



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2016-17)

Trabajo Fin de Grado

**Indicaciones de los anticuerpos
monoclonales y la intervención de
enfermería**

Revisión bibliográfica

Alumno/a: Lucía Hontiyuelo Ibáñez

Tutor/a: D^a. Mónica Fernández Salim

Junio, 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
ABSTRACT	5
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	6
El sistema inmune	6
Estructura de los anticuerpos	7
Anticuerpos monoclonales.....	8
Tipos de anticuerpos monoclonales	9
Nomenclatura de los Mab.....	10
Usos y aplicaciones de los anticuerpos monoclonales	11
Justificación	12
Objetivos.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
Criterios de inclusión y exclusión.....	16
Resultados de búsqueda	16
Análisis de los resultados	18
4. RESULTADOS	19
Anticuerpos murinos.....	19
Anticuerpos quiméricos	21
Anticuerpos humanizados	22
Anticuerpos humanos	23
Terapia con anticuerpos monoclonales	24
Enfermedades autoinmunes.....	24
Enfermedades pulmonares.....	25
Cáncer.....	25
Rechazo de trasplantes.....	26

Isquemia cardiaca	27
¿Qué tiene que ver la enfermería?	27
Función asistencial	28
Función educativa	30
Conclusiones	32
5. BIBLIOGRAFÍA	34
6. ANEXOS	39
ANEXO I	40
ANEXO II.	41
ANEXO III.....	43

1. RESUMEN

Un anticuerpo es una célula perteneciente al sistema inmune, cuya función es atacar y eliminar los elementos extraños que penetran en el cuerpo, llamados antígenos. Hay un tipo de anticuerpo, denominado monoclonal, que fue descubierto en 1975 por fusión celular. Son muy importantes en el sistema inmune, aunque su descubrimiento permitió su creación *in vitro*. Son glucoproteínas formadas por dos cadenas pesadas y dos ligeras, dispuestas en forma de "Y", que solamente reconocen un antígeno.

Este trabajo se desarrolló mediante la creación de una pregunta PICO, para focalizar los términos de búsqueda adecuados. Una vez establecidos, se realizaron búsquedas bibliográficas exhaustivas en diferentes bases de datos, seleccionando aquellos artículos que cumplían unos criterios de inclusión previamente marcados, que fueron los utilizados para el desarrollo del texto.

Los primeros anticuerpos monoclonales descubiertos fueron los anticuerpos murinos, que tras sus primeras administraciones en humanos se comprobó que los efectos secundarios que producían eran muy severos. Por ello se tuvieron que crear los anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos, cada cual con menos material animal en su estructura. El primer uso indicado para estos anticuerpos fue la prevención del rechazo de trasplantes, con el Muromonab. Con el paso del tiempo se les han atribuido más indicaciones, aunque actualmente la más investigada es la oncológica. Para llevar a cabo su administración es necesaria la colaboración de personal enfermero que haya sido formado en este campo, primero para que dicha administración sea satisfactoria, pero también para instruir al paciente.

Según los resultados, parece que este tipo de terapia biológica es el futuro, pero antes hay que terminar con unas pequeñas limitaciones que les restan eficacia. A pesar de esto, cada vez son más los comercializados y los sometidos a estudios, presentando unos porcentajes verdaderamente asombrosos para el poco tiempo que llevan en el mercado.

Palabras clave: Anticuerpo monoclonal, autoinmunidad, efectos secundarios, enfermería.

ABSTRACT

An antibody is an immune system cell. Its main function is to attack and delete strange elements that come into human body, called antigens. There is one type of antibody, called monoclonal, that was discovered in 1975 by cell fusion. Monoclonal antibody is very important in the immune system, although their discovery allowed their creation "in vitro". They are glycoproteins formed by two heavy and two light chains, arranged in "Y" form, which only recognize one antigen.

This work was developed by creating a PICO question, focussing on the appropriate key terms. Once established, exhaustive bibliographic searches were carried out in different databases, selecting articles that met the mentioned marked inclusion criteria, which were used for the purpose of this work.

The first monoclonal antibodies discovered were murine antibodies. After the first administrations of monoclonal antibodies in humans, severe side effects were found out. For this reason chimeric, humanized and human antibodies had to be created., each of them with less animal material in its structure. The first indicated use for these antibodies was the prevention of transplant rejection with Muromonab. With the passage of time they have been attributed more indications, being currently cancer the most investigated. In order to carry out its administration, it is necessary the collaboration of nursing staff trained in this subject. First so that this administration is satisfactory, but also to instruct the patient.

According to the results, it seems that this type of biological therapy is the future. But firstly, few limitations that detract from their effectiveness need to be deleites. Despite this, more and more commercialized and those subject to studies, presenting some quite possitive percentages for the short time they are in the market.

Key words: Monoclonal antibody, autoimmunity, toxicity, nursing.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El término “terapia biológica” hace referencia a todos los medicamentos derivados de organismos vivos con glucosa, proteínas, ácidos nucleídos o células y cuyo mecanismo de acción se basa en mediar reacciones inmunes específicas. Existen varios tipos de terapia biológica: terapia génica, agentes inmunomoduladores no específicos, interferones, interleuquinas, factor estimulante de colonias, vacunas y anticuerpos monoclonales, siendo estos últimos el tema de este trabajo de revisión bibliográfica [1]

Los investigadores han buscado aplicaciones terapéuticas para anticuerpos monoclonales desde su desarrollo en 1975. Desde entonces, se han desarrollado anticuerpos quiméricos y humanizados que son menos propensos a provocar una reacción inmune en pacientes que los anticuerpos derivados de ratón, representando así una herramienta eficaz en el tratamiento de varias enfermedades. En este sentido, los anticuerpos monoclonales pueden tener una serie de potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento del asma, enfermedades autoinmunes, cáncer, envenenamiento, septicemia, abuso de sustancias, infecciones virales y otras enfermedades.

El sistema inmune

El sistema inmunológico funciona para proteger el cuerpo contra los organismos infecciosos, que son potencialmente dañinos para el huésped. Se divide en dos formas de respuesta: la inmunidad no específica o innata y la inmunidad específica o adquirida. La inmunidad innata se refiere a mecanismos de defensa no específicos que entran en juego inmediatamente o a las pocas horas de la entrada de un antígeno (Ag) al organismo [2]. Este tipo de respuestas dependen de barreras físicas, como la piel, de proteínas y de células fagocíticas, como neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas, que reconocen características específicas de moléculas extrañas y se activan rápidamente para destruirlas y eliminarlas. Mientras que, la respuesta inmune adquirida es más específica para un patógeno en particular, por lo que son más complejas que las

respuestas innatas. El antígeno debe primero ser reconocido y procesado. Una vez que se ha reconocido el antígeno, el sistema inmune crea un ejército de células específicamente diseñadas para atacarlo y eliminarlo. La inmunidad adquirida es controlada por los linfocitos T y B, siendo estos últimos los responsables de la secreción de anticuerpos (Acs) o inmunoglobulinas (Ig). Además, la inmunidad adquirida crea memoria inmunológica después de una respuesta inicial a un patógeno específico, lo que conduce a una respuesta mejorada a los encuentros posteriores con ese mismo patógeno [3].

