una explicación genérica que pueda aplicarse en todos los casos. Cada uno, aparentemente ha fallado por un factor propio que no es aplicable en otros casos.

#### *Anticuerpos monoclonales para enfermedades víricas*

El primer mAb antiviral aprobado, en 1998 en USA y en 1999 en Europa, fue el palivizumab (Synagis, MedImmune), un anticuerpo IgG1 humanizado contra la proteína F del virus para la profilaxis del virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes de alto riesgo, que se analiza más

adelante. motavizumab es una modificación del palivizumab que mejora su afinidad con el virus. Una segunda mejora en motavizumab, que alarga su vida media, está en investigación.

Actualmente, un número importante de mAbs antivirales se desarrollan en estudios clínicos y preclínicos. Para las infecciones víricas en las que el sistema inmune del paciente es incapaz de eliminar por completo al virus, conduciendo a una infección crónica, la administración de anticuerpos neutralizantes puede no ser suficiente para obtener una eliminación completa. Así se ha comprobado en dos ensayos con mAbs humanos contra el antígeno S del VHB, en los que las concentraciones del antígeno retornaron a los valores iniciales tras la supresión de la administración del mAb. En el caso del VIH se ha observado que la administración regular de mAbs terapéuticos puede originar el desarrollo de mutantes.

El mejor conocimiento de la respuesta inmune a la infección viral y de la propia biología viral, especialmente la variabilidad antigénica tras la acción de anticuerpos específicos, ha propiciado el desarrollo de diferentes estrategias para alcanzar una mayor efectividad de la inmunoterapia pasiva, teniendo en cuenta la acción de anticuerpos con la mayor actividad y el desarrollo de variantes antigénicas.

- Cócteles de mAbs. Son combinaciones de dos o más mAbs que se seleccionan en base a su especificidad y funcionalidad, de manera que actúen unos con otros de forma complementaria en razón del objetivo. Los cócteles pueden ser necesarios si el epítipo diana de un mAb simple no se conserva en todas las cepas del virus.
- mAbs multivalentes y multiespecíficos. La ingeniería genética ha obtenido mAbs multivalentes mediante la adición de fragmentos activos de la molécula de un mAb en otro mAb. La multiespecificidad se ha propiciado por la ingeniería genética con la adición de fragmentos con diferente especificidad en un mismo mAb. La adición de moléculas con actividad virucida al mAb permite incrementar la actividad mediante la acción secuencial de ambos compuestos.

## **6. ESTADO ACTUAL DEL EMPLEO DE LAS Ig Y LOS mAbs EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL NIÑO.**

### **El comienzo: las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS)**

El VRS es un RNA virus de la familia de los Paramyxoviridae, dotado de una membrana y un genoma no segmentado monocatenario. El RNA codifica 10 proteínas de las que 2 no son estructurales (NS1 y NS2, comunes a todos los neumovirus). Importantes para la inmunidad y la patogenia son las glicoproteínas de la membrana. De la proteína de fusión (F) depende la penetración del virus y de la proteína G el acoplamiento a la célula infectada. Los dos mayores grupos de VRS (A y B), se distinguen principalmente por variaciones de la proteína G con pocas diferencias de la proteína F entre ellos.

El VRS es la causa más frecuente de infección viral del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños en el mundo. Casi todos los niños a los 2 años de edad han sido infectados por el

VRS, de los que aproximadamente el 1 % requerirá hospitalización, y el 50% se habrán infectado 2 veces. La infección primaria por VRS es muy raramente asintomática. La reinfección puede ocurrir a lo largo de la vida y, aunque por lo general es sintomática, en niños mayores de 2 años y adultos inmunocompetentes no afecta al tracto respiratorio inferior.

En los países desarrollados, los factores de riesgo para desarrollar una infección grave por VRS, que requiere la hospitalización aumentando el riesgo de muerte incluye la prematuridad, la enfermedad pulmonar crónica (BDP/EPC), las cardiopatías congénitas (CC), la inmunodeficiencia o inmunosupresión y la edad < 7 semanas en lactantes sanos.

En los niños pequeños (< 2 años), la infección por VRS es la causa del 50-90 % de las hospitalizaciones por bronquiolitis, del 5-40 % por neumonía y del 10-30 % por traqueobronquitis. En los últimos años en Europa y Norteamérica se ha producido un incremento sustancial de las hospitalizaciones por bronquiolitis VRS-positivas. Los lactantes que han sido prematuros, los que padecen EPC o tienen CC con mayor riesgo de sufrir enfermedad grave, suponen el 40 % de los ingresos por el VRS. El pico de la enfermedad pulmonar grave y de la mortalidad asociada al VRS ocurre en lactantes menores de 3 meses de edad, que a menudo todavía tienen títulos altos de anticuerpos transferidos, vía placentaria, de la madre.

