



De la sueroterapia a los anticuerpos monoclonales

Nuevas perspectivas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas del niño

Roberto Hernández Marco

15 de Abril de 2014

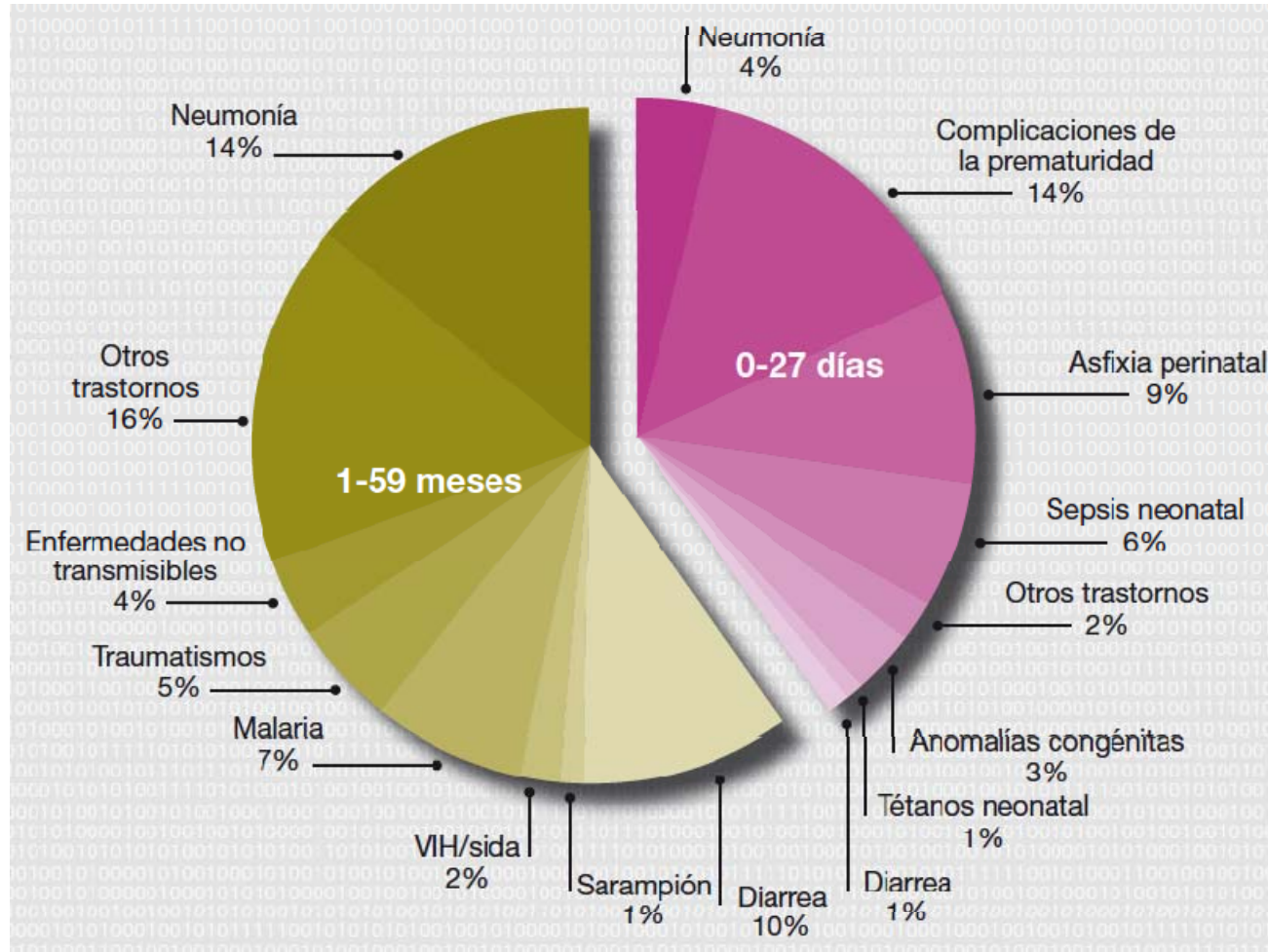
10 primeras causas de muerte en el mundo (Año 2011)



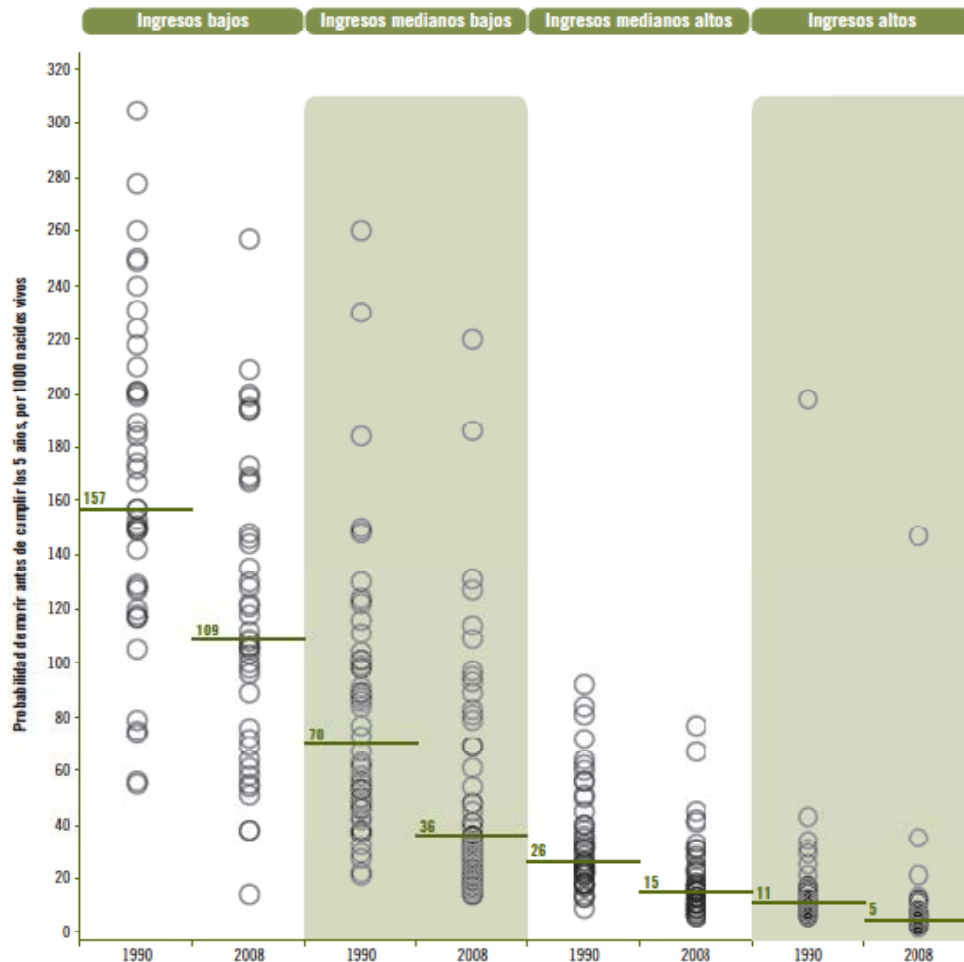
Causas de muerte en niños < 5 años en el mundo

Probabilidad de morir en los primeros 5 años

(Año 2010)



Mortalidad de la niñez (< 5 años) en el mundo



- Los países más ricos tienen tasas de mortalidad en la niñez mucho más bajas que los países más pobres.
- En 2008, 109/1.000 nacidos vivos en los países de ingresos bajos, frente a 5/1.000 en los países de ingresos altos, (más de 20 veces inferior).
- Las tasas de mortalidad en la niñez han caído desde 1990 en todos los grupos de ingresos nacionales, pero la disminución es más rápida en los países de ingresos altos y medianos.

Historia de las infecciones



Girolamo Fracastoro (1476-1553)

Origen:

Seminaria morbi/contagiorum

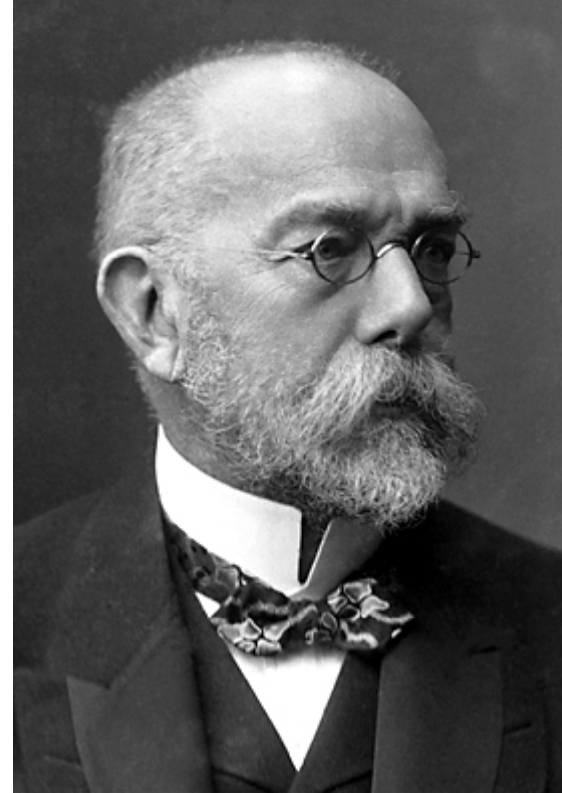
Difusión:

Contacto directo

Contacto indirecto (fómites)

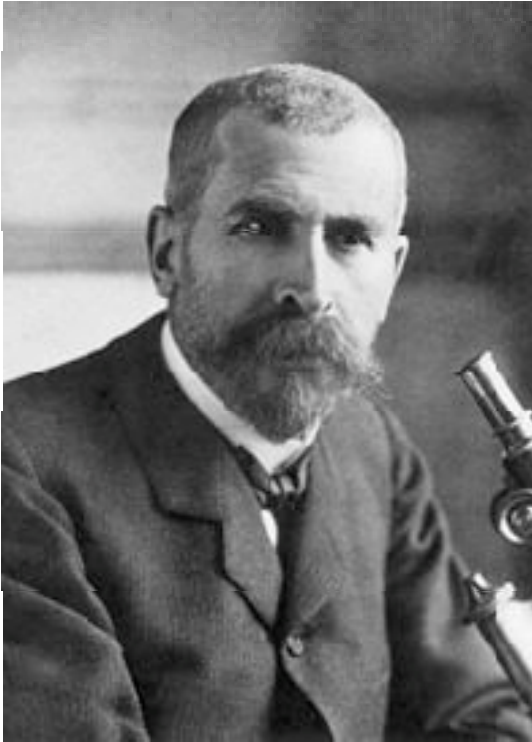


Louis Pasteur (1822-1895)



Robert Koch (1843-1910)

Bacterias y toxinas

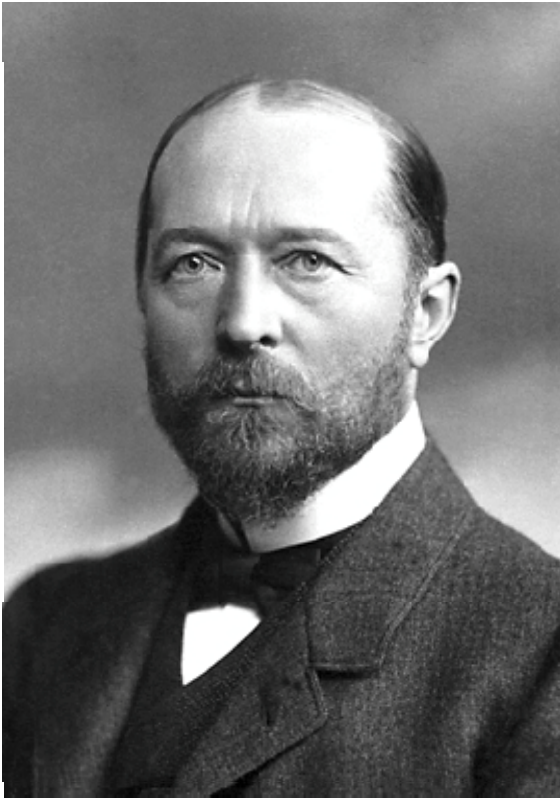


Pierre Paul Émile Roux (1853-1933)