Estructura de los anticuerpos

Los Acs o Igs son glucoproteínas séricas altamente solubles implicadas en los mecanismos de defensa del sistema inmune [3]. Cada molécula de anticuerpo está formada por cuatro cadenas polipeptídicas iguales dos a dos y unidas por puentes disulfuro. Las cadenas de uno de los pares tienen pesos moleculares que oscilan entre 55-77 kDa, **las cadenas pesadas** y las del otro par poseen un peso constante de alrededor de 25 kDa, **las cadenas ligeras**. Las dos cadenas pesadas de la molécula de inmunoglobulina se unen la una a la otra directamente por un número variable de puentes de azufre y cada una de ellas está unida a su vez, también por puentes disulfuro, a una de las cadenas ligeras. Ambas cadenas pesadas por un lado y ambas cadenas ligeras por otro son idénticas y nunca se encuentran inmunoglobulinas híbridas para ninguna de ellas. Cuando se corta una molécula de inmunoglobulina con distintas proteasas vegetales se liberan dos fragmentos proteicos, el **Fab** (del inglés, *antigen binding fragment*) y el Fc (del inglés, *crystallizable fragment*) funcional y estructuralmente diferentes. El primero de ellos conserva la capacidad de interactuar específicamente con antígeno y el segundo conserva las funciones efectoras asociadas al isotipo del anticuerpo [4].

Tanto las cadenas pesadas como las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas poseen en el extremo amino terminal una región variable (VL para las cadenas ligeras y VH para las pesadas), y el resto como región constante (CL y CH para cadenas ligeras y pesadas respectivamente). La variabilidad en las regiones V no es uniforme, sino que se concentra en tres segmentos cortos (10 aminoácidos) no contiguos de la secuencia denominados regiones de hipervariabilidad CDR1, CDR2

y CDRS, desde el extremo amino terminal (CDR, del inglés, *complementary determining regions*) [5].

Pequeñas variaciones en la secuencia de aminoácidos de las regiones constantes de las cadenas ligeras y pesadas definen distintos subtipos de cadenas. Se conocen cinco clases o isotipos principales de cadenas pesadas γ , α , δ , ϵ y μ y dos de cadenas ligeras κ y λ . Las inmunoglobulinas formadas por cada uno de estos tipos de cadenas pesadas se conocen como IgG, IgA, IgD, IgE e IgM respectivamente, y pueden contener cualquiera de los dos tipos de cadenas ligeras. Las cadenas κ y λ , son funcionalmente idénticas. Aunque la especificidad del anticuerpo por antígeno reside a nivel de su región variable, muchas de sus funciones dependen de su isotipo. De este modo anticuerpos con la misma especificidad pero con distinto isotipo pueden encontrarse implicados en la activación de funciones efectoras diferentes [6]. La mayoría de los anticuerpos monoclonales que se emplean en terapia son de la clase IgG [7].

La parte del antígeno que se une al anticuerpo se llama epítipo. Cada antígeno tiene varios epítipos diferentes, lo que quiere decir que sobre un mismo antígeno actúan diferentes anticuerpos, o lo que es lo mismo, anticuerpos con diferentes regiones hipervariables o especificidades. Un solo antígeno puede presentar diferentes epítipos en su superficie, es decir, puede estimular la producción de diferentes anticuerpos, cada uno de los cuales es específico para un epítipo concreto. Una sustancia extraña que contenga diferentes epítipos al entrar en el organismo provocará la producción de anticuerpos procedentes de diferentes clones de linfocitos B. Este tipo de anticuerpos con diferente capacidad de reconocer y unirse al antígeno se denominan anticuerpos policlonales. Mientras que los anticuerpos monoclonales son específicos para un solo epítipo y están producidos por un único clon celular [8].

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (Mab, del inglés, *monoclonal antibody*) son glucoproteínas especializadas que reconocen un único antígeno. Se producen a partir de hibridomas procedentes de la fusión de un plasmocitoma no secretor y un

linfocito B de un hospedador inmunizado con el antígeno diana de interés. Con esta fusión de dos células, una programada para producir un anticuerpo específico pero que no se multiplica indefinidamente (célula B) y otra inmortal con gran capacidad de crecimiento pero que no produce inmunoglobulina (célula de mieloma), se combina la capacidad de síntesis del anticuerpo deseado y la capacidad de perpetuarse indefinidamente tanto *in vitro* como *in vivo*. La importancia de los anticuerpos monoclonales radica en la gran afinidad y especificidad para unirse a los antígenos que reconocen. Las reacciones entre antígenos y anticuerpos monoclonales son homogéneas y más reproducibles que las reacciones en las que intervienen anticuerpos policlonales. Actualmente, por el hecho de disponer de técnicas de inmunización de linfocitos *in vitro*, ya no es necesario inmunizar ratones [9].

Tipos de anticuerpos monoclonales

La producción de anticuerpos se inició en 1975, con la tecnología creada por Georges Köhler y César Milstein, basada en la generación y cultivo de hibridomas. Estos primeros anticuerpos monoclonales eran de origen murino (de hibridomas de ratón). La utilización terapéutica del primer anticuerpo monoclonal derivado de hibridomas de origen murino, Muromonab, puso en evidencia las propiedades inmunogénicas de estos anticuerpos [8, 10].

Los efectos adversos de estos tipos de anticuerpos eran muy severos, por lo que mediante la tecnología del ADN recombinante, se crearon los primeros anticuerpos quiméricos. Con esta técnica, se unen las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas de Ac murinos con la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de Ac humanos. Sin embargo, aunque estos anticuerpos eran un 66% de origen humano, producían anticuerpos anti-quiméricos, pero las respuestas eran menos severas que en los totalmente murinos. Un ejemplo de anticuerpo monoclonal quimérico sería Infliximab [8, 10-12].

En 1986 se incorporó la técnica de humanización, obteniendo anticuerpos monoclonales humanizados mediante ingeniería genética de proteínas. Estos anticuerpos, 90% humanos, se obtienen transfiriendo las regiones hipervariables de

anticuerpos murinos a una molécula de anticuerpo monoclonal humano. Con esta técnica se mantiene la afinidad y especificidad del anticuerpo, reduciendo el riesgo de inmunogenicidad, aunque también generan respuestas inmunes, estas son mucho menores que las producidas contra los dos tipos anteriores. Un ejemplo de anticuerpo monoclonal humanizado sería el Trastuzumab [8, 10].

En la actualidad, ya se pueden obtener anticuerpos monoclonales totalmente humanos, en los que se reducen drásticamente las respuestas inmunes. La mayor dificultad para obtener Ac monoclonales totalmente humanos reside en la inestabilidad de los hibridomas. Para solucionar este problema se utilizan otras tecnologías alternativas a la generación de hibridomas que incluyen la producción de fragmentos de anticuerpos mediante la tecnología *Phage-Display* y su expresión en *E. coli* u otras células, así como el desarrollo de ratones transgénicos para los genes de las inmunoglobulinas humanas. Estos ratones transgénicos portan genes incluidos en Ig humanas, por lo que cuando se producen los anticuerpos, estos genes provocan que esta producción se humanice, es decir, que los anticuerpos resultantes a la estimulación con el antígeno deseado serán los que aparecerían en humanos [4, 8, 10].