En España, el 2,5% de los lactantes <1 año y el 5% de los < 6 meses son hospitalizados por la infección por VRS, con una estancia media de 5,9 días. El 7% de los pacientes precisa CIP, el 82% menores de 3 meses (datos similares se observan en Dinamarca, Reino Unido y Norteamérica).

Aunque el VRS es visto como un patógeno propio de la edad pediátrica y es bien cierto que lo es, también puede originar enfermedad pulmonar grave en pacientes de cualquier edad con trasplante de médula ósea y en el anciano.

Las epidemias por VRS ocurren anualmente durante el invierno y el inicio de la primavera en climas templados y durante la estación de lluvias en países tropicales. En España ocurren entre los meses de noviembre a marzo, con una actividad pico entre diciembre y enero. La intensidad y la duración de la onda epidémica varía cada año y está influida por factores insuficientemente entendidos tales como el clima, la actividad de otros virus respiratorios y las variaciones en la circulación de las cepas de VRS.

Los dos tipos A y B de VRS, circulan simultáneamente durante los brotes epidémicos anuales, siendo generalmente más frecuente el A. Dentro de cada tipo existen varios genotipos distintos. La cepa predominante en la comunidad varía su genotipo anualmente, lo que puede explicar las frecuentes reinfecciones. La gravedad de las infecciones en los brotes epidémicos es muy variable, y no se han observado relaciones concluyentes con la cepa responsable.

Los humanos son los únicos reservorios del VRS. La diseminación del virus, que es muy contagioso, se produce por las secreciones nasales tras el contacto directo con una persona infectada o por las superficies y objetos contaminados (fómites). El VRS constituye una de las causas principales de infección en guarderías y de infección nosocomial en lactantes durante los períodos epidémicos en la comunidad y es la principal causa de hospitalización por infección respiratoria

aguda en niños pequeños. La prolongada supervivencia del VRS sobre la piel, las sábanas, los vestidos y otros objetos (juguetes) enfatiza la importancia de los fómites en la diseminación del virus (hospitales, consultorios y guarderías) y del lavado de manos en el control de la infección.

El coste económico total de la enfermedad por RSV en niños pequeños no ha sido bien cuantificado, incluso en países industrializados lo que se explica por las dificultades del cálculo al tratarse de poblaciones diferentes: hospitalizados/ambulatorios, prematuros/a término, con EPC o CC/sin EPC o CC, pero es lógico que sea superior al medio billón o 1 billón de \$USA anuales que fueron los costes estimados en USA en la última década (2000-2010), sólo para las hospitalizaciones.

### *VRS y asma*

La actual epidemia de asma, marcada por el aumento de la gravedad de la enfermedad y de las tasas de hospitalización ha señalado la posibilidad de una relación patogénica entre asma e infecciones víricas, principalmente con el VRS.

Aproximadamente del 40 al 50 % de lactantes hospitalizados con bronquiolitis VRS presentarán episodios de broncoespasmo subsiguientes (hiperreactividad bronquial). Además, las exacerbaciones del asma en niños y adultos se asocian primariamente a las infecciones víricas.

Aunque no completamente conocidos los mecanismos que intervienen, los estudios realizados sugieren que ciertos virus respiratorios modulan componentes de la respuesta inmune, tales como las células T de memoria VRS-específicas *helper* tipo 2, que participan en la expresión de síntomas respiratorios similares al asma después de múltiples infecciones o de exposiciones ambientales repetidas en personas con predisposición genética o sin ella. Y es por ello que se haya apuntado que la actual epidemia de asma podría disminuirse mediante el control de las infecciones por VRS y otros virus respiratorios.

### **Prevención de la infección por VRS**

A pesar de cuatro décadas de esfuerzos, no se dispone de medios efectivos para el control de las infecciones por VRS. El desarrollo de vacunas ha sido frustrado por la ausencia de una inmunidad duradera, incluso después de la infección natural, y la diversidad y ubicuidad de las poblaciones en riesgo de infección.

#### *El fracaso de la vacuna con virus inactivado*

En la década de 1960 se preparó una vacuna con VRS cultivado en células embrionarias de riñón humano, posteriormente inactivado con formol (FI-VRS) que fue testada en lactantes y niños. La vacuna se demostró inmunogénica, pero cuando los niños se expusieron nuevamente al VRS desarrollaron una forma más grave de infección respiratoria que el grupo que no había recibido la vacuna. El riesgo de hospitalización fue cinco veces mayor en los menores de 1 año y se refirieron varias muertes.