Alexandre Yersin (1863-1943)

Toxinas y antitoxinas



Emil von Behring (1854-
1917)



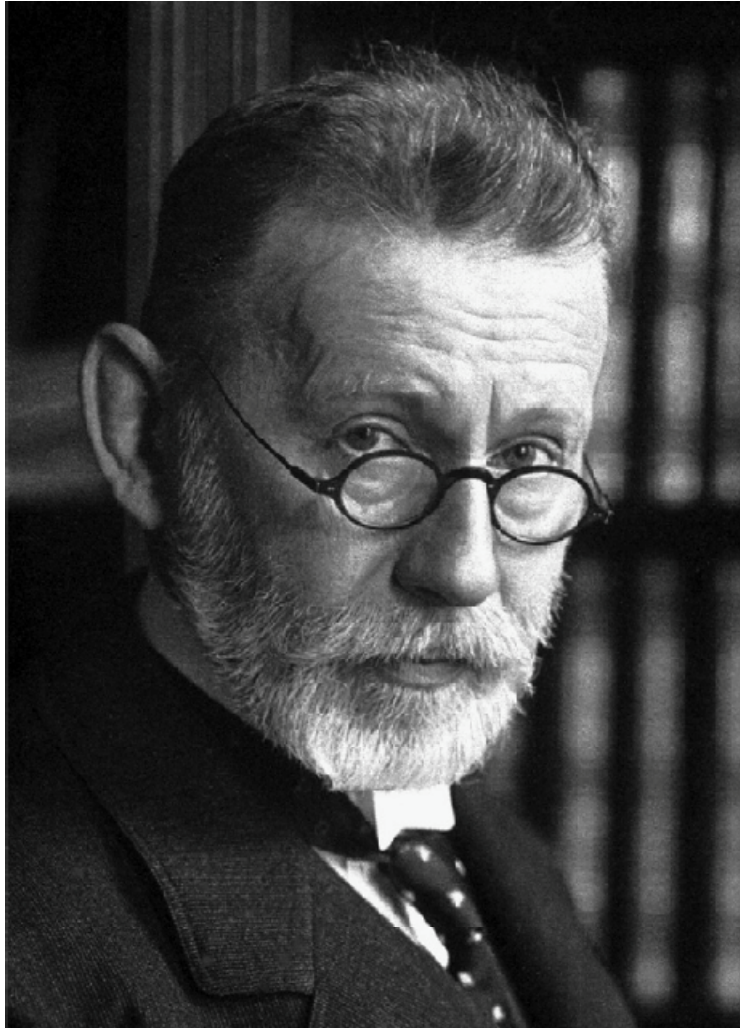
Shibasaburo Kitasato (1853-
1931)



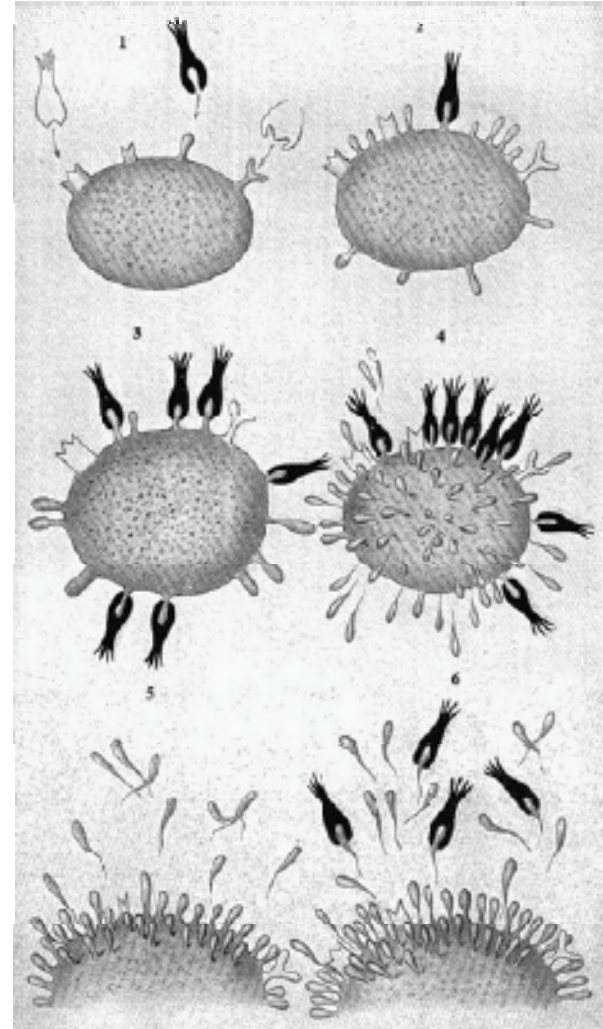
I. Die Gewinnung des Diphtherieserums aus Pferdeblut im Behringwerk zu Marburg

Nach der Natur gezeichnet von Fritz Gehrke

Einspritzung des Diphtherieserums unter die Haut. — Blutentnahme aus einer Halsader

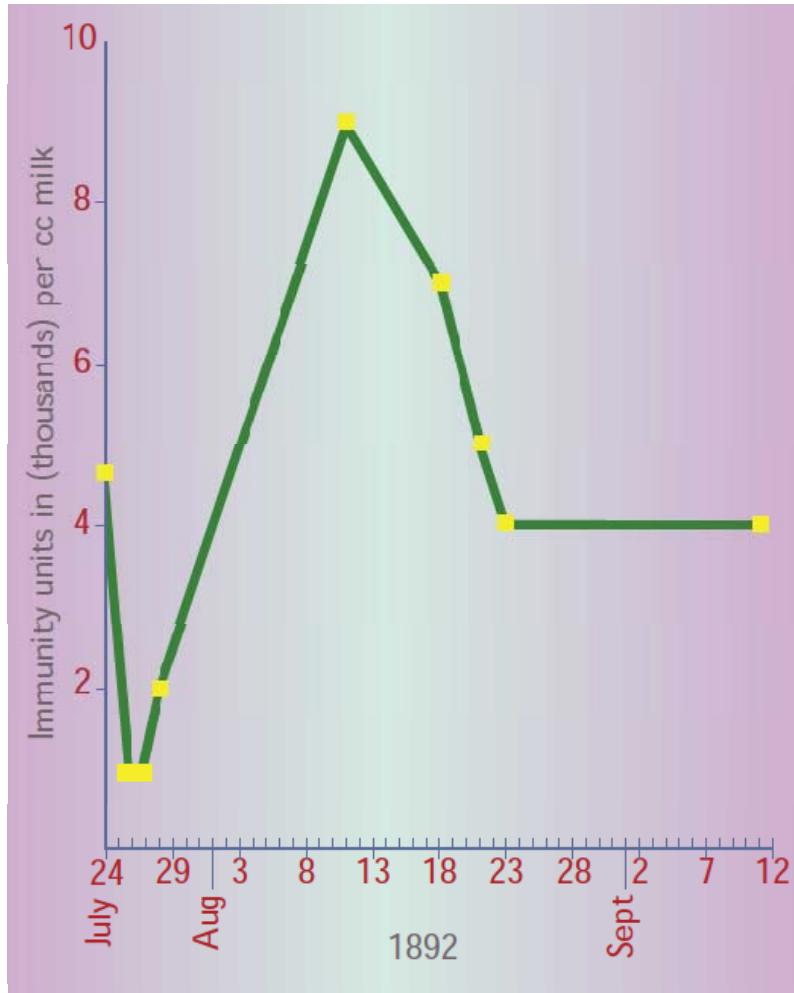


Paul Ehrlich (1854–1915)



Teoría de la Cadena lateral

The most elegant immunological experiment of the XIX century

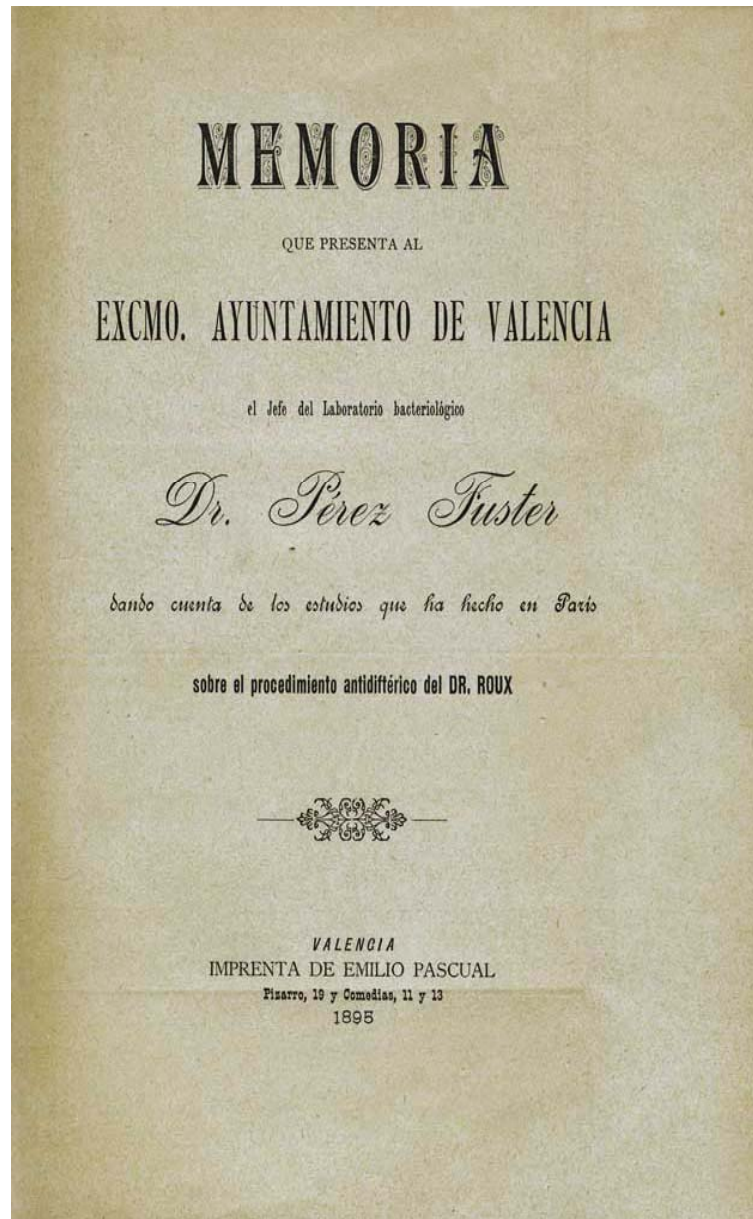


- La transmisión de la inmunidad de la madre al feto
- El origen de los anticuerpos de la leche materna

We can presently distinguish two types of immunity, the first of which may be termed active and the second passive . . . It is not to be doubted that that the immunity that we have observed in the offspring of immune mothers . . . Depends on the transfer of maternal antibody.

Brieger, L. Ehrlich, P.

Deutsch. Med. Wochenschr 1892; 18: 393–394.