Este proceso de humanización progresiva de los anticuerpos monoclonales, además de ser útil para disminuir las respuestas inmunes, también ha servido para poder usarlos como herramientas en procedimientos diagnósticos *in vivo*, en profilaxia y en terapia con humanos [13].

Nomenclatura de los Mab

El nombre de estos agentes terapéuticos no es elegido al azar, sino que siguen unas reglas básicas, dependiendo del tipo al que correspondan y sobre el blanco para el que fueron diseñados [8,13]:

1. Todos los nombres de los anticuerpos monoclonales comercializados terminan con el sufijo -mab.
2. Los procedentes de ratón (murinos) anteponen una “o” al sufijo -mab (tositumomab).

3. Si es quimérico se antepone la sílaba “xi” (rituximab).
4. En el caso de los humanizados, la sílaba que antepone al sufijo es “zu” (emtuzumab).
5. Para terminar con los tipos, los totalmente humanos anteponen la letra “u” al sufijo ya mencionado (ipilimumab).
6. Además, si un anticuerpo, va dirigido a las células tumorales, contendrá la sílaba “tu” antes de la sílaba que determina el origen del mismo (rituximab). Si fue diseñado para indicaciones cardiovasculares, la sílaba será “ci” (abciximab).

Usos y aplicaciones de los anticuerpos monoclonales

Actualmente la producción de Mab es el campo que registra un mayor crecimiento dentro de la industria farmacéutica [8]. En la actualidad, este campo está en continuo desarrollo y cada vez son más los anticuerpos que se comercializan, ampliando sus usos y ámbitos de actuación. Una de las áreas en la que los anticuerpos monoclonales ejercen una gran labor es en la de la investigación biomédica, contribuyendo en actividades como identificación y clonación de genes, activación de enzimas o identificación y aislamiento de proteínas, entre otras muchas [14].

En el campo del diagnóstico médico, las propiedades de los Mabs para reconocer cualquier estructura química, han permitido desarrollar técnicas para detectar hormonas y vitaminas, alérgenos en alergias y marcadores tumorales en el ámbito de la oncología, son solo algunos ejemplos, convirtiéndose en una de las herramientas más presentes y utilizadas en los laboratorios de diagnóstico [14].

Independientemente de su uso en las técnicas de diagnóstico, las posibilidades de aplicación para tratar enfermedades humanas son muy amplias. El simple hecho de ser capaces de unirse al antígeno, les hace posible bloquear receptores de la membrana celular, unirse a factores presentes en el suero y evitar su unión a receptores, o inducir señales intracelulares. Las consecuencias finales de estas interacciones son numerosas y han encontrado aplicación para el tratamiento de

enfermedades infecciosas, autoinmunes, patologías oncológicas e incluso, para evitar el rechazo en los trasplantes de órganos [4, 14].

Hasta el momento, el campo en el que dominan los anticuerpos monoclonales es el campo de la oncología, ya que el 47% de ellos está destinado al tratamiento del cáncer. Tras estos están los que se encargan de las enfermedades autoinmunes con un 19% de ellos, el 14% corresponde a enfermedades pulmonares y el 10% restante se encargan de prevenir la isquemia cardiaca y tratar la degeneración macular [15].

Justificación

El campo de los anticuerpos monoclonales está en continuo desarrollo debido a la importancia que tienen y a sus diversas aplicaciones. Los descubrimientos son constantes y cada vez más amplios, provocando avances en el tratamiento de algunas enfermedades que hasta hace unos años no tenían tratamiento. Además, cada día aparecen nuevas moléculas y nuevas indicaciones para los anticuerpos monoclonales ya aprobados, lo que implica que este campo tenga que estar en constante revisión [9, 10].

A simple vista parece un tema exclusivamente químico y médico, pero hay que destacar que la profesión de enfermería juega un papel muy importante en este campo, priorizando los cuidados a los pacientes y sobretodo su educación, aunque para ello, la formación del propio equipo de enfermería es muy importante.

Objetivos

Objetivo general

- Realizar una revisión documental para conocer los tipos de anticuerpos monoclonales, sus usos y aplicaciones desde el punto de vista terapéutico.

Objetivos específicos

- Identificar los tipos de Mabs que se usan en la actualidad.

- Describir las terapias con Mabs más utilizadas, y reconocer cuáles son los tratamientos en que se utilizan.
- Reconocer el papel de enfermería en la administración de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de distintas patologías, así como la atención al paciente en este campo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio basado en la revisión bibliográfica mediante diferentes bases de datos de ciencias de la salud. Los artículos seleccionados tratan de pacientes que han estado sometidos a un tratamiento cuya base eran los anticuerpos monoclonales, y cuyos resultados demostraban la presencia o no de efectos secundarios durante y después del tratamiento. En caso afirmativo, averiguar cuáles eran estos efectos, con qué frecuencia se presentaban y cuáles eran los más comunes. Además, averiguar cómo interviene el personal enfermero en este campo.

La estrategia de búsqueda tomó forma tras identificar una serie de palabras clave provenientes de la pregunta PICO formulada, que fueron transcritas al inglés mediante los tesauros y descriptores. Esta traducción al inglés ha permitido ampliar la búsqueda, ya que esta se ha podido realizar en bases de datos internacionales, como por ejemplo PubMed. La selección de las palabras clave usadas en la estrategia de búsqueda, se realizó tras identificar la pregunta PICO, escogiendo así las palabras que podrían resultar relevantes para el desarrollo del trabajo (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategia de búsqueda mediante la pregunta PICO [16, 17]

		Lenguaje natural	Palabras clave	MeSH	DeCS
P	Pacientes	Sometidos a terapia biológica	Terapia biológica	Biological therapy	Terapia biológica
I	Intervención	Terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales	Anticuerpos monoclonales	Monoclonal antibodies	Anticuerpos monoclonales
C	Comparación				
O	Resultados	Efectos secundarios de la terapia e intervención de enfermería	Efectos secundarios Rol de enfermería	Toxicity Nursing cares	Toxicidad Atención de enfermería

¿Cuáles son los efectos secundarios en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales y cuál es la intervención de enfermería en estas terapias?

Además de estos descriptores, se identificaron otras palabras clave, tras revisar alguna información, que fueron empleadas también en la estrategia de búsqueda (Tabla 2).

Tabla 2. Palabras claves transcritas y usadas para realizar la búsqueda [16, 17]

Palabra clave	MeSH	DeCS
Autoinmunidad	Autoimmunity	Autoinmunidad
Cáncer	Neoplasms	Neoplasias
Terapia combinada	Combined Modality Therapy	Terapia combinada
Trasplantes	Trasplants	Trasplantes

Para que la búsqueda realizada fuese precisa se combinaron los términos transcritos mediante operadores booleanos, como “AND” y “OR”, con el fin de que realizar una búsqueda precisa. También se incluyeron términos entre paréntesis “()” para indicar preferencias en algunas búsquedas. Esta relación entre términos se efectuó cuidando el equilibrio entre sensibilidad y especificidad en las búsquedas. La última técnica utilizada fue el truncamiento mediante los símbolos “*” y “?”, con la finalidad de disminuir el ruido documental.