Los mecanismos responsables de este aumento de la gravedad de la infección por la vacuna inactivada no son todavía completamente entendidos. La disponibilidad de modelos experimentales de roedores que experimentan un incremento de la gravedad de la infección por VRS tras la administración de la vacuna inactivada, ha permitido conocer mejor los posibles mecanismos inmunológicos implicados. Basados en estos estudios, algunos investigadores han postulado que los vacunados con FI-VRS se mantienen susceptibles a la infección por VRS salvaje porque la vacuna produce concentraciones inadecuadas de anticuerpos neutralizantes en el suero y no induce inmunidad local. La consecuencia es que tras la exposición al VRS el virus no es eliminado, permitiendo que produzca un efecto citopático directo sobre la vía respiratoria inferior. Además, FI-VRS promueve una respuesta Th-2, en lugar de la Th-1 que sigue a la infección por VRS natural, con aumento de la producción local de IL-4, IL-5 e IL-10, la afluencia de linfocitos y eosinófilos y la posible liberación de mediadores adicionales con resultado de inflamación y broncoconstricción.

La experiencia clínica con la vacuna FI-VRS y la información proporcionada por los modelos animales de enfermedad más grave sugieren aspectos claves para una vacuna VRS efectiva en lactantes seronegativos. Así, la vacuna debe: a) Inducir concentraciones protectoras de anticuerpos neutralizantes; b) Movilizar células citotóxicas CD8 VRS-específicas, y c) Inducir un patrón de respuesta Th-1 CD4 como el producido por el VRS salvaje. Aunque una vacuna de VRS atenuado es más probable que muestre estas características, es posible que con las nuevas estrategias de vacunación (nuevos adyuvantes, etc.) también puedan alcanzarse estas respuestas.

#### *Inmunoprofilaxis pasiva anti-VRS: IgG hiperinmune*

La frustración de la vacuna inactivada, junto a las limitadas opciones terapéuticas y el incremento de la población infantil de riesgo, condujo al desplazamiento de los objetivos de investigación hacia la inmunoprofilaxis pasiva contra esta infección.

En los primeros años de la década de 1990 se realizaron ensayos clínicos en Europa y USA con resultados moderadamente positivos, administrando 5 dosis mensuales de IgG anti-VRS hiperinmune por vía i.v. (VRS-IGIV) en RN prematuros. Aunque entre los niños que la recibieron no disminuyó la incidencia de infección por VRS, la gravedad fue menor valorada por la disminución de estancias hospitalarias. Por ello, la VRS-IGIV (RespiGam; MedImmune Inc.) fue autorizada por la FDA en 1996 para niños con riesgo de infección grave. Sin embargo, al tener que administrarse por perfusión i.v. se apreciaron algunos inconvenientes (sobrecarga de líquidos, riesgo de transmisión de patógenos por vía hemática e interferencia con el calendario vacunal del niño), además de un alto coste económico y la inseguridad de su disponibilidad.

#### *Anticuerpo monoclonal anti-VRS: Palivizumab*

Los resultados moderadamente positivos con la VRS-IVIG específica propiciaron el desarrollo de un anticuerpo monoclonal, palivizumab (MedImmune), dirigido con un epítipo crítico localizado en la proteína de Fusión (proteína F) del VRS que se expresa en la superficie de su cubierta y en la de las células cuando han sido infectadas. Se estima que es 50-100 veces más potente contra el VRS que la inmunoglobulina policlonal RSV-IGIV, permitiendo que la dosis pueda reducirse 50 veces y su administración por vía i.m.

Palivizumab es un mAbs humanizado anti-VRS, 95% humano y 5% de ratón. Está dirigido contra un epítipo de la proteína F viral que se expresa en la superficie de su cubierta y en la de las células cuando han sido infectadas. Se estima que es 50-100 veces más potente contra el VRS que la inmunoglobulina policlonal RSV-IGIV, permitiendo que la dosis pueda reducirse 50 veces y su administración por vía i.m.

En el invierno de 1996 se realizó un gran ensayo clínico multicéntrico (139 hospitales de USA y UK), para valorar la eficacia de palivizumab administrado (15 mg/kg dosis, i.m.) en 5 dosis mensuales durante la estación de prevalencia del VRS (IMPact RSV study group). Se incluyeron 1.502 niños prematuros con o sin EPC. Se demostró una reducción de la hospitalización por enfermedad relacionada con el VRS (bronquiolitis-neumonía) del 55% en el grupo tratado. Este descenso fue más importante (del 78%,  $p < 0,001$ ) en niños con una historia de prematuridad sin EPC. Entre los niños con EPC, el descenso fue menor (38%) aunque significativo ( $p < 0,01$ ) frente a los que no recibieron palivizumab. Además se mostró una disminución del número de días en el hospital, de las necesidades de oxigenoterapia y de ingreso en cuidados intensivos.

En conjunto, palivizumab fue bien tolerado sin observarse efectos adversos serios; únicamente los relacionados con la inyección i.m., así como fiebre moderada y rash ocasionales. El fármaco no se mostró inmunogénico al no encontrarse anticuerpos anti-palivizumab en el suero de los niños que lo habían recibido. Palivizumab fue aprobado en 1998 por la FDA y en 1999 por la EMEA, para la prevención de la infección por VRS en los niños con riesgo de enfermedad grave por el virus.