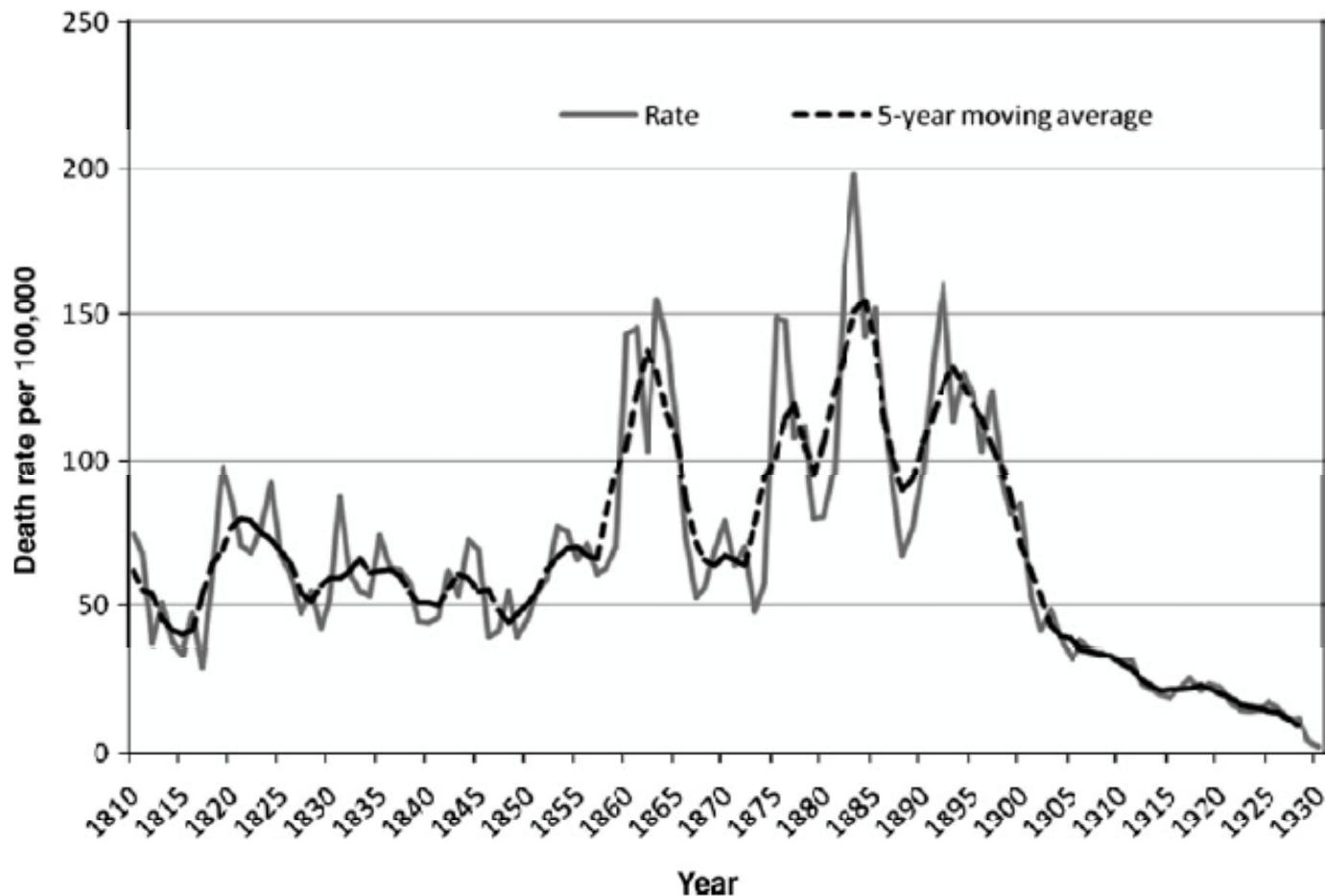
Sueroterapia antidiftérica

Memoria que presenta al Excmo. Ayuntamiento de Valencia el jefe del Laboratorio bacteriológico Dr. Pérez Fuster, dando cuenta de los estudios que ha hecho en París sobre el procedimiento antidiftérico del Dr. Roux.

(Valencia, Imprenta de Emilio Pascual, 1895)



Mortalidad por difteria en Philadelphia (1810-1930)



Fuente: 1807–1859: Susan E. Klepp, *The Shift Progress of Population: A Documentary and Bibliographic Study of Philadelphia Growth, 1642–1859* (Philadelphia: American Philosophical Society, 1991); 1860–1930: Philadelphia Board of Health, *Annual Reports*, various years.

Condran GA. The elusive role of scientific medicine in mortality decline: Diphtheria in nineteenth- and early twentieth-century Philadelphia. *J History Med* 2008; 63: 484-522.

BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

VOL. VII

JUNE, 1931

No. 6

ANNUAL GRADUATE FORTNIGHT

SERUM THERAPY*

WILLIAM H. PARK

Director of Laboratories, Department of Health

AMOUNT OF ANTITOXIN REQUIRED IN THE TREATMENT OF A CASE

	<i>Mild Cases</i>	<i>Moderate</i>	<i>*Severe</i>	<i>*Malignant</i>
Children up to 60 lbs. in weight (under 15 years of age)	{ 3,000 units to 5,000 units	{ 5,000 units to 10,000 units	{ 10,000 units to 20,000 units	{ 15,000 units to 30,000 units
Older children and adults 60 lbs. and over in weight	{ 3,000 units to 5,000 units	{ 10,000 units to 15,000 units	{ 20,000 units to 40,000 units	{ 30,000 units to 60,000 units

Muerte por shock anafiláctico¹

1/60.000 casos

1/20.000 casos

(1) Mayor frecuencia con antecedente de asma o inyección previa de suero de caballo

Anatoxina antidiftérica



**Vous pouvez protéger vos enfants
CONTRE LA DIPHTÉRIE**

(ANGINE ET GROUP)

**GRÂCE AU VACCIN DE L'INSTITUT PASTEUR
(ANATOXINE DE G. RAMON)**

Ce vaccin est absolument **INOFFENSIF**

**PARENTS! N'HESITEZ DONC PAS, FAITES VACCINER VOS ENFANTS
DÈS LA DEUXIÈME ANNÉE!**

Ministère du Travail, de l'Hygiène, de l'Assistance et de la Prévoyance sociales
Direction de l'Assistance et de l'Hygiène publiques, et Office National d'Hygiène sociale
Boulevard de Vaugirard, n° 20, Paris (XV^e)

Sueroterapia antineumocócica

Mortalidad por infección neumocócica. Bellevue Hospital, New York



Every dose furnished in Aseptic Glass Syringe with sterile needle, ready for instant use.

Antipneumococcic serum packing

H. K. Mulford Company catalogue, Philadelphia, PA, USA, May 1914: 286.

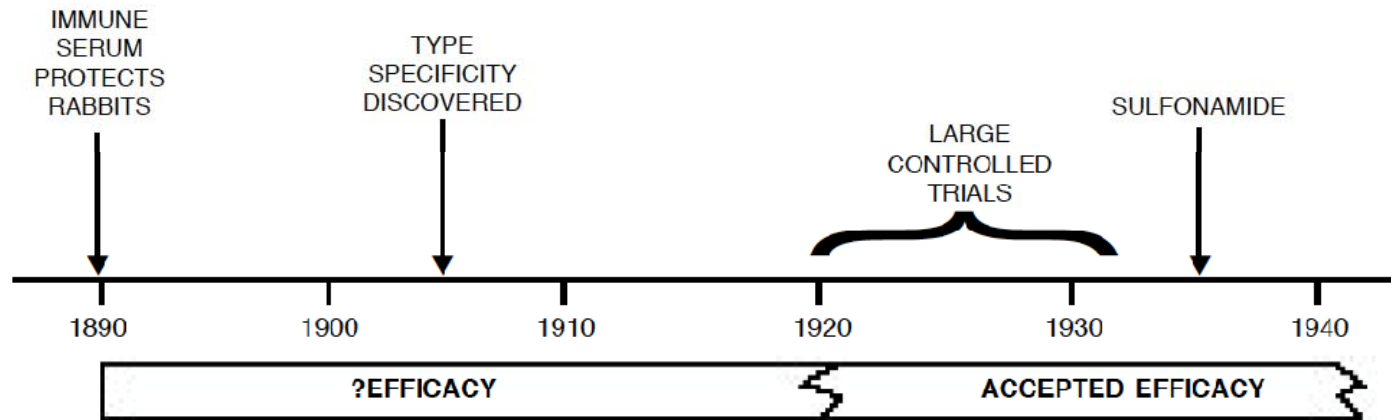
En el catálogo de la Mulford Company desde 1895 hasta 1940

	Serie histórica Sin sueroterapia	Con sueroterapia (1920-1940)
Serotipo 1	22 %	13 %
Serotipo 2	40 %	28 %
Serotipo 3	40 %	40 %

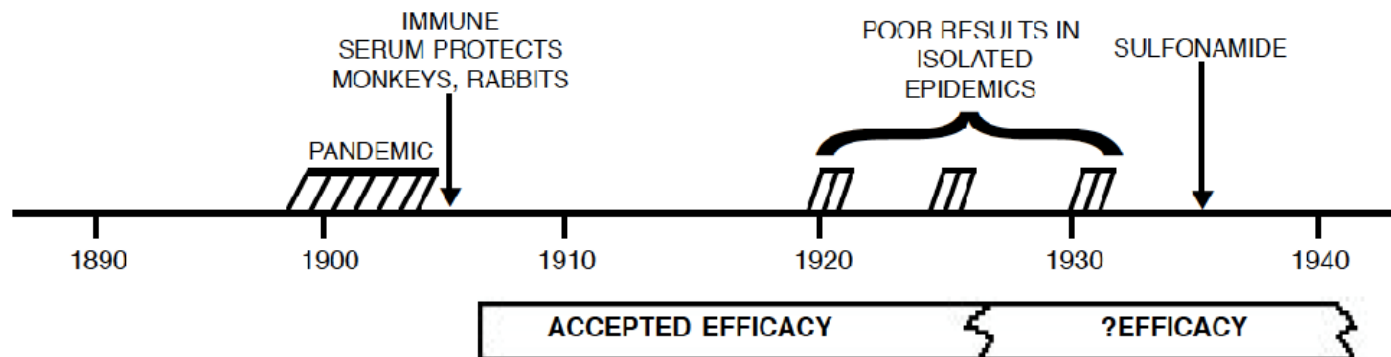
Cecil RL y cols.

Sueroterapia antibacteriana

PNEUMOCOCCUS



MENINGOCOCCUS



Waghelstein JM, JAMA (1938) y Casadevall A, Emerg Infect Dis (1996)

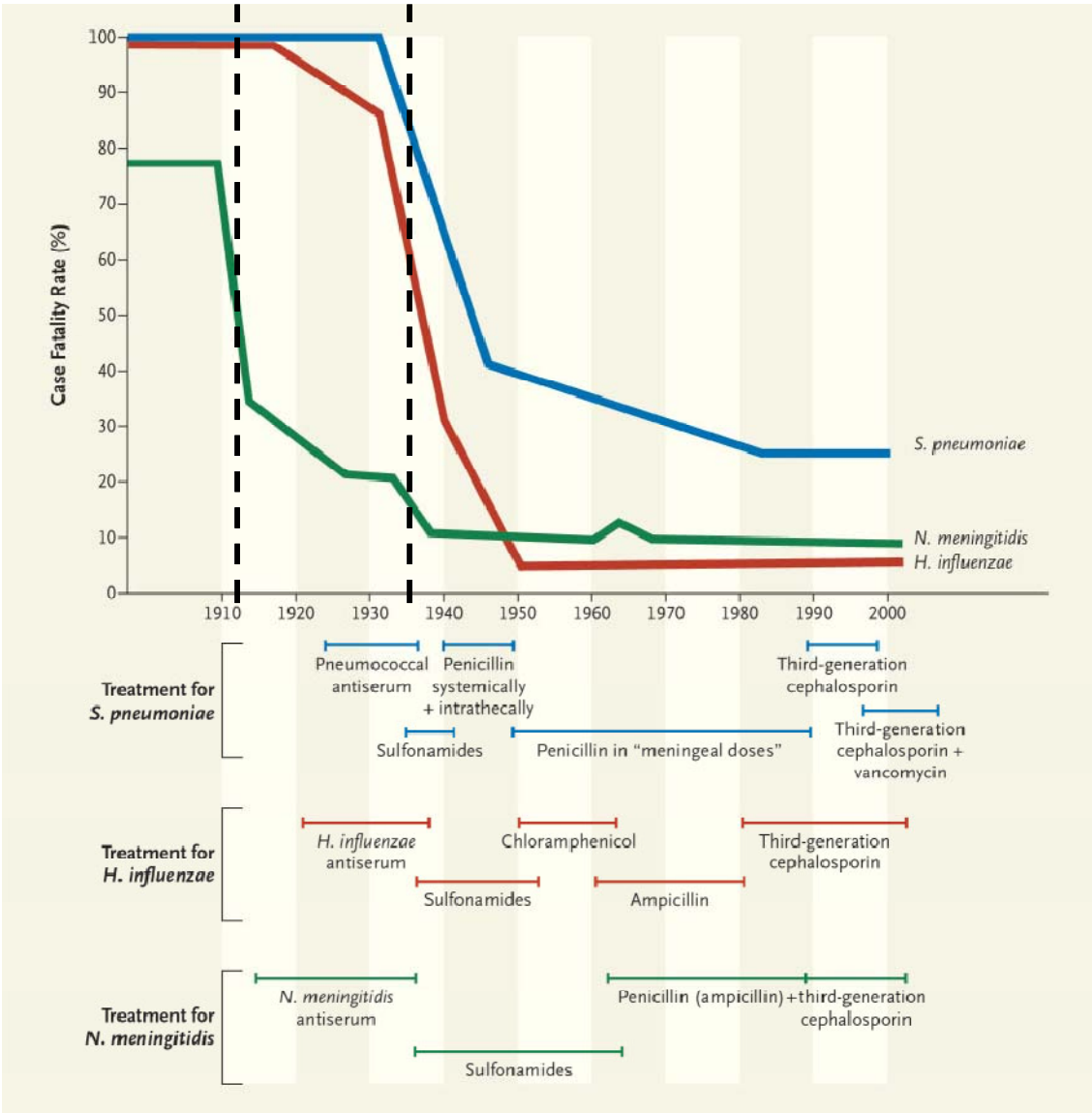
Sueroterapia combinada con quimioterapia en niños con meningitis bacteriana