Las bases de datos en las que se emplearon dichas técnicas con el propósito obtener la mejor evidencia documental posible del tema a estudio, han sido:

- Biblioteca *Cochrane Plus*
- BVS: Biblioteca Virtual de Salud
- LILACS: Literatura Iberoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
- SciELO: *Scientific Electronic Library Online*
- Pubmed

- CUIDEN
- ENFISPO
- Elsevier
- Google Académico
- *WHOLIS*

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión que se han usado han sido los siguientes:

Criterios de inclusión

1. Artículos en inglés, español y portugués
2. Artículos y libros de libre acceso
3. Artículos con acceso al *abstract*, en los que se muestre información concluyente
4. Artículos que incluyan en el título al menos 2 de los descriptores
5. Webs de ciencias de la salud gratuitas y con sello de certificado de calidad

Criterios de exclusión

1. Artículos con más de 10 años de antigüedad
2. Artículos que no incluyen el término anticuerpo monoclonal, o en su defecto monoclonal antibody.
3. Artículos y webs de ciencias de la salud con acceso de pago

Resultados de búsqueda

Las estrategias de búsqueda utilizadas fueron las mismas en todas las bases de datos consultadas, aunque los resultados no fueron igual de satisfactorios en todas. A continuación se detallan las estrategias de búsqueda utilizadas en cada base de datos, con los resultados obtenidos y los que fueron seleccionados para realizar el trabajo. Cabe destacar la omisión de aquellas estrategias en las que se obtuvieron resultados nulos (**Ver Tabla 3, Anexo I**)

Cochrane Plus

Estrategia 1 → Anticuerpos monoclonales AND trasplantes

Número de resultados → 2

Cumplen criterios → 1

BVS

Estrategia 1 → Anticuerpos monoclonales AND trasplantes

Número de resultados → 8

Cumplen criterios → 3

Estrategia 2 → Anticuerpos monoclonales AND autoinmunidad

Número de resultados → 2

Cumplen criterios → 1

Estrategia 3 → Anticuerpos monoclonales AND atención de enfermería

Número de resultados → 1

Cumplen criterios → 0

Estrategia 4 → Anticuerpos monoclonales AND toxicidad AND terapia combinada

Número de resultados → 1

Cumplen criterios → 1

Pubmed

Estrategia 1 → Monoclonal antibod* AND trasplants

Número de resultados → 28

Cumplen criterios → 11

Estrategia 2 → Monoclonal antibod* AND autoimmunity

Número de resultados → 91

Cumplen criterios → 28

Estrategia 3 → Monoclonal antibod* AND nursing cares

Número de resultados → 13

Cumplen criterios → 6

Estrategia 4 → Monoclonal antibod* AND (toxicity AND combined modality- therapy)

Número de resultados → 41

Cumplen criterios → 16

Estrategia 5 → combined therapy AND ((monoclonal NOT polyclonal) AND antibodies NOT chemotherapy)

Número de resultados → 25

Cumplen criterios → 11

SciELO

Estrategia 1 → Anticuerpos monoclonales AND trasplantes

Número de resultados → 8

Cumplen criterios → 3

CUIDEN

Estrategia 1 → Anticuerpos monoclonales AND trasplantes

Número de resultados → 1

Cumplen criterios → 0

Estrategia 2 → Anticuerpos monoclonales AND atención de enfermería

Número de resultados → 2

Cumplen criterios → 1

Análisis de los resultados

Se realizaron un total de 13 búsquedas bibliográficas en las bases de datos anteriormente citadas. Las búsquedas proporcionaron un total de 82 referencias que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Tras descartar bibliografía duplicada que se repetía en varias bases bibliográficas el número total de referencias fue de 31. A estos 31, hay que añadir algunos trabajos de fin de grado obtenidos de los repositorios de diferentes universidades, como la de Cantabria, artículos encontrados de pago en la plataforma de Elsevier, pero que fueron buscados en Google Académico y se encontraron de libre acceso, y artículos proporcionados por la tutora responsable de esta revisión, obteniendo finalmente la cantidad de 41. Del total, se hace un recuento de 36 revisiones bibliográficas, 3 estudios observacionales, 2 ensayos clínicos.

No se han encontrado referencias bibliográficas que acumulen criterios de inclusión en las siguientes bases de datos: ENFISPO, Elsevier y WHOLIS.

Tras la lectura de todos los artículos encontrados, se han descrito los resultados y la discusión. Dichos apartados se describen a continuación.

4. RESULTADOS

Los progresos conseguidos en el tratamiento con anticuerpos monoclonales se deben principalmente a dos avances, como son: la mejora de las tecnologías de producción de los anticuerpos y el descubrimiento de nuevas dianas específicas contra las que dirigir la terapia. Hoy en día son más de 50 anticuerpos monoclonales los que están aprobados y muchos más se encuentran bajo revisión [18]. Para más detalle ver en la Tabla 4, Anexo II.

Anticuerpos murinos

Los anticuerpos murinos fueron los descubiertos por Milstein y Kohler en primera estancia, por fusión celular, y es de esta forma como se siguen produciendo, aunque algunos aspectos han sido cambiados para mejorar la técnica. El contenido humano de estos anticuerpos es un 0%, como ya se ha mencionado [10, 19].

La aplicación repetida de anticuerpos monoclonales murinos en humanos provoca respuestas colaterales indeseadas, e importantes limitaciones debido a su origen animal, como por ejemplo:

- Corta vida media en sangre
- Difícil interacción entre el fragmento Fc murino y el receptor celular humano
- Ineficiente reclutamiento de funciones efectoras
- Problemas inmunológicos
- Respuesta inmune anti-anticuerpos murinos, que puede ser generalizada y provoca la pérdida de eficacia de estos [8, 15].

Es por esto que los anticuerpos monoclonales murinos no pueden ser administrados en humanos más de unas pocas veces, ya que la respuesta con anti-anticuerpos murinos se desarrolla pronto produciendo unos síntomas que se describirán más adelante.

El primer anticuerpo monoclonal aprobado para su uso en humanos fue un anticuerpo murino inmunosupresor anti-CD3. Al principio su nombre era Muromonab, pero al comercializarse fue cambiado a Orthodone OKT3 [20, 21]. Este anticuerpo nació como tratamiento o prevención del rechazo de trasplantes de órganos, y se usaba en pacientes trasplantados de corazón, riñón e hígado. Hoy en día se sigue utilizando con esta finalidad.

La administración de muromonab suele ir acompañada de ciclosporina, corticoides y azatioprina, que actúan como fármacos inmunosupresores, reforzando el efecto de este anticuerpo [22].

Cuando comenzó a usarse OKT3, los pacientes tratados con él, desarrollaban una respuesta anti-OKT3, que neutralizaba las propiedades inmunosupresoras de la terapia. También, se observó que se formaban complejos antígeno-anticuerpo, en este caso anticuerpos humanos (anticuerpo) anti-anticuerpo de ratón (antígeno), que provocaban respuestas alérgicas, llamadas respuestas HAMA (Human Anti-Murine Antibody), aumentando su gravedad de leve a severa [23, 24].