Desde su aprobación, palivizumab se ha consolidado de forma robusta en la farmacopea de los países desarrollados con ventas en USA de 1,2 billones \$USA en 2008, si bien la patente expirará pronto. La misma empresa (MedImmune) ha desarrollado un nuevo anticuerpo monoclonal de segunda generación, el *motavizumab*, una variante seleccionada con mayor afinidad, pero que, comprobada una efectividad equivalente a palivizumab, se descartó su aprobación en 2010 (FDA). Un ensayo reciente ha mostrado equivalencia similar del nuevo anticuerpo monoclonal en relación a la tasa de hospitalización, aunque se ha mostrado mejor en la reducción del número de visitas ambulatorias atendidas por infecciones del tracto respiratorio inferior. Una segunda mejora en motavizumab, que alarga su vida media, está en investigación.

Los resultados de un reciente meta-análisis sugieren un efecto favorable del palivizumab sobre la tasa de hospitalización por la infección VRS cuando se valoran globalmente todos los pacientes incluidos en los grupos de riesgo. Cuando se analizan de forma separada, fue significativa la disminución de la hospitalización en lactantes prematuros con EPC o con cardiopatía congénita (CC) con flujo pulmonar aumentado (CC acianótica). Sin embargo, la disminución no fue tan evidente en los lactantes prematuros sin EPC o los que presentan CC cianótica. Un grupo adicional, sobre el que se han realizado recientemente estudios retrospectivos y prospectivos, lo constituye el de prematuros tardíos, es decir los RN de 32-36 semanas de gestación; todos concluyen, al igual que una serie evaluada recientemente por nosotros en el Hospital La Paz de Madrid, en una mayor frecuencia de hospitalización (3-5%) y de los indicadores de gravedad (días de hospitalización y de oxigenoterapia y necesidad de cuidados intensivos) que los RN a término. Asimismo, palivizumab

se está evaluando actualmente para la prevención de la infección por VRS en otros grupos de niños con alto riesgo de enfermedad grave, entre ellos las enfermedades neuromusculares y los que han recibido trasplante de médula ósea.

En los más de 15 años de experiencia, palivizumab ha tenido un impacto favorable en los países donde se ha administrado. Sin embargo, el elevado coste y la necesidad de las dosis repetidas son sus mayores inconvenientes. Se estima que para un niño de 3 kg de peso, la cobertura durante una estación supone un coste de 2.100 €. Aunque los estudios de coste/beneficio realizados en USA y en algunos países de la UE, entre ellos España, son favorables a palivizumab, el alto precio del medicamento hace que la profilaxis pasiva en países en vía de desarrollo no es actualmente una opción factible, por lo que la vacunación es una necesidad urgente para la prevención de la elevada mortalidad (7% de las muertes en menores de 1 año) relacionada con el VRS en niños menores de 2 años.

## 7. EL FUTURO

### Nuevos mAbs antibacterianos en investigación de interés pediátrico

#### *Pagibaximab*

Es un mAb humano quimérico, desarrollado contra el ácido lipoteicoico, que en estudios preclínicos se ha mostrado efectivo contra el *S. aureus* y el estafilococo coagulasa negativo. Un ensayo multicéntrico, actualmente en Fase III, está dirigido a la prevención de la sepsis estafilocócica en RN de bajo peso al nacimiento. Los resultados de la Fase II, ya publicados, en 88 prematuros a los que se administró el mAb en una dosis i.v. semanal (3 semanas) de 90 (n=22) o 60 (n=20) mg/kg o placebo (n=46), mostraron una farmacocinética lineal, una vida media de 14,5 días y fue bien tolerado. En el grupo que recibió 90 mg/kg de pagibaximab no se comprobó ningún caso de sepsis estafilocócica vs el 20% de los que recibieron 60 mg/kg y 13% del grupo placebo. Actualmente se ha cerrado la Fase 2b/3 que ha incluido 1.579 recién nacidos de bajo peso (600-1.200 g) que reciben 100 mg/kg i.v. los días 0 (en las primeras 48 h tras el nacimiento), 1, 2, 9, 16 y 23 del protocolo, para evaluar los efectos adversos, la tolerancia de la infusión y la prevención de la sepsis estafilocócica.

#### *Staphylococcal Enterotoxin B–Specific Monoclonal Antibody 20B1*

Es un mAb murino (IgG1) neutralizante de la enterotoxina B estafilocócica, uno de los superantígenos responsables del síndrome del shock tóxico (SST) que puede producir un fallo multiorgánico y la muerte. La enterotoxina B estafilocócica es uno de los superantígenos más potentes y está clasificada como arma biológica por el CDC. Además del SST, la enterotoxina B estafilocócica se ha implicado en el desarrollo de neumonía necrosante en niños (asociada con MRSA comunitario) y, por ser termoestable, es la causa más frecuente de toxiinfección alimentaria.

El mAb 20B1 ha mostrado resultados favorables en la infección experimental (sepsis, infección de tejidos blandos) en ratones al modular la respuesta proinflamatoria del animal infectado.