SUMMARY

It has been shown that in the present state of our knowledge a combination of antibody and chemotherapy offers the best prognosis in both *H. influenzae* and pneumococcus meningitis. In meningococcus meningitis the marked susceptibility of the organism in sporadic cases to both sulfanilamide and sulfapyridine warrants a trial period with drug alone. However, in fulminating types of the disease and severe forms in infants intravenous serum is indicated after a 4-hour period of drug administration.

Alexander HE. **Treatment of Bacterial Meningitis.**
Bull N Y Acad Med 1941; 17: 100-15.

Mortalidad por meningitis bacteriana (USA 1900-2000)





Félix D'Herelle (1873-1949)

Otra visión: El Bacteriófago

On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D'Herelle, presented by Mr. Roux[☆]

[☆] Translation of the original paper presented at the French Academy of Sciences, on September 3, 1917. D'Herelle, F. (1917) Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. C.R. Acad. Sci. Paris 165, 373–375.

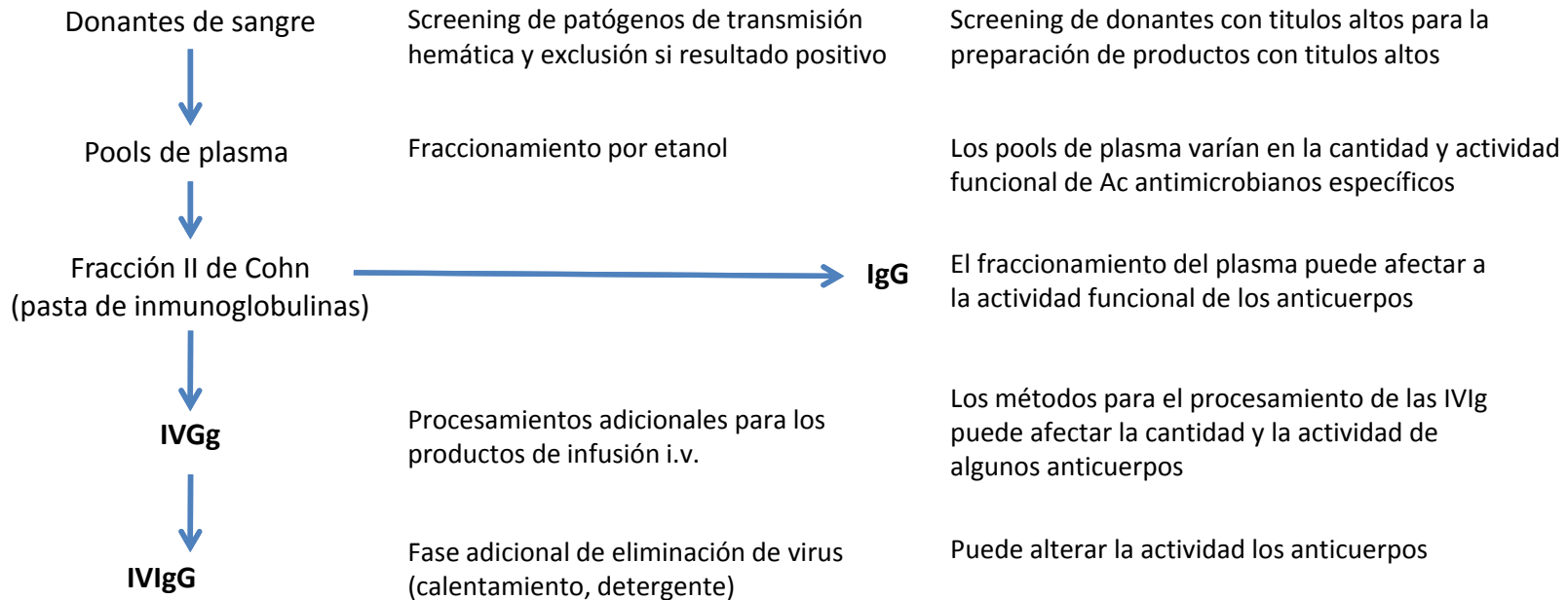
Phage therapy experience at the Eliava Institute[☆]
L'expérience de l'institut Eliava en phagothérapie

M. Kutateladze*, R. Adamia

Eliava IBMV, 3, Gotua street, Tbilisi 0160, Georgia

Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) 426–430

Procesamiento y obtención de IgG para administración i.m. e i.v.



Funciones de los anticuerpos en las infecciones

- **Bacterias**

- Neutralizan toxinas
- Facilitan la opsonización
- Promueven la lisis bacteriana, en presencia del complemento

- **Virus**

- Bloquean la entrada del virus en células no infectadas
- Promueven la citotoxicidad por las células NK (*citotoxicidad mediada por anticuerpos*)
- Neutralizan al virus, sólo o con la participación del complemento

Eficacia de la Sueroterapia y la IgG

Enfermedad infecciosa	Anticuerpo ^{1,2}	Profilaxis	Tratamiento
Bacterianas			
Patógenos respiratorios (<i>Streptococcus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>)	Suero H, IG, BPIG	Probada (NR) ^{a,b}	Probada (NR) ^{a,b}
Ántrax maligno	Suero, mAbs	Probada	Probada
Difteria	Suero E	No probada (NR)	Probada
Tosferina (<i>H. pertussis</i>)	Suero H, IG	No probada (NR)	No probada (NR)
Tétanos	Suero E, IG	Probada	Probada
Otras infecciones por <i>Clostridium</i> - <i>C. botulinum</i> - <i>C. difficile</i>	Suero E, IG, mAbs IVIG, mAbs	Probada No probada (NR)	Probada Beneficio posible – CT ^c
Infecciones estafilocócicas - SST estafilocócico - <i>S. aureus</i> MRSA - <i>S. epidermidis</i> en Prematuros	IVIG IG IVIG	No probada (NR) No probada (NR) Beneficio posible	Probable beneficio Probable beneficio No estudiado
Enfermedad invasora estreptocócica	IVIG	No probada (NR)	Beneficio posible
RN de alto riesgo séptico	IVIG	Beneficio posible (NR)	Beneficio posible
Shock, politraumatismo	IVIG, mAbs	Beneficio posible (NR)	No investigado
Infecciones por <i>Pseudomona</i> - Fibrosis quística - Quemaduras	IVIG, mAbs IVIG	No probada (NR) No probada (NR)	No beneficio - CT No beneficio - CT

¹ Suero E (equino), H (humano), IG=gammaglobulina i.m., IVIG=gammaglobulina i.v.

² Igs específicas (BPIG=polisacárido bacteriano, HBIG=Hepatitis B, HIVIG=VIH, RSV-IGIV=VRS, VZIG=Varicela-zóster, RIG=Rabia, VIG=Viruela).

Eficacia de la Sueroterapia y la IgG (2)

Enfermedad infecciosa	Anticuerpo ^{1,2}	Profilaxis	Tratamiento
Víricas			
Hepatitis A	IG	Probada	No beneficio
Hepatitis B	HBIG	Probada	No beneficio
Hepatitis C	IG	No probada (NR)	No beneficio
Infección por VIH	HIVIG, mAbs	No probada (NR)	No probada (NR) - CT
Infección por VRS	RSV-IGIV, mAbs	Probada	No probada (NR)
Infecciones herpéticas			
- CMV	IVIG, CMVIG	Probada	Beneficio posible
- VEB	IVIG, CMVIG	No probada (NR)	No probada (NR)
- VHS	IVIG, mAbs	No probada (NR)	No probada (NR) - CT
- VZV	IVIG, VZIG	Probada	Probada (NR)
Parvovirus B19	IVIG	No probada (NR)	Probada (NR)
Enterovirus	IVIG	No probada (NR)	Probada (NR)
- En recién nacidos	IVIG	No probada	Beneficio posible
Virus Ebola	Suero H, mAbs	Beneficio posible	No probada - CT
Rabia	RIG	Probada	No beneficio
Sarampión	IG	Probada	No beneficio
Rubeola	IG	No probada (NR)	No beneficio
Paperas	IG	No probada (NR)	No beneficio
Encefalitis transmitidas por artrópodos	IG hiperinmune	Beneficio posible	No beneficio
Viruela (virus vacunal)	VIG	Probada	Probada

¹ Suero E (equino), H (humano), IG=gammaglobulina i.m., IVIG=gammaglobulina i.v.

² Igs específicas (BPIG=polisacárido bacteriano, HBIG=Hepatitis B, HIVIG=VIH, RSV-IGIV=VRS, VZIG=Varicela-zóster, RIG=Rabia, VIG=Viruela).