Muchos pacientes han mostrado reacciones tras las primeras horas de administración de la primera dosis del anticuerpo OKT3. Por lo tanto, estas principales deficiencias de los anticuerpos murinos, han limitado sus aplicaciones clínicas [23, 25].

Aunque en España este anticuerpo no se utiliza, en los países en que si lo hacen, los pacientes presentan reacciones adversas, de las cuales las más comunes son: fiebre, escalofríos, vómitos, náuseas y diarrea de corta duración, que aparecían en las primeras 6 horas después de su administración, especialmente en las dos primeras dosis, aunque esto no quiere decir que en dosis posteriores no aparezcan. Para reducir estas respuestas se aconseja utilizar paracetamol y antihistamínicos [26].

Anticuerpos quiméricos

Un anticuerpo quimérico es una molécula artificial cuyas regiones variables son de origen murino y se encuentran unidas a las constantes, que son de origen humano. El desarrollo de este tipo de anticuerpos ha supuesto una reducción en su contenido animal, desde un 100% a un 30%. El 70% restante es humano. Esto se llevó a cabo mediante un proceso denominado quimerización, que se desarrolló por primera vez en 1984. El objetivo de su creación fue disminuir la inmunogenicidad provocada por el origen animal de estos anticuerpos, conservando la especificidad de los mismos. De esta forma se consiguió que la molécula fuera menos extraña para el cuerpo humano y las reacciones de hipersensibilidad fueran menos severas. Aún así, algunos anticuerpos monoclonales quiméricos producen una respuesta inmune humoral, que se denomina inmunogenicidad residual, provocando la aparición de anticuerpos anti-quiméricos tras su administración. Esta respuesta se ha observado en el 40% de los pacientes que se han sometido a terapia con este tipo de anticuerpo [4, 7, 8, 12, 27].

El primer anticuerpo aprobado para terapia oncológica fue un anticuerpo quimérico: Rituximab. Hoy en día este anticuerpo tiene múltiples indicaciones, siendo algunas de ellas: linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica y artritis reumatoide [7].

Existe la posibilidad de combinarlo con otros medicamentos, dependiendo de la patología a tratar, aunque no hay inconveniente en administrarlo solo, ya que su efectividad y seguridad no varían de forma significativa cuando se administra en combinación con otros medicamentos como metrotexato, por ejemplo [28].

Entre las reacciones adversas que puede producir la administración de Rituximab se incluyen: infecciones bacterianas y víricas, bronquitis, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, angioedema, náuseas, prurito, alopecia, fiebre y cefalea. Los efectos secundarios mencionados tienden a desaparecer en el momento que finaliza el tratamiento [26, 29].

Anticuerpos humanizados

Tras la invención de los anticuerpos monoclonales quiméricos, en Inglaterra se creó una nueva tecnología para obtener anticuerpos monoclonales humanizados [27].

Casi toda su estructura es humana, a excepción de las regiones de complementariedad (CDR) de las cadenas ligeras y pesadas, que son las que reconocen el antígeno y se unen a él. Hablando en porcentajes, se podría decir que estos anticuerpos están constituidos por un 90% de material humano, mientras que el 10% que lo completa sigue siendo murino. A pesar de esto, su administración sigue provocando efectos adversos, como se mostrará posteriormente. Una de las desventajas es que en la creación de estos anticuerpos se sustituyen las regiones CDR de origen animal por humanas, lo que provoca una disminución de la afinidad del anticuerpo. La segunda desventaja está relacionada con la complejidad de la técnica, ya que la creación de un anticuerpo monoclonal humanizado es mucho más laboriosa que la de un anticuerpo monoclonal quimérico, requiere más tiempo y el mantenimiento de la afinidad del anticuerpo depende de pruebas ensayo-error. También cabe destacar el aspecto económico, ya que los costes de producción son mucho más elevados que para anticuerpos murinos o quiméricos, además de los costes de experimentación [7, 15, 27, 29].

La respuesta inmune ante los anticuerpos humanizados es mucho menor, pero la creación de anticuerpos anti-humanizados en su administración es una realidad, ya que se ha producido en un 9% de los anticuerpos humanizados que han sido usados [8, 12].

Bevacizumab es uno de los anticuerpos humanizados más utilizados. Se usa actualmente para el tratamiento contra el cáncer de colon, mama, páncreas y próstata y glioblastoma, entre otros. Está indicado en terapia combinada con diferentes quimioterápicos como pueden ser el cisplatino o plactaxel, dependiendo del tipo de tumor. Esta administración se lleva a cabo hasta que el tumor está bajo control, o hasta que los efectos adversos del fármaco sean muy molestos [28, 30, 31].

Como ya se ha comentado, este tipo de anticuerpo sigue produciendo efectos adversos durante y después de su administración. Algunos de los más frecuentes en el caso del Bevacizumab son: cefalea, náuseas y vómitos, infecciones urinarias, fiebre, cambios en la presión arterial, reducción en el número de leucocitos (leucocitopenia), hipersensibilidad, urticaria, edemas y hemorragias generalizadas [15, 26].

Anticuerpos humanos

Son 100% humanos, ya que derivan de genes completamente humanos [15].

La producción de anticuerpos monoclonales humanos mediante la técnica del hibridoma es muy compleja, además de presentar una baja productividad. Debido a esto ha sido necesario investigar otros métodos de creación para este tipo de anticuerpos, desarrollándose así terapias de formación más rentables como es la técnica del *Ribosoma Display*. Actualmente se tiende a la producción de anticuerpos completamente humanos, que pueden ser completos o fragmentos recombinantes [7, 24].

A pesar de que esta técnica ha ayudado mucho a reducir la inmunogenicidad de este tipo de anticuerpos, no se ha logrado completamente. Los efectos beneficiosos de estos anticuerpos radican en la unión específica al antígeno dirigido, es decir que si esta unión es ineficiente la terapia no surtirá efecto [7, 15]. Los monoclonales humanos son más ventajosos por su menor antigenicidad y mejor tolerancia, además de por su mayor duración de tiempo en la circulación [4].

Uno de los anticuerpos humanos más utilizado y más conocido es el Adalimumab, cuyas indicaciones están dirigidas a artritis reumatoide y psoriásica, espondilitis y enfermedad de Crohn [10, 32]. Dependiendo de la patología a tratar, Adalimumab se puede administrar en monoterapia o terapia combinada. En caso de ser utilizado en terapia combinada, los fármacos que la acompañarán principalmente serán metotrexato y corticoides [33]. Como ya se ha mencionado, los anticuerpos humanos siguen produciendo efectos secundarios. En el caso de Adalimumab, los efectos secundarios esperados son: infecciones del tracto respiratorio, leucopenia, anemia,

cefaleas, dolor abdominal, náuseas, vómitos y reacciones locales en el punto de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento e hinchazón [26].

Todos los anticuerpos monoclonales tienen unos usos específicos. En cuanto al campo de la terapia biológica, las especialidades que abarcan son descritas a continuación.