Otros mAbs frente a infecciones bacterianas que se desarrollan actualmente conviene citar en espera de que la investigación clínica que se está realizando obtenga resultados favorables:

1. mAbs anti-toxinas

- a. *E. coli* productor de toxina-shiga (S. H-U): un producto de 2 mAbs humanizados combinados.
- b. *Clostridium difficile*: 2 mAbs humanos (ratón transgénico) con ensayos en fases II y III.
- c. mAbs contra otras exotoxinas bacterianas: Exotoxina A de *Pseudomona aeruginosa*, toxina épsilon de *Clostridium perfringens*.

2. Componentes de la superficie bacteriana

- a. *S. aureus*: un mAbs anti-PNAG (F958) potencialmente activo frente a *S. aureus*, *Acinetobacter*, *E. coli* y *K. pneumoniae* (ensayo en Fase II-III)
- b. *Pseudomona* con resultados prometedores para pacientes con inmunodeficiencia/inmunosupresión y fibrosis quística.
  - Dianas proteicas: 1 mAbs humano por bioingeniería que se ha mostrado muy eficaz (Ensayo I-II)
  - Dianas polisacáridos: 1 mAbs humano IgM específico contra el antígeno-O (serotipo O11), muy eficaz también.

### La industria: Nuevas necesidades

Al comienzo del siglo XX, durante la expansión de la sueroterapia, Paul Ehrlich investigó para identificar “magic bullets”, sustancias que pudieran ser inyectadas en la sangre de pacientes para luchar contra la enfermedad. Su éxito se alcanzó con el descubrimiento del primer quimioterápico para un agente infeccioso, el nombrado salvarsán/neosalvarsán para la sífilis. Aunque provocaron controversia en su tiempo, su probada eficacia indicó que pueden curarse infecciones con pequeñas moléculas.

Hoy, 100 años después, organizaciones y agencias nacionales e internacionales, organismos estatales y agencias responsables de la vigilancia epidemiológica, han alertado que nos enfrentamos con uno de los mayores problemas de salud pública, la incapacidad de tratar muchas infecciones graves como consecuencia de la resistencia de los microorganismos a los numerosos antimicrobianos -“magic bullets”- que se han desarrollado en el siglo pasado o, en el caso de los virus, por la ausencia de antivirales eficaces contra un número importante de ellos. Agrava esta visión la ausencia de un proyecto para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, especialmente de aquéllos con mecanismos de acción novedosos que puedan actuar sobre las denominadas bacterias multirresistentes y los virus.

Numerosos investigadores y clínicos de las enfermedades infecciosas sugieren que, probablemente, la vacunación activa y la inmunoterapia pasiva sean los candidatos principales para este nuevo enfoque.

Desde la introducción de la vacunación antivariólica en 1796, hasta el día de hoy más de 70 vacunas han sido aprobadas por las agencias estatales para su empleo contra aproximadamente 30 microorganismos. Representan la vía más rápida y barata contra las epidemias. De forma breve se puede decir que son el mejor medio por costo/efectividad para salvar vidas, preservar la buena salud y mantener una alta calidad de vida. Han sido una de las grandes aportaciones de la medicina del siglo XX para la salud infantil, disminuyendo la morbimortalidad de las enfermedades y contribuyendo de forma positiva al bienestar de los niños y al incremento de la población mundial. Los avances en el conocimiento de dianas de virus, bacterias y otros microorganismos, junto al avance producido en los mecanismos inmunológicos que subyacen en la respuesta inmune y el desarrollo de la biotecnología aseguran el desarrollo de nuevas vacunas para su administración universal o para su empleo en grupos poblacionales de riesgo. En este sentido su futuro se ha calificado de brillante.

Las desventajas de la terapéutica con los mAbs terapéuticos para las enfermedades infecciosas son que su producción es cara, requiere la administración sistémica del medicamento y es únicamente específico para un patógeno o un serotipo determinado.

Diversas perspectivas futuras en la evolución de los mAbs para las enfermedades infecciosas, pueden mejorar el hasta ahora limitado número de productos con efecto favorable para la prevención o el tratamiento de las enfermedades infecciosas, entre ellas:

- La *combinación de anticuerpos monoclonales* en un solo fármaco probablemente sea el futuro de los mAbs para las enfermedades infecciosas, al igual que sucede con los oncológicos, dirigiendo su acción a diferentes epítomos del microorganismo.
- Al tener los mAbs un espectro de actuación más reducido que los antibióticos será preciso disponer de diagnósticos microbiológicos más precoces y exactos. La práctica clínica requerirá como imprescindible disponer de estas técnicas de identificación, algo que la tecnología actual está posibilitando de forma clara hoy día.
- Facilitar la investigación y la disponibilidad de mAbs que sean *vehículos de moléculas pequeñas* (antibióticos) y radiofármacos para actuar “in situ”.
- Se acepta que en aquellas situaciones clínicas que los mAbs puedan ser eficaces deberían administrarse de forma combinada con los antibióticos. Este hecho habrá que tener en cuenta en los ensayos preclínicos y clínicos, para evaluar adecuadamente la efectividad de la combinación vs el antibiótico sólo.
- Además de los mAbs, otros productos biofarmacéuticos están siendo dirigidos hacia las infecciones bacterianas, especialmente proteínas de fusión y fragmentos de anticuerpo.