Anticuerpos monoclonales



César Milstein (1927-2002)



Georges J.F. Köhler (1946-1995)

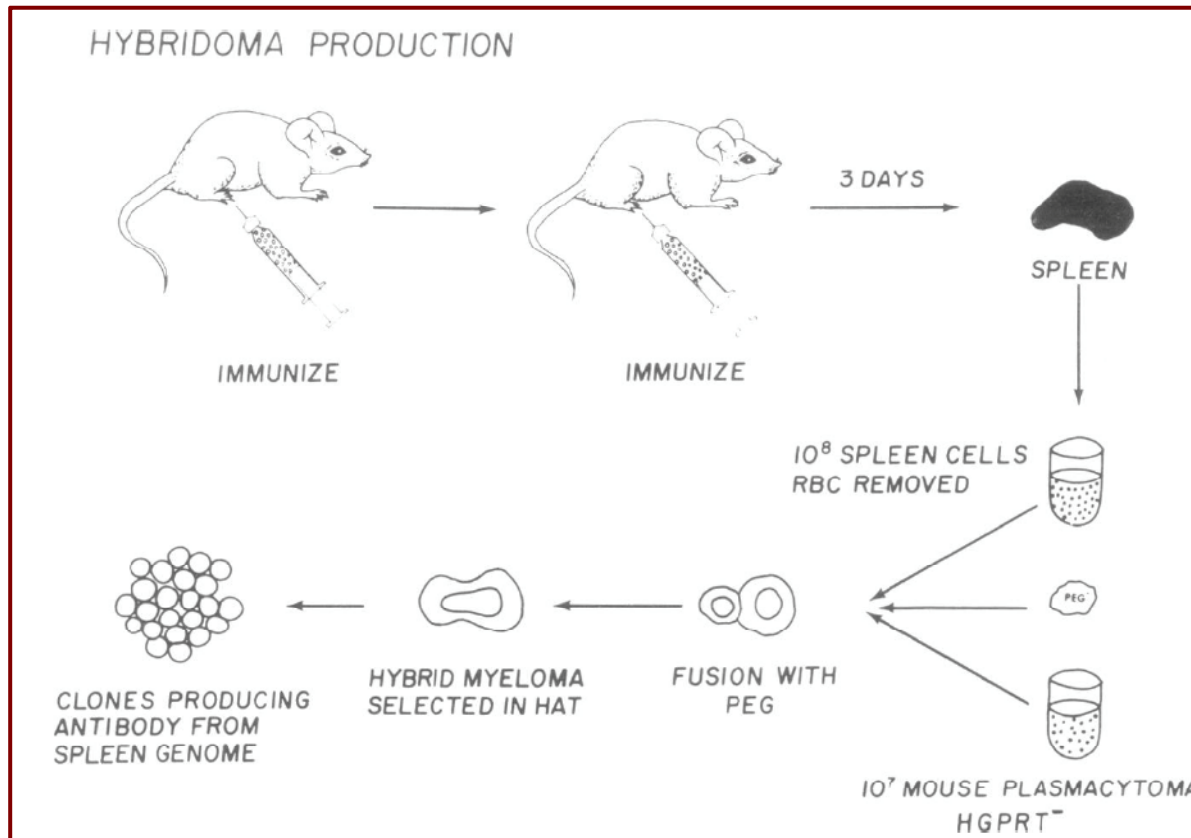


Nils Kaj Jerne (1911-1994)

Premio Nobel Medicina y Fisiología 1984

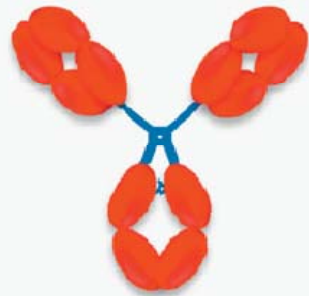
*"Por las teorías relativas a la **especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune** y el descubrimiento del principio para la **producción de anticuerpos monoclonales**"*

Anticuerpo monoclonal - Hibridomas



Líneas celulares híbridas de mieloma tras la fusión con células B (bazo del ratón), capaces de producir un único tipo de anticuerpo (monoclonal) frente a antígenos seleccionados

Anticuerpos monoclonales terapéuticos



Murine
(-omab)



Chimeric
(-ximab)



Humanized
(-zumab)



Human
(-umab)

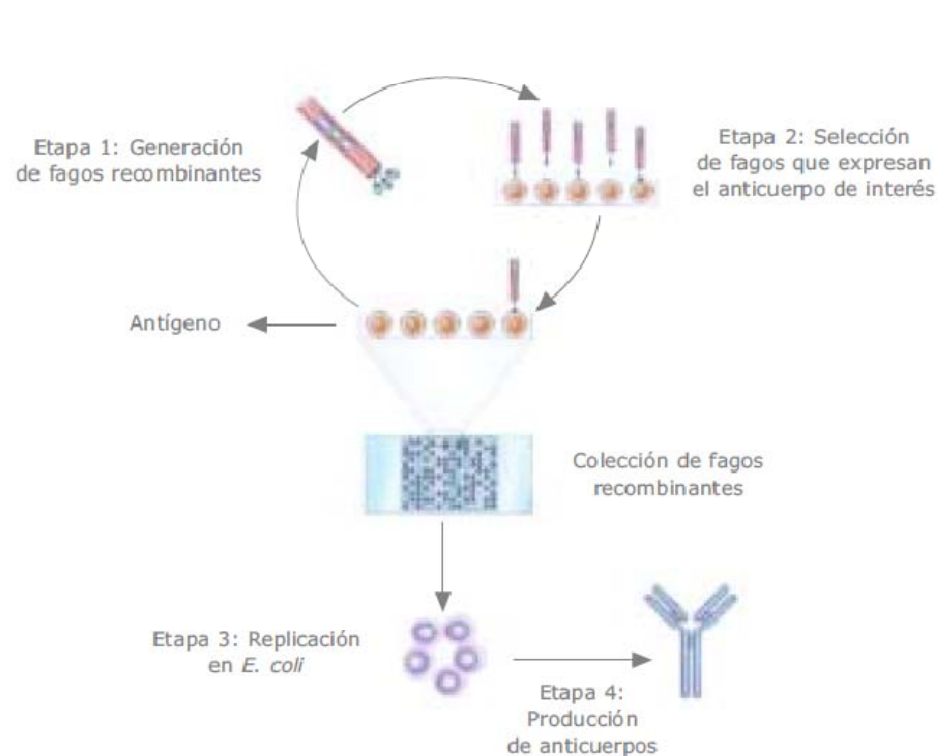
Tipo	Humano %	Vida media	Producción de HAMA
Murino	0%	1.5 días	Elevada
Quimérico	65%	10 días	Presente
Humanizado	95%	12-20 días	Ligera
Humano	100%	15-20 días	No

Producción

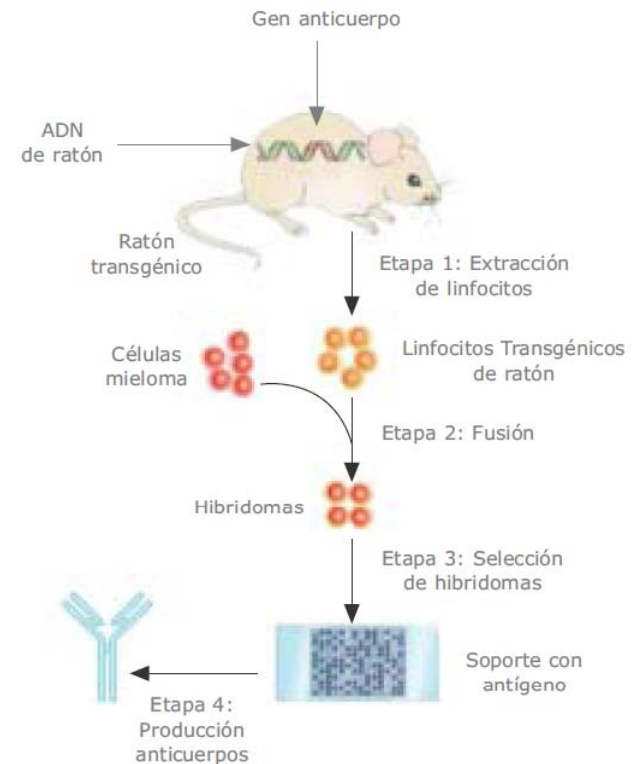
- Hibridomas (*ratón y humanos*)
- Ingeniería genética (recombinante) (*quiméricos, humanizados*)
- Ratón transgénico (*humanos*)
- Fago-Display (*humanos*) (*presentación en superficie de fagos*)

Producción de mAbs humanos

Fago-display (Presentación de Ac en superficie de fagos)