Terapia con anticuerpos monoclonales

Una vez que se conocen los diferentes tipos de anticuerpos monoclonales que están disponibles en la actualidad, es interesante advertir las enfermedades en las que se está utilizando dicha terapia y cuáles son los anticuerpos utilizados, para un mayor conocimiento sobre el tema **(Ver Tabla 5, Anexo III)**.

Enfermedades autoinmunes

A veces el sistema inmune actúa por error contra las células propias del cuerpo, provocando lo que se llama enfermedad autoinmune. La tendencia es hereditaria. El principal síntoma de estos tipos de enfermedades es la inflamación, que suele ir acompañada de dolor muscular, cefaleas y fatiga. A continuación se detallan las enfermedades autoinmunes que actualmente pueden ser tratadas con anticuerpos monoclonales [28].

Artritis reumatoide. Afecta al 0'5-1% de la población. Afecta a las articulaciones causando dolor, hinchazón y rigidez. Dos de los anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de esta enfermedad son: Humira (Adalimumab) y Remicade (Infliximab). Ambos actúan contra el factor de crecimiento tumoral (TNF α) [15, 28, 34].

Artritis psoriásica. Es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones pero también a la piel. Afecta aproximadamente a un 5% de la población. Los anticuerpos monoclonales utilizados para su tratamiento son los mismos que los de la artritis reumatoide, además de otro llamado Raptiva (Efalizumab) [15, 35, 36].

Enfermedad de Crohn. Consiste en inflamaciones a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, pero especialmente en el colon. Los anticuerpos monoclonales Humira y Raptiva, ya mencionados anteriormente, son los que se usan para aliviar los síntomas de esta enfermedad. Este tratamiento biológico debe ir acompañado de otros fármacos como antiinflamatorios y corticoesteroides [15, 37].

Esclerosis múltiple. La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, que afecta al sistema nervioso central. Actualmente hay unas 2,4 millones de personas que sufren este tipo de enfermedad. En este caso el fármaco inmunológico que se utiliza es el Tysabri (Natalizumab) [15, 38].

Enfermedades pulmonares

Engloba cualquier problema en los pulmones que no permita su correcto funcionamiento y rendimiento. Hay diferentes tipos, aunque se centrará la atención en un par de enfermedades de las vías respiratorias, ya que son las que pueden disponer de tratamiento biológico [28].

Asma alérgica. Es una de las enfermedades con más incidencia entre la población infantil. Consiste en una inflamación de las vías aéreas producida por un exceso de IgE. El tratamiento para este tipo de enfermedad consiste principalmente en la vacunación, pero también existe un anticuerpo monoclonal, Xolair (Omalizumab), que reconoce las IgE y disminuye su nivel en sangre [39].

Virus sincitial respiratorio (VRS). Se calcula que cada año 64 millones de niños en todo el mundo son infectados por el VRS. Es una causa común de hospitalización y provoca una disminución en la capacidad respiratoria. Actualmente el anticuerpo monoclonal que ha demostrado ser efectivo contra este virus es el Synagis (Palavizumab) [40, 41].

Cáncer

Según la OMS “el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, que puede aparecer casi en cualquier lugar de cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede producir metástasis en puntos distantes del

organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana” [42].

Los anticuerpos monoclonales están incluidos dentro del tratamiento del cáncer, aunque fuera de ser un tratamiento agresivo, como los ya citados, es un tratamiento biológico y conservador que se basa en la unión con las moléculas que se encuentran en la superficie de las células tumorales, llamados marcadores tumorales, para su posterior inactivación o destrucción [9].

Hay muchos anticuerpos disponibles para terapia contra el cáncer, especialmente para tumores como el de pulmón, mama, diferentes tipos de linfomas y cáncer colorrectal. Los anticuerpos monoclonales más usados para combatir los diferentes tipos de tumores son: Gemtuzumab, Rituximab, Trastuzumab y Cetuximab. Que sean los más usados no quiere decir que sean los únicos. Hay una amplia lista de anticuerpos monoclonales que actúan contra el cáncer. En este campo ha habido un gran avance, ya que el cáncer está a la orden del día, y las muertes causadas por esta enfermedad son muy elevadas. Es por esto que se están investigando a fondo estos fármacos, que como ya se ha mencionado anteriormente se trata de un tratamiento biológico y conservador [15,43].

Rechazo de trasplantes

La prevención del rechazo agudo de riñón e hígado es otro de los campos en los que se pueden utilizar los anticuerpos monoclonales como tratamiento inmunológico. De hecho el primer anticuerpo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) fue el Muromonab u Orthodone KT3, destinado a evitar el rechazo del riñón en pacientes trasplantados. Hay dos fármacos más cuya indicación es la misma, y son el Zenapax (Daclizumab) y Simulect (Basiliximab). Lo que ocurre en un trasplante es que el cuerpo detecta ese órgano como extraño para el cuerpo, por lo que tiende a actuar en contra de él, para lo que el sistema inmune crea anticuerpos que lo destruyen. Estos fármacos actúan como inmunomoduladores, es decir, cambian la respuesta inmune captando esos anticuerpos creados por el cuerpo y los inhiben [15, 44].

Isquemia cardiaca

Esta enfermedad afecta al corazón y se produce por la falta de oxígeno, ya que la sangre no llega correctamente a las grandes arterias coronarias del cuerpo humano. Esta se puede dar tras operaciones coronarias percutáneas. Se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal específicamente para estas situaciones y con el fin de evitar la isquemia cardiaca, denominado Reo Pro (Abciximab) [15, 45].

¿Qué tiene que ver la enfermería?

Los anticuerpos monoclonales tienen diversas formas de administración, desde la oral, pasando por la subcutánea y hasta llegar a la intravenosa. Como ya se ha comentado, estos anticuerpos tienden a producir efectos tóxicos secundarios a su administración, que pueden ser desde leves a muy perjudiciales para el paciente. El personal de enfermería desarrolla un papel muy importante a la hora de detectar estos síntomas, y además proporcionar un tratamiento. Estas actividades corresponden al papel asistencial de la enfermera [46].

Por otra parte, estos síntomas son más fáciles de aliviar cuando se detectan de forma precoz e incluso si se consigue evitarlos. Para ello es importante que el paciente sepa en qué consisten esos síntomas y qué tiene que hacer si detecta alguno de ellos. Esto corre a cargo de la función educadora de la enfermera [46].

Centrando la atención en esta última función, a continuación se detallan los deberes de la enfermera en cuanto al paciente se refiere. Se ha hablado de dos conceptos importantes que son precocidad y evitación. En ellos está implícito el paciente con una actividad explícita de la enfermera, que consiste en educar al paciente. El paciente debe conocer qué fármaco se le va administrar, con qué finalidad y qué efectos secundarios puede tener. El personal de enfermería va a ser quien le instruya en estas situaciones. De esta forma cuando el paciente pueda administrarse el tratamiento de forma domiciliaria o tras recibirlo de forma ambulatoria, va a poder reconocer un efecto secundario como por ejemplo una inflamación en el punto donde le ha sido inyectado el fármaco, y qué tiene que hacer, que en este caso será avisar a la enfermera o acudir a urgencias. De esta forma se conseguirá el concepto de precocidad, atendiendo al paciente lo antes posible y facilitando la resolución del

problema. Para evitar esos síntomas es importante que la enfermera sepa comunicar al paciente si antes de la administración del propio fármaco es necesario que se administre otro u otros diferentes. Para llevar a cabo esta función educadora de la que se está hablando se pueden disponer de diferentes métodos, como puede ser una entrevista con el paciente y algún familiar o mediante trípticos informativos o guías protocolizadas [46].