- El avance de la biotecnología ha abierto nuevas opciones para el incremento de la efectividad y de la afinidad de los mAbs con repercusión positiva sobre los costes de producción.
- Otro medio para disminuir los costes es fabricar anticuerpos que sean más eficaces, por su farmacodinámica o por sus propiedades farmacocinéticas de forma que se requieran dosis menores, algo que ya está iniciado con nuevos productos en fase de investigación clínica.

Los *bacteriófagos* se consideran actualmente también con gran interés. Estos virus, las entidades más abundantes sobre la Tierra, poseen material genético en forma de ADN o de ARN, encapsulado por una cubierta proteica. Tras su descubrimiento en la segunda década del siglo XX, muchos investigadores se interesaron por su potencial terapéutico, pero la introducción de los antibióticos a partir de la segunda guerra mundial hizo que se perdiera en el mundo occidental su aplicación terapéutica, empleándose con indudable éxito en la investigación como herramienta de la biología molecular y de la biotecnología, áreas en las que todavía se mantienen sin discusión (fago-display y otras aplicaciones).

La principal ventaja de los fagos es su especificidad por la bacteria en cuestión, reduciendo el riesgo de modificar la flora normal del huésped. Por ello, para ser usados como agentes terapéuticos debe identificarse previamente a la bacteria o utilizar combinaciones (cócteles) de fagos. La acción del fago es autolimitada, puesto que requiere el crecimiento constante de su diana bacteriana y finaliza cuando ésta es eliminada; se han mostrado seguros y sin efectos secundarios. Si la bacteria se hace resistente a los fagos, éstos evolucionan de forma natural para seguir infectando a la bacteria lo que supone una ventaja adicional sobre los antibióticos. La limitación más importante de la terapéutica con fagos es la respuesta inmune del organismo que de forma rápida los elimina lo que imposibilita que puedan administrarse de forma prolongada; adicionalmente, los fagos pueden modificar las propiedades tóxicas de las bacterias incrementando su virulencia.

La biotecnología puede obviar algunos de estos inconvenientes mediante la administración exclusiva del enzima con capacidad lítica (endolisina) del fago o mediante técnicas recombinantes administrar fagos que únicamente liberan el ADN que es esencial para su acción antibacteriana.

Aunque en el momento actual se está lejos de que la terapia con fagos pueda remplazar a los antibióticos, se espera que su empleo sea útil, en combinación con ellos, frente a las cepas resistentes. Su eficacia será mayor en aquellas infecciones localizadas y con períodos de administración cortos. En la actualidad se evalúa en infecciones por estafilococo resistente y otras bacterias multirresistentes a antibióticos como la *pseudomona* (Ensayo NCT00945087).

## Conclusión

Puede afirmarse que estamos en el inicio de un renacimiento de la inmunoterapia como tratamiento de las enfermedades infecciosas, que convivirá con la quimioterapia después de haber sido eclipsado por ésta en los últimos 70 años.

En su intervención en el Congreso de Naturalistas de 1895 von Behring afirmó “.... no temer que la doctrina que conforma las bases de la sueroterapia desaparezca de la Medicina” y algo más de 100 años más tarde parece que vuelve a ser cierto.

## Bibliografía

1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.
2. Avorn JL, Barrett JF, Davey PG, McEwen SA, O'Brien TF, Levy SB. Antibiotic resistance: Synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. World Health Organization, 2001.
3. Berry JD, Gaudet RG. Antibodies in infectious diseases: polyclonals, monoclonals and niche biotechnology. *N Biotechnol.* 2011; 28: 489-501.
4. Bruton, O. C.. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-8.
5. Buchwald UK, Pirofski L. Immune therapy for infectious diseases at the dawn of the 21st Century: the past, present and future role of antibody therapy, therapeutic vaccination and biological response modifiers. *Current Pharm Design* 2003; 9: 945-68.
6. Buss N, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opinion Pharmacol* 2012; 12: 615-22.
7. Casadevall A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 200-8.
8. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Rev Microbiology* 2004; 2: 695-703.
9. Chan CEZ, Chan AHY, Hanson BJ, Ooi EE. The use of antibodies in the treatment of infectious diseases. *Singapore Med J* 2009; 50: 663-72.
10. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 94-100.
11. Chen Z, Moayeri M, Purcell R. Monoclonal antibody therapies against anthrax. *Toxins* 2011; 3: 1004-19.
12. Chu HY, Englund JA. Respiratory Syncytial Virus Disease: Prevention and Treatment. En: Anderson LJ y Graham BS (eds.). *Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines. Current Topics in Microbiology and Immunology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 235-58.
13. Clementi N, Criscuolo E, Castelli M, Clementi M. Broad-range neutralizing anti-influenza A human monoclonal antibodies: new perspectives in therapy and prophylaxis. *New Microbiol* 2012; 35, 399-406.
14. Connolly C, Golden J, Schneider B. A Startling new chemotherapeutic agent: Pediatric infectious disease and the introduction of sulfonamides at Baltimore's Sydenham Hospital. *Bull Hist Med*, 2012; 86: 66-93.