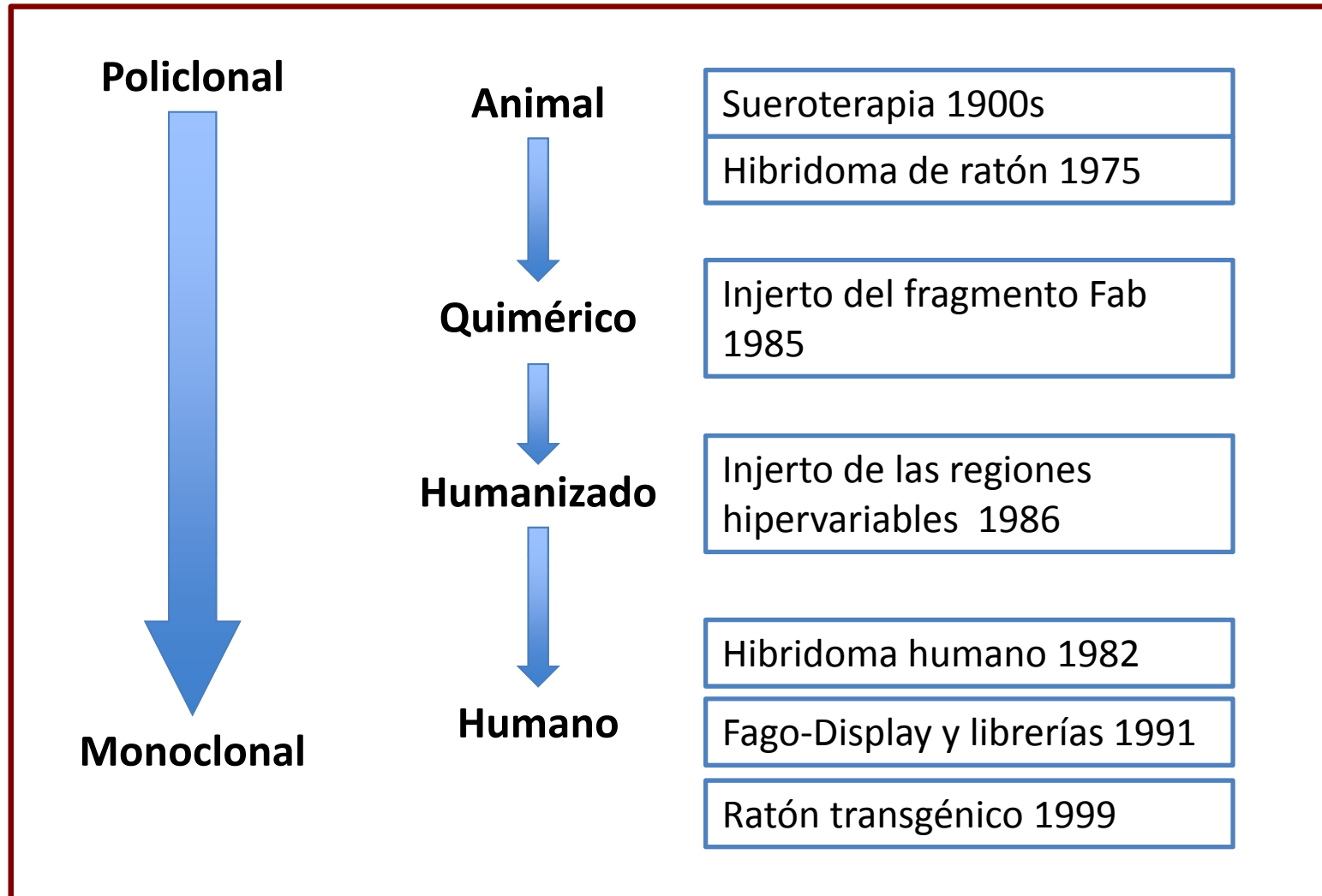


Hibridoma en Ratón transgénico



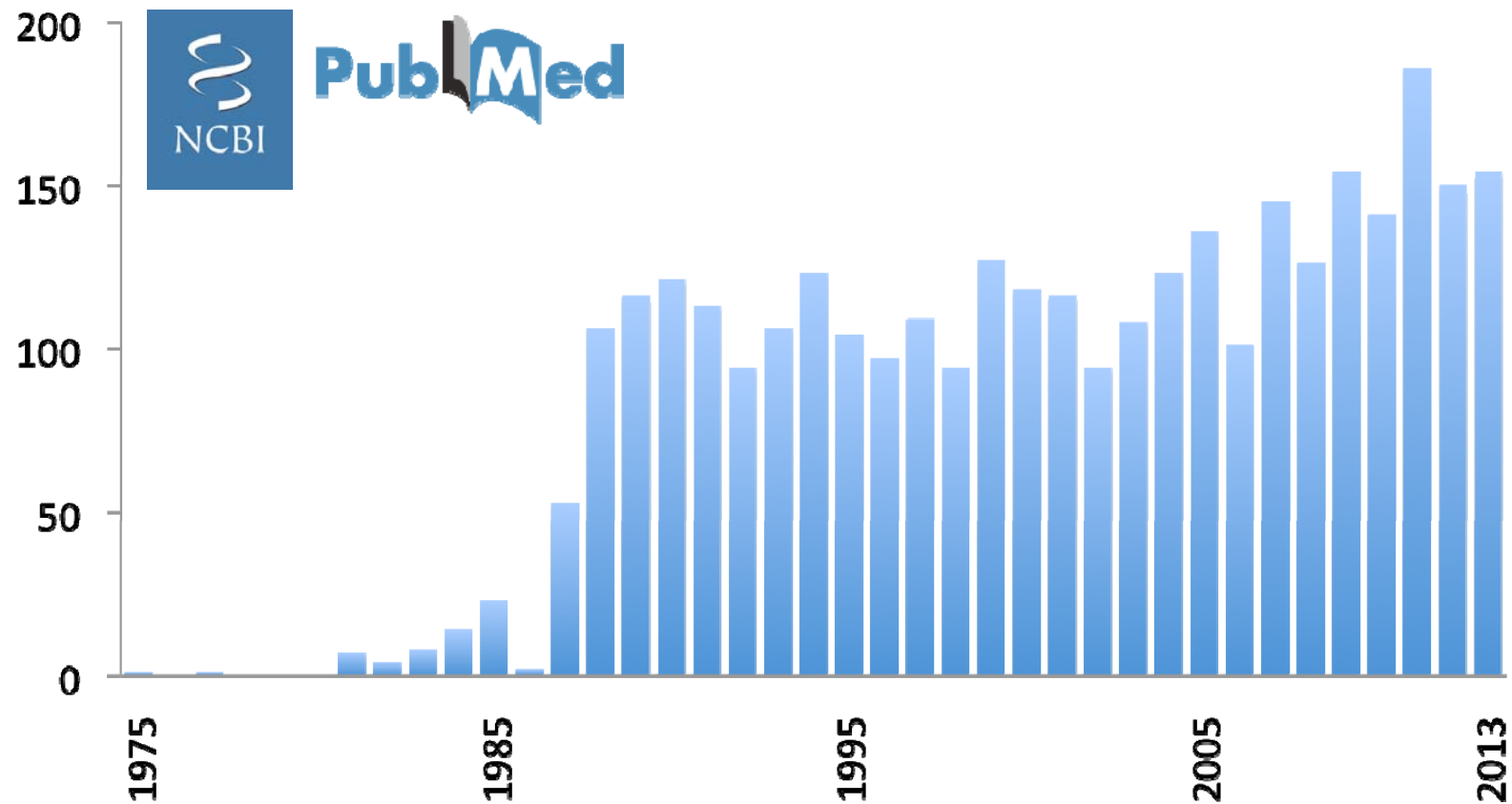
Adaptado de Brekke O, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Reviews, Drug Discovery 2003; 2: 52-62.

Hitos de la biotecnología de los anticuerpos



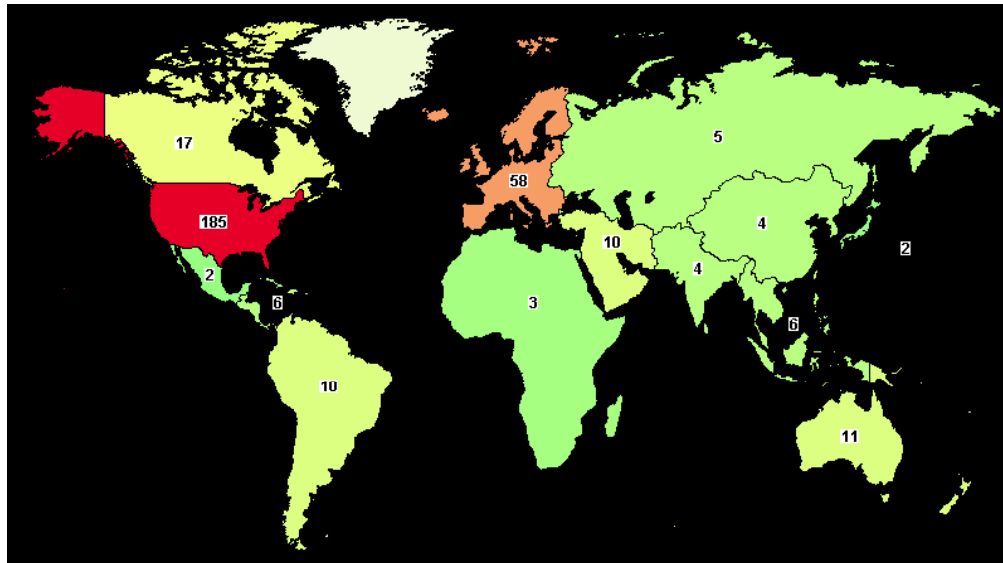
Modificado de: Chan CEZ, Chan AHY, Hanson BJ, Ooi EE. Singapore Med J 2009; 50: 663-672.

Artículo sobre Anticuerpos Monoclonales y Enfermedades Infecciosas

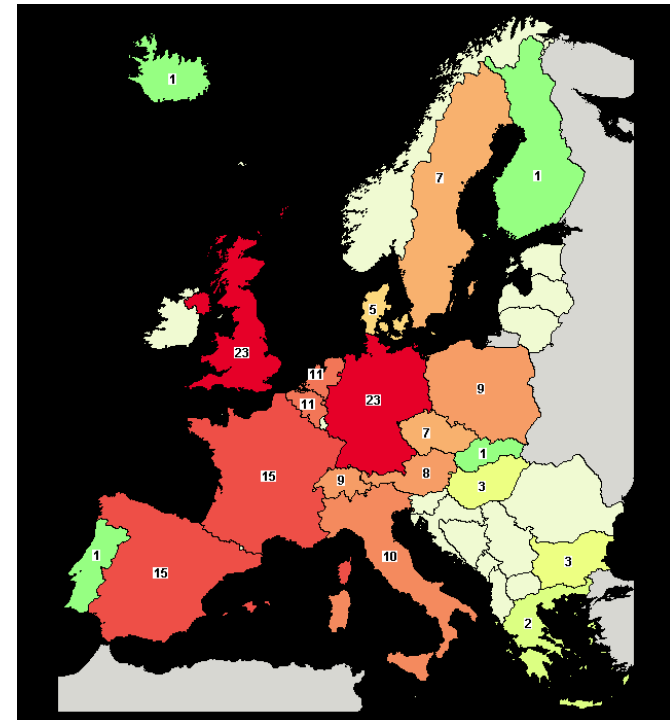


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Anticuerpos monoclonales y Enfermedades infecciosas (estudios activos)



En todo el mundo: 323



En Europa: 58

www.clinicaltrials.gov

“Monoclonal antibodies” AND “Infectious Diseases”

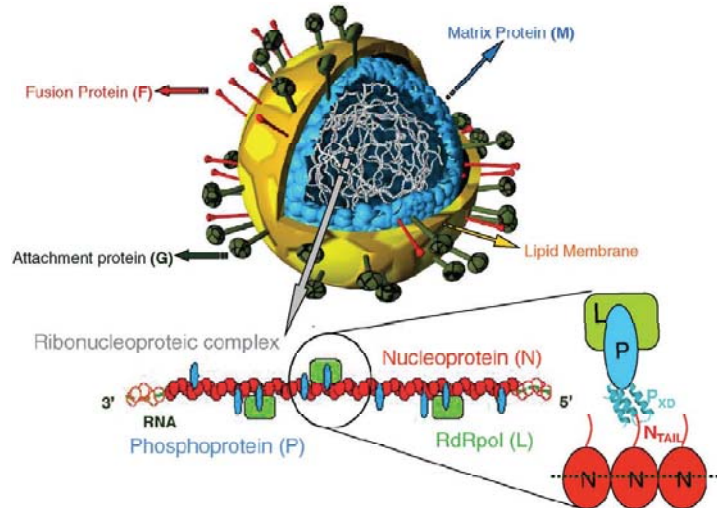
Acceso: 4 Abril de 2014

Inmunoterapia vs Quimioterapia

	Inmunoterapia (anticuerpos)		Antimicrobianos
	Suero inmune	mAbs humanos	
Procedencia	Animales Humanos	Cultivos celulares Fermentación Biotecnología	Fermentación Síntesis química Biotecnología
Especificidad	Estrecha ¹	Estrecha ¹	Amplia
Farmacocinética	Variable	Consistente (±)	Consistente
Mecanismo de acción	Antimicrobiana Aumenta inmunidad Neutraliza toxinas	Antimicrobiana Aumenta inmunidad Neutraliza toxinas	Antimicrobiana
Toxicidad	Elevada	Baja	Baja
Administración	Difícil	Fácil	Fácil
Coste	Alto	Alto	Bajo

¹ Requiere un diagnóstico microbiológico muy preciso

La infección por el VRS en el niño



Caroline Breese Hall (centro)

Paramyxoviridae

Virulencia, proteínas: G (acoplamiento)
F (penetración)

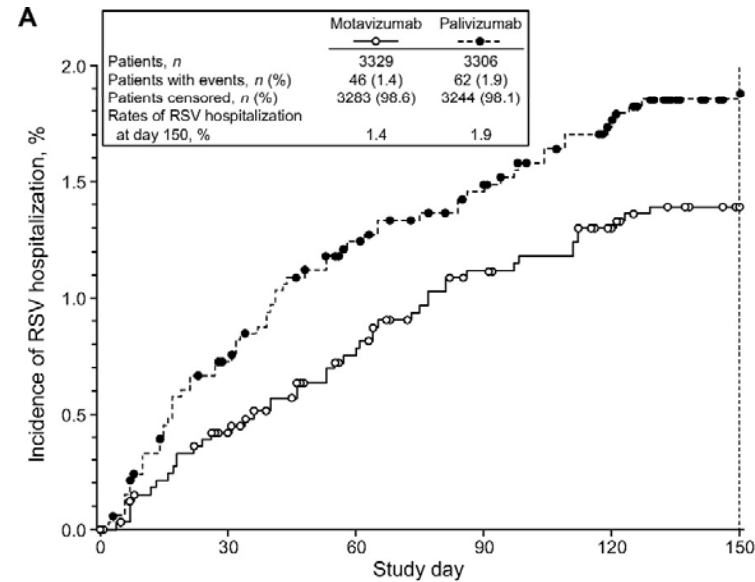
- La causa más frecuente de infección respiratoria inferior en niños < 2 años en el mundo.
 - En los meses fríos: Dic-Ene en España
- Lactantes se hospitalizan por VRS
 - 2,5% de los < 1 año
 - 5% de los < 6 meses
- Enfermedad:
 - Bronquiolitis (50-90%)
 - Neumonía (5-40%)
- Factores de riesgo
 - Prematuridad
 - Enfermedad pulmonar crónica (EPC/DBP)
 - Cardiopatías congénitas
 - Edad < 7 semanas
 - La inmunodeficiencia/inmunosupresión
- Hiperreactividad bronquial (1-4 año)
- Posible relación con el asma

Prevención de VRS en prematuros

- **Vacuna inactivada (IF-RSV)** En 1960s
 - No protección de la infección
 - Mayor gravedad los infectados por VRS
- **VRS-IGIV (*PREVENT*)** En 1990s
 - Leve protección
 - Menor gravedad (< nº de estancias)
- **Palivizumab (*IMpact*)** En 1996
 - Menor hospitalización (- 55%)
 - Menor gravedad (oxigenoterapia, CIP y estancias)
 - Cardiopatía congénita (*FELTES*): < hospitalización de CCC)
- **Motavizumab** En 2010
 - Sin diferencias con Palivizumab