Volviendo a la función asistencial, la enfermera debe saber cómo actuar en cada momento, ante cada efecto secundario y en función del fármaco que haya sido administrado. Para ello ha tenido que someterse a una educación previa. Esa educación se dividirá en dos partes: una que dará al paciente, ejerciendo así la función educadora; y otra que estará en sus dotes de enfermera para poder llevar a cabo la función asistencial [47].

Es por esto que el personal de enfermería debe poseer un conocimiento básico de la ciencia de laboratorio molecular y ser competente para extrapolar esos conocimientos fisiológicos ante un público no científico ni sanitario [47].

Función asistencial

La enfermera ha de tener unos aspectos básicos clave para la administración de terapia biológica en los pacientes. Lo primero que ha de hacer es considerar las circunstancias del paciente antes de que se produzca la administración. Estas consideraciones incluirán:

- Informar al paciente sobre las características del tratamiento al que se va a exponer, y en caso de que sea un medicamento de uso compasivo, es decir un medicamento que no está aprobado en España pero que va a ser usado por la situación delicada en la que se encuentra el paciente, deberá existir un consentimiento informado por escrito. Tras la información se le comunicará que el equipo de enfermería está a su disposición para cualquier duda que le surja en ese momento o en los días posteriores
- Revisar la cartilla de vacunación del paciente y si se tendrá que inyectar alguna dosis de recuerdo o de una enfermedad de la que no esté vacunado, ya que

tras la administración el estado inmunológico del paciente se encontrará comprometido y será más susceptible de contraer enfermedades infecciosas. Se recuerda que las infecciones son uno de los efectos secundarios que conlleva la administración de este tipo de fármacos.

- Descartar la existencia de infecciones crónicas o agudas severas.
- Someter al paciente a la prueba del Mantoux y a una radiografía torácica para descartar que el paciente haya estado en contacto con la bacteria originaria de tuberculosis. En el caso de que el resultado de alguna de estas pruebas fuese positivo se debería administrar quimioprofilaxis antes de iniciar el tratamiento.
- En caso de administración parenteral, establecer un periodo de lavado o recuperación entre tratamientos sistémicos anteriores y el nuevo a administrar.
- Descartar que el paciente no tenga síntomas que hagan sospechar de insuficiencia cardíaca congestiva severa.
- Revisar la no existencia de cualquier enfermedad desmielinizante, hepática o renal y desechar la posibilidad de un embarazo en curso o lactancia, ya que se desconoce si los anticuerpos son excretados en la leche materna.

Las dos últimas consideraciones solo se tendrán en cuenta en casos puntuales, como por ejemplo en enfermedad psoriásica [48].

Una vez confirmado todo esto la enfermera procederá a la propia administración del fármaco. La técnica será diferente dependiendo de la forma a administrarlo. Las tareas comunes serán monitorizar al paciente mediante la medición de la presión sanguínea, pulso, concentración de oxígeno y en ocasiones excepcionales electrocardiograma; y vigilar la aparición de algún síntoma detonante de hipersensibilidad [27].

Cuando la administración del fármaco llegue a su fin, se le recordará al paciente los puntos clave a los que ha de prestar atención y cómo debe actuar en caso de que sospeche que alguno está aflorando [49].

Función educativa

En primera estancia está claro que el personal de enfermería tiene que formarse para después poder hacer las indicaciones y consideraciones adecuadas a los pacientes de forma individual y dependiendo de cada tratamiento. Para ello no se tiene que quedar estancado en lo que aprendió hace ya un tiempo, sino que el aprendizaje tiene que ser progresivo y continuo, manteniéndose activos en la ganancia de nuevos conocimientos [50].

Las enfermeras suelen ser el personal con el que el paciente establece contacto la mayor parte de las veces. Esta es la razón por la que esa formación continua es tan importante ya que habrá de responder adecuadamente a todas las preguntas que puedan surgirle al paciente, produciendo esto un sentimiento de confianza y seguridad en él además de reducir su ansiedad [51].

Las preguntas más frecuentes que surgen en los pacientes y que manifestarán abarcan el mecanismo de acción del fármaco a emplear, cuándo se llevará a cabo esta administración y durante cuánto tiempo, si realmente es eficaz y qué efectos secundarios puede conllevar dicha administración. Para responder a estas preguntas con confianza y transmitir esta misma al paciente, la enfermera, como ya ha sido comentado en varias ocasiones, deberá estar formada sobre el tema [51].

Una vez que la enfermera ha adquirido los conocimientos requeridos sobre el tema, deberá educar a los pacientes que acudan con preguntas y a administrarse la terapia biológica. No solo la educación se llevará a cabo en los pacientes, sino que también se informará a algún familiar, lo que contribuirá a aliviar los temores. La enfermera debe preparar al paciente para reconocer los efectos secundarios que puedan surgir e indicarle insistentemente en que una notificación rápida ayudará a actuar rápido y a aumentar las probabilidades de una terapia exitosa y beneficiosa para el paciente [51].

Cabe destacar que la investigación está ayudando en el surgimiento de un grupo de enfermeras cada vez mayor, formado y preparado adecuadamente para actuar ante las complicaciones de la terapia biológica con éxito [47].

Según los resultados, parece que los anticuerpos monoclonales son la terapia biológica del futuro, aunque existen pequeñas limitaciones que han de ser solucionadas.

Algunos autores creen que los anticuerpos murinos están en bases de desaparición, ya que se han encontrado bastantes inconvenientes en su uso, aunque actualmente hay 13 aprobados por la FDA, 4 más que los quiméricos [32,36].

Es verdad que producen muchos efectos adversos y las reacciones inmunes contra estos son bastante severas, pero parece que los que están comercializados, véase el Muromonab CD3, ofrecen más ventajas que desventajas. Respecto a este anticuerpo, en España se retiró del mercado, al considerar que los efectos secundarios sí eran importantes por algún caso que surgió de edema agudo de pulmón y otro de meningitis aséptica [22].

Los anticuerpos quiméricos y los humanizados son los más utilizados en terapia con humanos ya que son una versión bastante mejorada de los murinos y los efectos secundarios son más leves, aunque se siguen produciendo en un porcentaje muy pequeño de pacientes sometidos al tratamiento con algunos como el Cetuximab o el Adalimumab. Cabe destacar que el Adalimumab fue el fármaco más vendido durante el año 2014. Actualmente entre quiméricos y humanizados existen 36 aprobados por la FDA y la EMA, constituyendo más de un 51% del total [32, 36, 52].

Por último los anticuerpos humanos, que son los que más ventajas ofrecen pero su gran inconveniente es la gran cantidad de montante que hay que invertir para su investigación, su aprobación y su posterior comercialización. A pesar de esto son numerosos los aprobados, sumando una cantidad total de 21 [32, 36].