15. Correia BE, Bates JT, Loomis RJ, Baneyx G, Carrico C, Jardine JG, Rupert P, Correnti C, Kalyuzhniy O, Vittal V, Connell MJ, Stevens E, Schroeter A, Chen M, Macpherson S, Serra AM, Adachi Y, Holmes MA, Li Y, Klevit RE, Graham BS, Wyatt RT, Baker D, Strong RK, Crowe JE Jr, Johnson PR, Schief WR. Proof of principle for epitope-focused vaccine design. *Nature* 2014; 507:201-6.
16. del Rosal T, Salmerón M, García Fernández de Villalta M, Nebreda V, Climent FJ, Méndez-Echevarría A, Leal J, Albajara L, Alonso F, Baquero-Artigao F, Aracil Santos FJ, Antelo MC, Alvarado F, Díez J, Hernández R. Respiratory syncytial virus (RSV) infection requiring hospitalization in late preterm infants. *European Society of Infectious Diseases (ESPID). Annual Meeting. The Hague, The Netherlands, June 7-11, 2011.*
17. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C R Acad Sci Paris* 1917; 165: 373-5.
18. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med* 2012; 366: 454-61.
19. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: What cardiologists need to know. *Circulation*. 2013;127:2.222-30.
20. Fortuna W, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Górski A. Bacteriophage therapy in children: Facts and prospects. *Med Sci Monit* 2008; 14: 126-32.
21. François B, Luyt CE, Dugard A, Wolff M, Diehl JL, Jaber S, Forel JM, Garot D, Kipnis E, Mebazaa A, Misset B, Andremont A, Ploy MC, Jacobs A, Yarranton G, Pearce T, Fagon JY, Chastre J. Safety and pharmacokinetics of an anti-PcrV PEGylated monoclonal antibody fragment in mechanically ventilated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 2320-6.
22. Froude JW, Stiles B, Pelat T, Thullier P. Antibodies for biodefense. *MAbs*. 2011; 3: 517-27.
23. García-Sánchez JE, García E, Merino ML. Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909–2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 521–33.
24. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998; 79: 48–51.
25. Groothuis JR, Hoopes JM, Hemming VG. Prevention of serious respiratory syncytial virus-related illness. II: Immunoprophylaxis. *Adv Ther* 2011; 28: 110-25.
26. Hall CB. Respiratory syncytial virus and Parainfluenza virus. *New Eng J Med* 2001; 344: 1917-28.
27. Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect Dis Drug Targets* 2012; 12: 92-7.
28. Hawkins RE, Llewelyn MB, Russell SJ. Monoclonal antibodies in medicine. Adapting antibodies for clinical use. *BMJ* 1992; 305: 1348-52.
29. Hemming Val G. Use of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infectious diseases *Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 859–63.
30. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art.No.:CD005129. DOI: 10.1002/14651858.CD005129.pub2.
31. Huang JX, Bishop-Hurley SL, Cooper MA. Development of anti-infectives using phage display: biological agents against bacteria, viruses, and parasites. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 ;56: 4569-82.
32. Hussman JA, Li A, Paes B, Lanctôt BL. A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res* 2012; 12: 553–67.
33. Kantha SS. A Centennial Review; the 1890 Tetanus antitoxin paper of von Behring and Kitasato and the related developments. *Keio J Med* 1991; 40: 35-9.