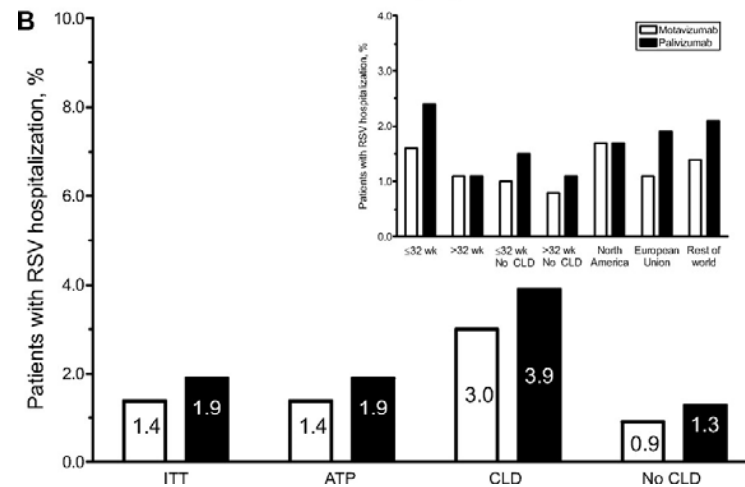
Palivizumab vs Motavizumab

Tasa de hospitalización por infección-VRS (Kaplan-Meier)

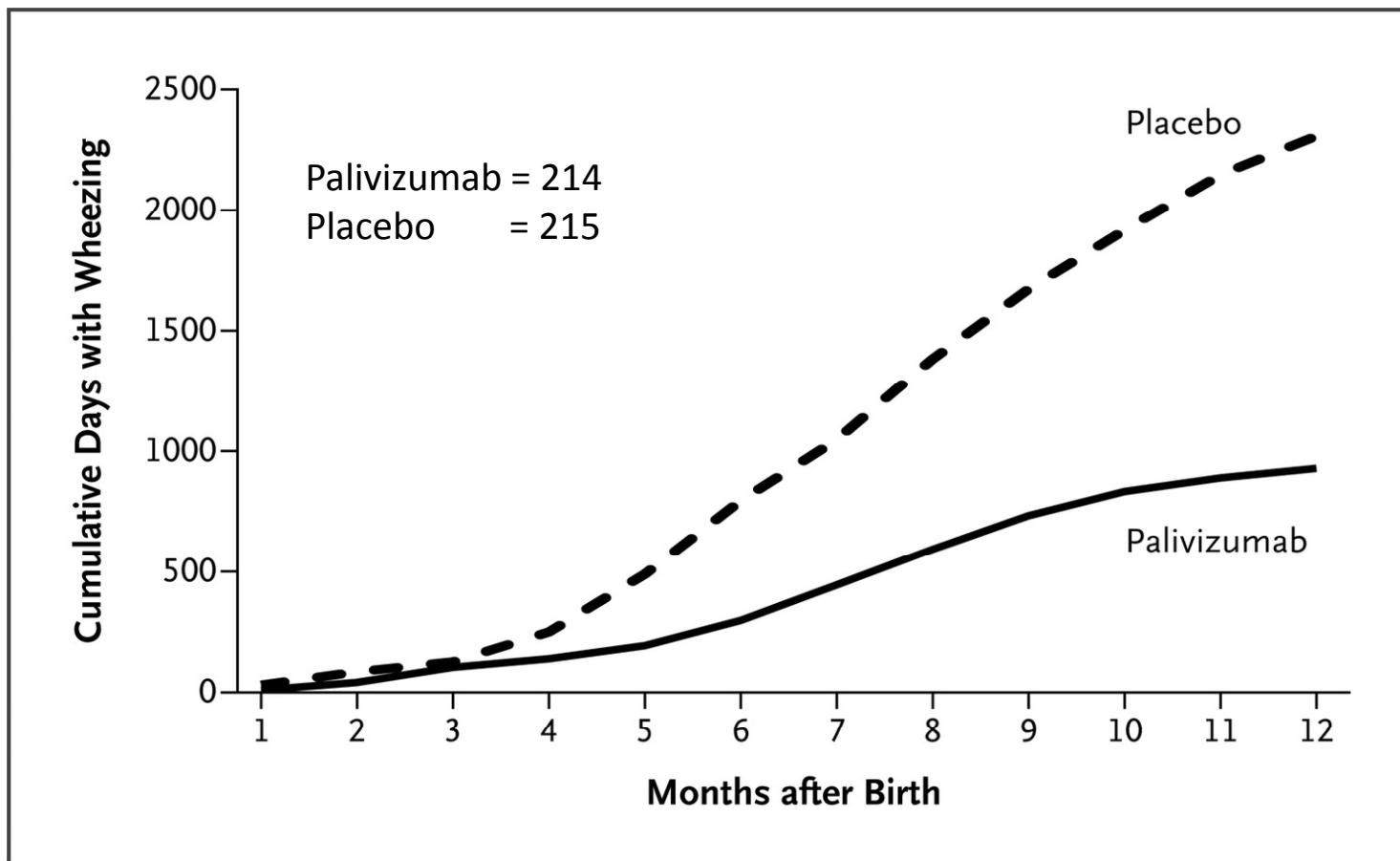


Palivizumab n = 3.306

Motavizumab n = 3.329



Palivizumab y sibilancias en Prematuros tardíos (EG 32-36 semanas) durante el primer año de vida



Blanken MO et al. N Engl J Med 2013;368:1791-1799.

MAKI Controlled Clinical Trials number, ISRCTN73641710.)

Indicaciones de la inmunoprofilaxis con Palivizumab en Reino Unido

- Niños < 2 años que han precisado tratamiento por EPC en los últimos 6 meses
- Niños < 2 años con CC hemodinámicamente significativa
- Niños nacidos con EG \leq 35 semanas y edad < 6 meses al comienzo de la estación VRS
- Niños con inmunodeficiencia combinada grave, hasta que se restituya la inmunidad
- Niños < 12 meses de edad con ventilación prolongada y niños < 2 años de edad con ventilación prolongada y comorbilidad añadida (cardiopatía o EPC con dependencia de oxígeno)

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

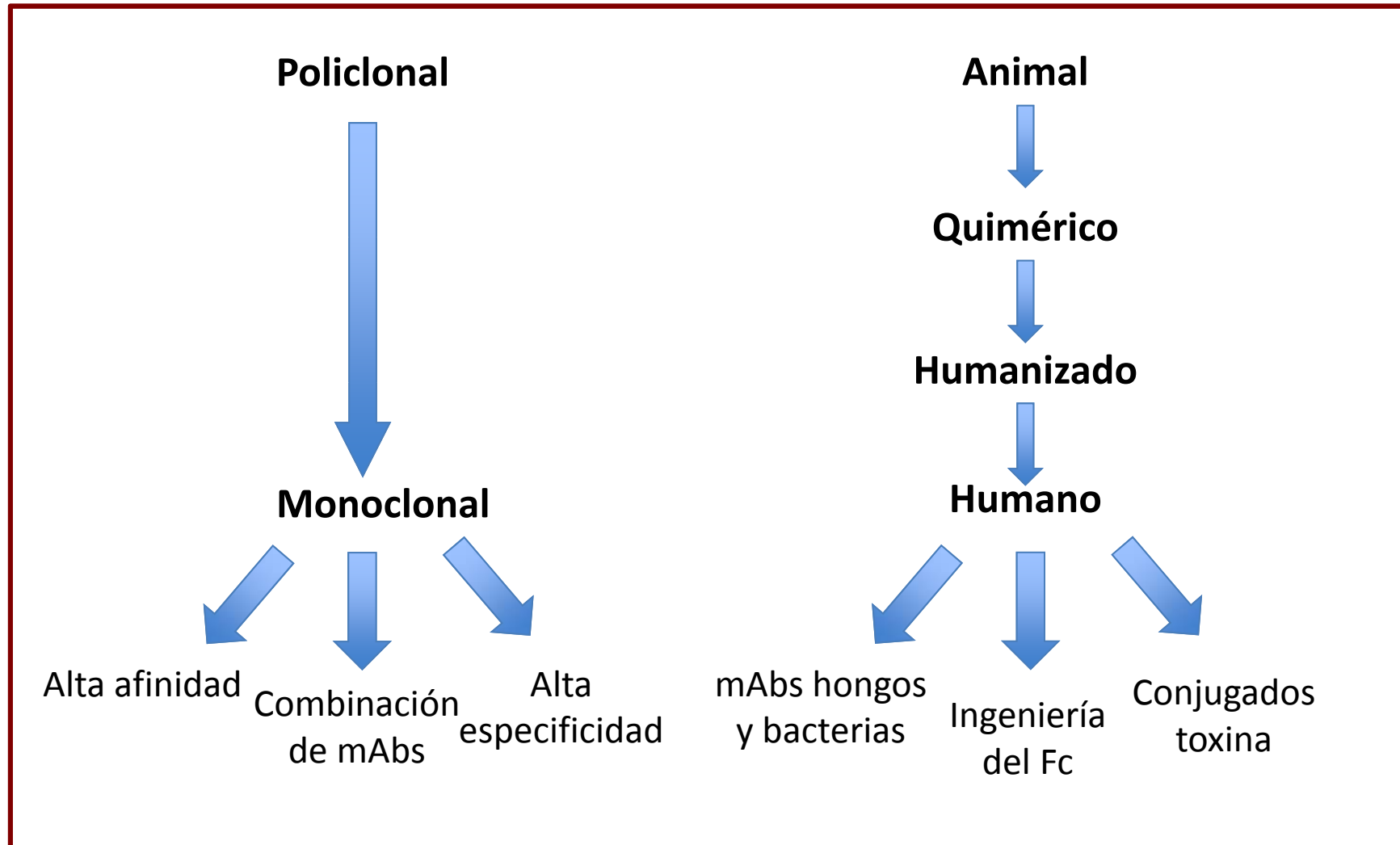
A Randomized Study of a Monoclonal Antibody (Pagibaximab) to Prevent Staphylococcal Sepsis

Leonard E. Weisman, Helen M. Thackray, Robin H. Steinhorn, William F. Walsh, Herbert A. Lassiter, Ramasubbareddy Dhanireddy, Beverly S. Brozanski, Kristine G. H. Palmer, Michael S. Trautman, Marilyn Escobedo, H. Cody Meissner, Pontthenkandath Sasidharan, Jennifer Fretz, John F. Kokai-Kun, William G. Kramer, Gerald W. Fischer and James J. Mond

Pediatrics 2011;128;271; originally published online July 25, 2011;

- mAb humano quimérico contra ácido lipoteicoico
 - Necesario para la supervivencia del estafilococo
 - Inhibe fagocitosis
 - Liberación de citoquinas: shock séptico y fallo multiorgánico
- Efectivo en estudios preclínicos contra *S. aureus* y estafilococo coagulasa negativo
- Resultados de CT/Fase II
 - Bien tolerado
 - Dosis eficaz: (0% de sepsis) con dosis de 90 mg/kg (6 dosis en 4 sem)
- Finalizada la Fase I/II en 1.579 RN prematuros

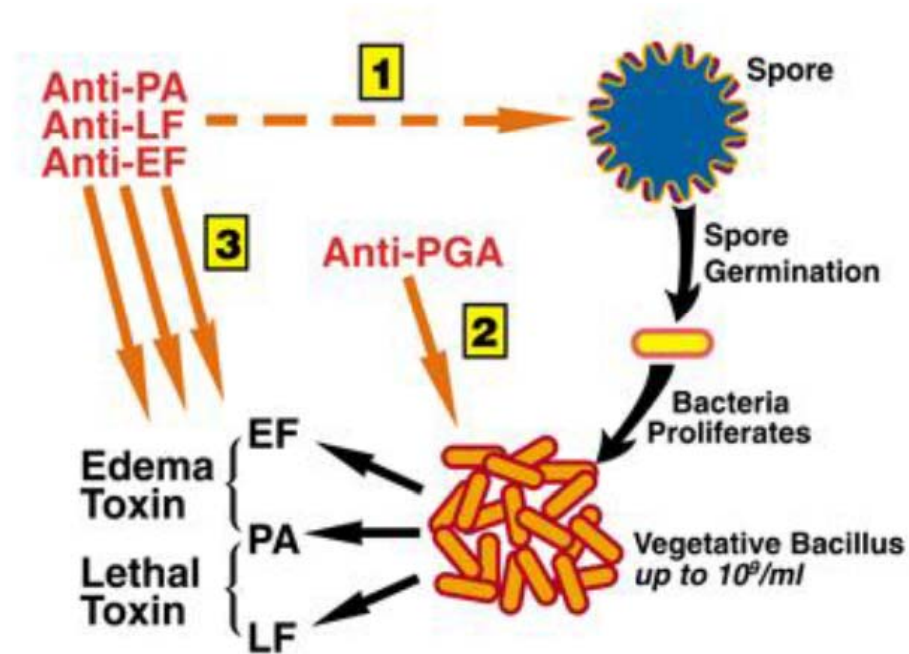
Direcciones futuras de la tecnología de los mAbs terapéuticos