34. Keller MA, Stiehm R. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 602-14.
35. Kennet RH. Monoclonal antibodies. Hybrid myelomas - a revolution in serology and immunogenetics. *Am J Hum Genet* 1979; 31: 539-47.
36. Kim, S. J. et al. (2005). Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies. *Md. Cells*, 20(1):17-29.
37. Klinguer-Hamour C, Caussanel V, Beck A. Anticorps thérapeutiques et maladies infectieuses. *Med Sci* 2009; 25: 1126-20.
38. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256, 495-7.
39. Lachmann P. Anti-infective antibodies—Reviving an old paradigm. *Vaccine* 2009; 27S: G33–G37.
40. Lanari M, Vandini S, Arcuri S, Galletti S, Faldella G. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 1-9.
41. Lederberg J. Infections history. *Science* 2000; 284: 287-93.
42. Llewelyn MB, Hawkins RE, Russell SJ. Monoclonal antibodies in medicine. Discovery of antibodies. *BMJ* 1992; 305: 1269-72.
43. López Piñero JM, Brines Solanes J. *Historia de la Pediatría*. Albatros. Valencia. 2009.
44. Lozano, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
45. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145: 599-609.
46. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 396–404.
47. Marzi A, Yoshida R, Miyamoto H, Ishijima M, Suzuki Y, et al. Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e36192. doi:10.1371/journal.pone.0036192
48. Milstein C. The hybridoma revolution: an offshoot of basic research. *Bio Essays* 1999; 21: 966–73.
49. Murray J, Saxena S, Sharland M. Preventing severe respiratory syncytial virus disease: passive, active immunisation and new antivirals. *Arch Dis Child Published Online First*: [ 09. April. 2014] doi:10.1136/archdischild-2013-303764.
50. Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Eng J Med* 2013; 386: 551-60.
51. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub3.
52. Oleksiewicz MB, Nagy G, Nagy E. Anti-bacterial monoclonal antibodies: Back to the future? *Arch Biochem Biophys* 2012; 526: 124–31.
53. Orlandini O, Sass-Kortsaka A, Ebbs JH. mma globulin levels in normal infants. *Pediatrics* 1955; 16: 575-84.
54. Peddayelachagiri BV, Paul S, Makam SS, Urs RM, Kingston JJ, et al. (2014) Functional characterization and evaluation of in vitro protective efficacy of murine monoclonal antibodies BURK24 and BURK37 against *Burkholderia pseudomallei*. *PLoS ONE* 9(3): e90930. doi:10.1371/journal.pone.0090930.
55. Pons JMV, Tebé C, Paladio N, García-Altes A, Dané I, Valls i Soler A. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. *Acta Pædiatrica* 2011; 100: 324–9.

56. Rader C. Chemically programmed antibodies Trends Biotech 2014; 32: 186-97.
57. Ritter AS, Petri WA. New developments in chemotherapeutic options for *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26:461–70.
58. Roux D, Pier GB, Skurnik D. Magic bullets for the 21st century: the reemergence of immunotherapy for multi- and pan-resistant microbes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2785–7.
59. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid. *Genoma España*; 2008. Disponible en: [http://www.gen-es.org/assets\\_db/publications/documents/pub\\_77\\_d.pdf](http://www.gen-es.org/assets_db/publications/documents/pub_77_d.pdf).
60. Russell SJ, Llewelyn MB, Hawkins RE. Monoclonal antibodies in medicine. Principles of antibody therapy. *BMJ* 1992; 305: 1424-9.
61. Shadman KA, Wald ER. A review of palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 1455-67.
62. Shah PS, Kaufman DA. Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006449. DOI: 10.1002/14651858.CD006449.pub2.
63. Silverstein AM. The most elegant immunological experiment of the XIX Century. *Nature Immunology* 2000; 1: 93-4.
64. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013; 368: 299-302.
65. Ter Meulen J. Monoclonal antibodies in infectious diseases: clinical pipeline in 2011. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 789-802.
66. The INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365: 1201-11.
67. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102: 531-7.
68. The Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9.
69. Varshney AK, Wang X, Scharff MD, MacIntyre J, Zollner R, Kovalenko OV et al. Staphylococcal enterotoxin B-specific monoclonal antibody 20B1 successfully treats diverse staphylococcus aureus infections. *J Infect Dis* 2013; 208: 2058–66.
70. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003; 131: 867–72.
71. Von Behring E, Kitasato S: Über das zustandekommen der diphtherie-immunitat and der tetanus-immunitat bei thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890; 16: 1113-4. En: Brock TD. *Milestones in microbiology 1546-1940*. American Society of Microbiology, 1999; 141-4.
72. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Medicine* 2003; 9: 268-77.
73. Weisman LE, Thackray HM, Steinhorn RH, Walsh WF, Lassiter HA, Dhanireddy R, Brozanski BS, Palmer KG, Trautman MS, Escobedo M, Meissner HC, Sasidharan P, Fretz J, Kokai-Kun JF, Kramer WG, Fischer GW, Mond JJ. A randomized study of a monoclonal antibody (pagibaximab) to prevent staphylococcal sepsis. *Pediatrics*. 2011; 128: 271-9.
74. WHO. General policies for monoclonal antibodies. INN working document 09.251 Revised. 2009
75. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med* 2011; 60: 37–46.

## Webs de interés

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios: <http://www.aemps.gob.es/>

Centers for diseases control and prevention – CDC: <http://www.cdc.gov/>

ClinicalTrials.gov: <http://www.clinicaltrials.gov/>

European Medicines Agency – EMEA: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Organización Mundial de la Salud- OMS: <http://www.who.int/en/>

The International Immunogenetics Information System®. <http://www.imgt.org/mAb-DB/index>

U.S. Food and Drugs Administration -FDA. <http://www.fda.gov/>