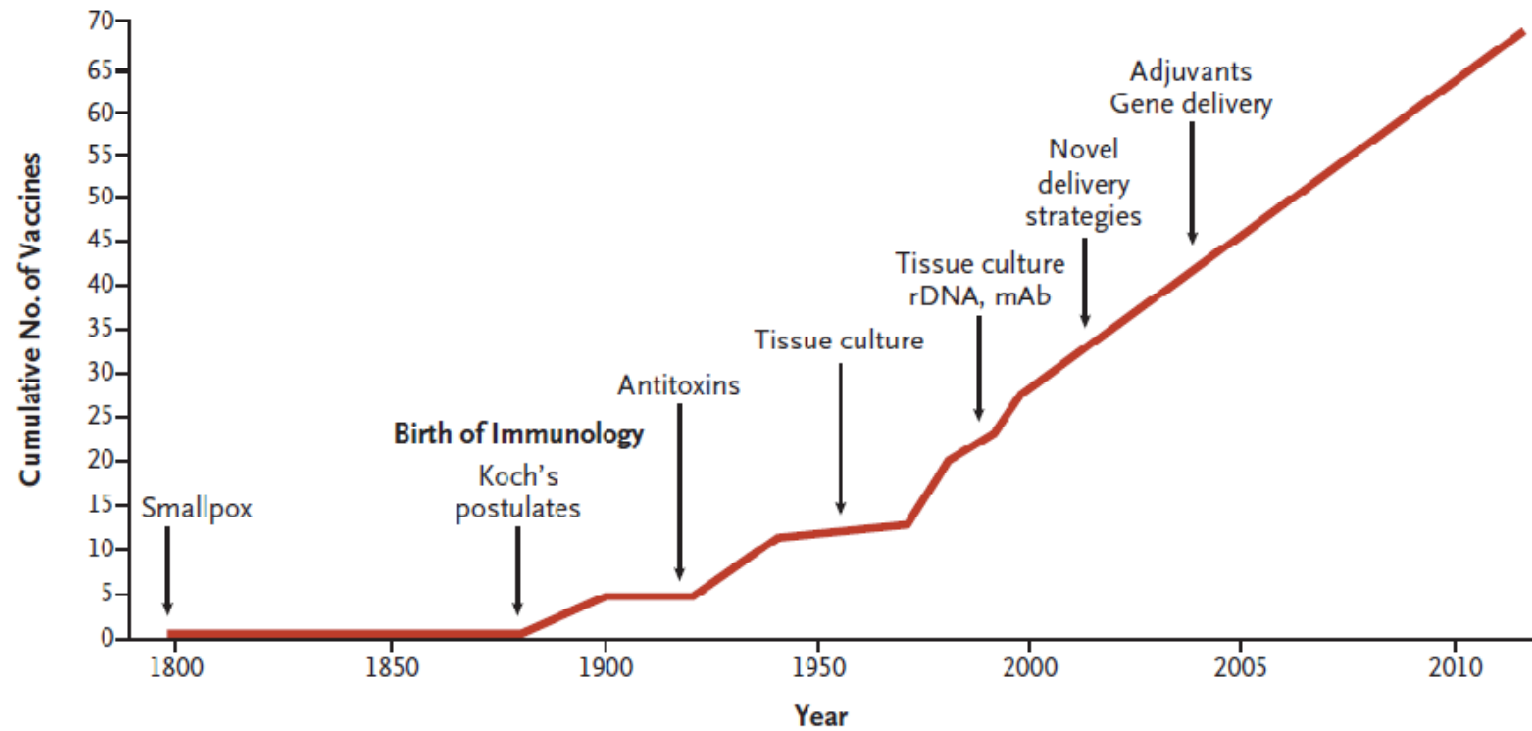
Modificado de: Chan CEZ, Chan AHY, Hanson BJ, Ooi EE. Singapore Med J 2009; 50: 663-672.

Terapia con mAbs: cócteles

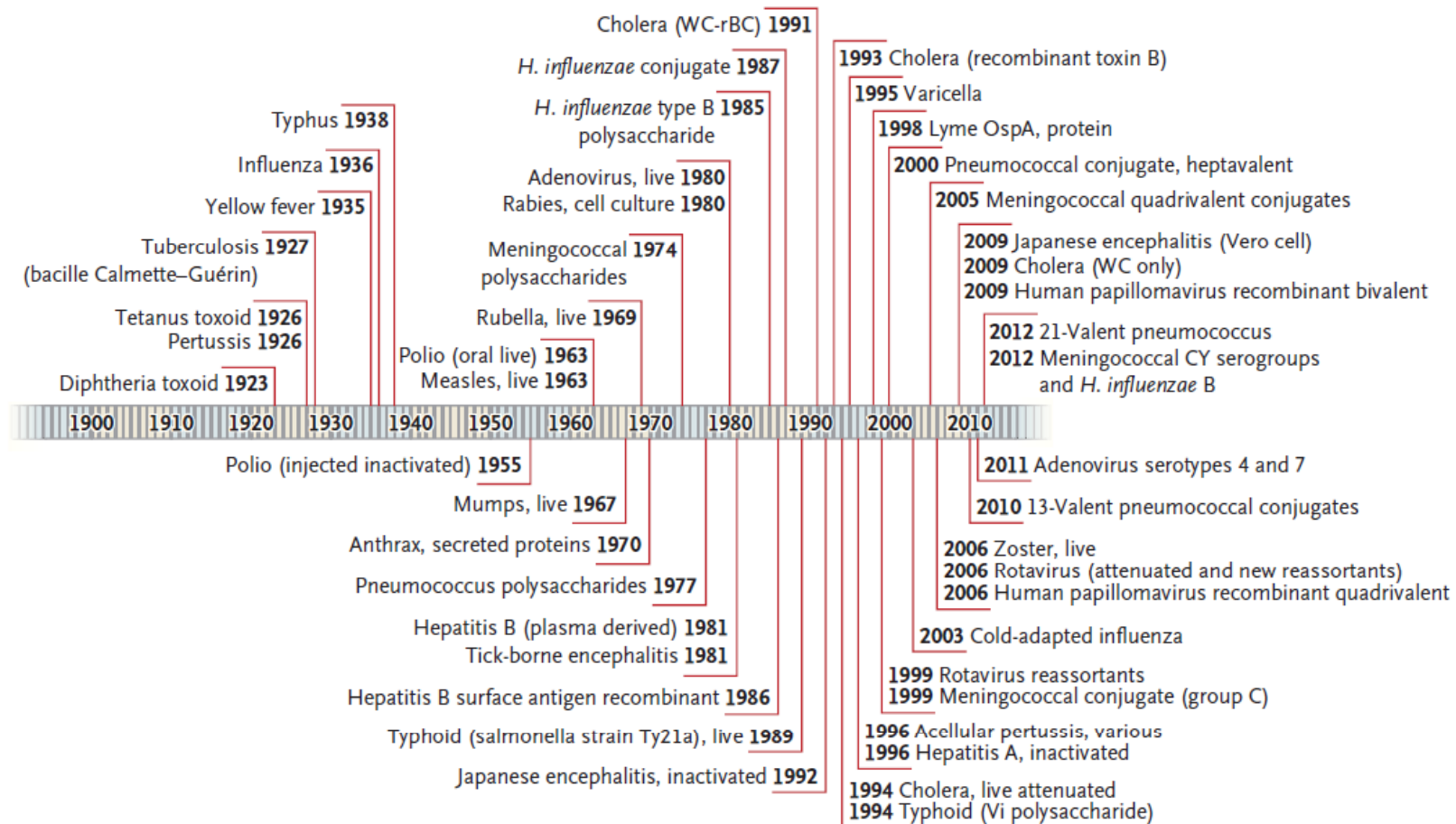
Antrax maligno (*Bacillus anthracis*)



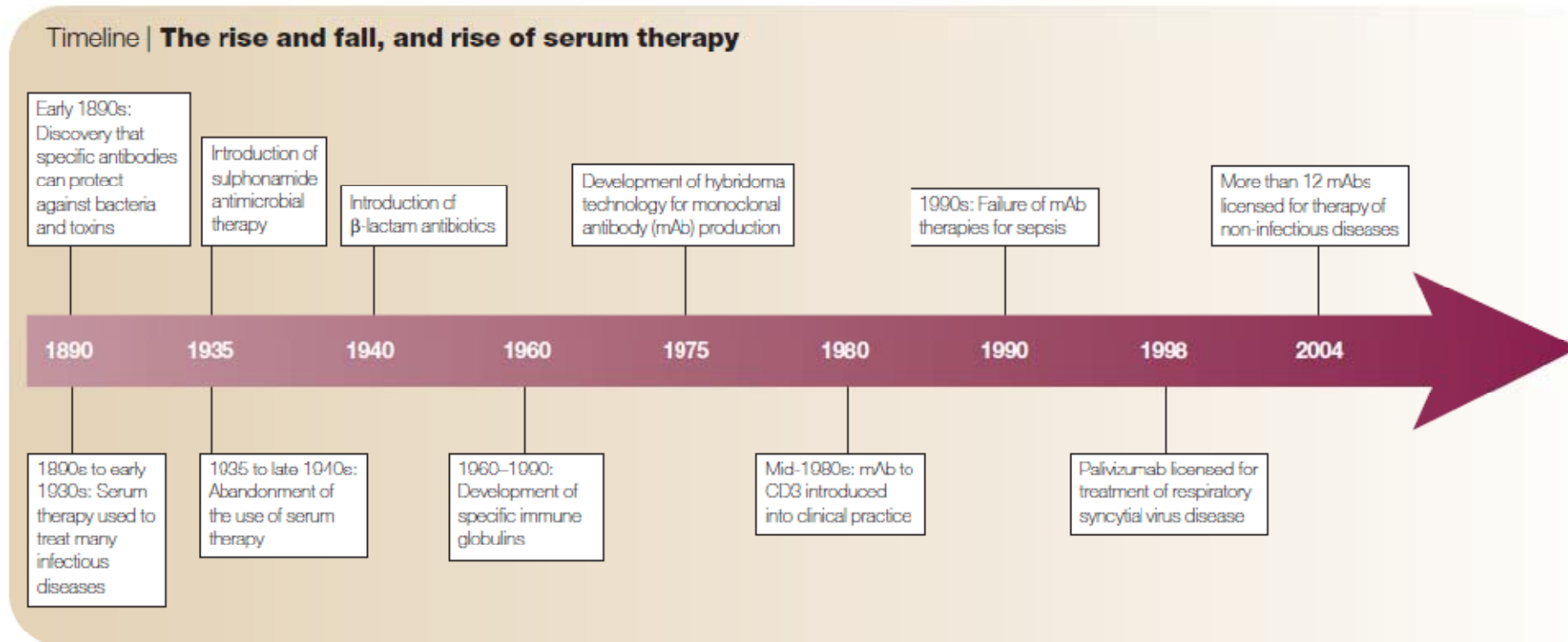
Cronología de las vacunas



Cronología de las vacunas



Ascenso, caída y renacimiento de la inmunoterapia para las enfermedades infecciosas



Conclusión

- Renacimiento de la inmunoterapia para las enfermedades infecciosas.
- Behring (1895):
“no temer que la doctrina que conforma las bases de la sueroterapia desaparezca de la Medicina”

Algo más de 100 años después, parece que esto puede ser cierto.....