Es cierto que los anticuerpos monoclonales ofrecen grandes soluciones a problemas actualmente muy graves y con gran transcendencia, aunque todavía no se hayan visto muy claras esas soluciones, pero sí algunos esbozos. Mientras esas limitaciones se solucionan, el personal de enfermería tiene que estar disponible para todos los pacientes que están inmersos en un tratamiento de estas características, sea con el tipo de anticuerpo que sea. Esta disponibilidad de enfermería no quiere decir estar mirando mientras ocurre la administración, sino que va más allá,

requiriendo una implicación primeramente propia, es decir, que este equipo sepa en qué consiste el tratamiento y qué puede ocurrir para posteriormente poder comunicárselo a los pacientes y familia. En segundo lugar la administración probablemente corra de cargo de la enfermera, por lo que también tendrá que saber cómo hacerlo y en caso de que existan problemas, cómo solucionarlos.

Al margen de todo esto, los anticuerpos monoclonales siguen abriéndose camino en los diferentes campos. Como prueba de ello cabe destacar que el mercado de los anticuerpos monoclonales se ha incrementado más de un 30% desde el 2013; que todos los años, desde el 2011 se han aprobado nuevos anticuerpos monoclonales, despuntando el año 2015 con 9 nuevas aprobaciones y que desde 1982 son ya 70 los anticuerpos monoclonales que están aprobados por la FDA y la EMA, la mayoría de ellos con indicación terapéutica (88'5%) [32].

Conclusiones

→ Un anticuerpo monoclonal es un vehículo terapéutico, altamente específico, que puede actuar simultáneamente como agente de detección, transporte y terapia, ya que se dirige única y específicamente a dianas únicas e implicadas en el proceso patológico. Se pueden dividir en 4 tipos, los cuales contienen menor cantidad de material genético murino según su orden de creación. Los primeros son los murinos, que poseen un 100% de material genético murino, seguido de los quiméricos, a continuación se encuentran los humanizados y por último los humanos, con un 100% de material genético humano. La invención de este tipo de anticuerpos ha provocado una revolución en los tratamientos biológicos, al actuar específicamente contra una diana específica. Su mayor inconveniente son los efectos tóxicos que producen en los pacientes durante la administración.

→ Los efectos tóxicos son diferentes en cada anticuerpo, aunque algunos como cefalea, náuseas, vómitos y reacción local en el punto de inyección, son comunes. Subsanan estos efectos tóxicos es función del personal de enfermería. Además de subsanar los deben evitar e intentar que si se producen sean lo menos leves posible, detectándolos a tiempo. Para ello la enfermera tiene que formarse y estudiar el tema

antes de poder enfrentarse a este tipo de situaciones. Pero las funciones de la enfermería en este campo no se quedan ahí, sino que también abarcan desde el momento de la administración y sus recomendaciones previas, hasta la educación del paciente, que consiste en explicarle los efectos secundarios del tratamiento y la importancia de avisar a tiempo. Además la enfermera, que es el personal sanitario con el que el paciente tiene el primer contacto la mayoría de las veces, debe saber responder las preguntas que se le presenten.

➔ Parece que los anticuerpos monoclonales son la solución a todos los problemas, pero no hay que olvidar que los efectos tóxicos pueden llegar a ser muy graves y que se producen en un porcentaje, aunque bajo, de pacientes sometidos a este tipo de tratamiento. El objetivo de esta terapia es poder utilizarlos sin que se dé ninguna incidencia, pero para ello aún son necesarios muchos estudios. Como prueba de esto, cabe destacar, que de todos los fármacos biotecnológicos que están en periodos de pruebas, los anticuerpos monoclonales constituyen el número más alto con un 28%.

➔ Los usos de estos anticuerpos en terapia, no se limitan al campo de la oncología, aunque es verdad que un gran número de ellos están destinados a este campo, pero también se usan en enfermedades autoinmunes, patología respiratoria e isquemia cardiaca, entre algunas otras. Es posible que no se encuentren más utilidades generales para el uso de los anticuerpos monoclonales, aunque quizá el cuerpo humano y la ciencia nos sorprendan una vez más, que no sería de extrañar.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Munar MA, Pantoja JA, Santacruz JA, Villate AM, Bastidas AR, Giraldo LF. Terapia biológica en patología pulmonar. *Fac.Med.* 2012; 20(2): 82-100
2. Conroy PJ, Hearty S, Leonard P, O'Kennedy RJ. Antibody production, design and use for biosensor-based applications. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2009; 20: 10-26
3. Sharma S, Byrne H, O'Kennedy RJ. Antibodies and antibody-derived analytical biosensors. *Essays in biochemistry.* 2016; 60: 9-18
4. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología.* 2011; 26(5): 301-306
5. Redman JM, Hill EM, AlDeghaither D, Weiner LM. Mechanism of action of therapeutic antibodies for cancer. *Mol.Immunol.* 2015; 67: 28-45
6. Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. *Inmunología. Biología y patología del sistema inmune.* Madrid: Médica Panamericana; 2014.
7. Rodríguez-Martín E, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC. Fundamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple con anticuerpos monoclonales. En: Álvarez-Cermeño JC, Arbizu Urdiain T, Arroyo González R, et al, editores. *Anticuerpos monoclonales y esclerosis múltiple.* Madrid: Grupo acción médica. 2011; pp: 7-18.
8. Ortiz de Zarate JA. Anticuerpos monoclonales. *Sendagaiak.* 2009; 22(3): 9-11.
9. Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Anticuerpos monoclonales en oncología. *Farm.Hosp.* 2002; 26(1): 28-43
10. García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F. Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm.* 2011. 52 (3): 46-57
11. Brüggeman M, Caskey HM, Teale C, Waldmann H, Williams GT, Azim Surani M, et al. A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chain from transgenic mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.* 1989; 86: 6709-6713.
12. Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio.* 2006; 10(3): 186-197.
13. Armas Ramírez T. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. In *Crescendo. Ciencias de la Salud.* 2016; 3(2): 182-188.

14. Monardes JA, Calero G. Anticuerpos monoclonales en dermatología. *Dermatología*. 2010; 16 (1-4): 42-46.
15. Ruiz G, Moreno M, Lopez M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Madrid: Genoma España; 2007
16. Schulman JL. What's New for 2016 MeSH. [Internet] NLM Tech Bull. 2015; (407):e9. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/nd15/nd15_mesh.html
17. DeCS [Internet]. Sector de Terminologías y Clasificaciones en Salud; 2016 [Consultado el 20 de febrero de 2017] Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
18. Lambour J, Naranjo-Gómez M, Piechaczyk M, Pelegrin M. Converting monoclonal antibodies- based immunotherapies from passive to active: bringing immune complexes into play. *Emerging microbes and infections*. 2016; 5(92): 1-9
19. Otero González A. Anticuerpos monoclonales murinos: descripción de protocolos técnicos. *Rev Biomed*. 1995; 6: 157-165
20. Manual MSD. Nombre de los medicamentos: genérico y comercial [Internet]. Kenilworth: Manual MSD; 2017 [Consultado el 16 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/ap%C3%A9ndices/nombres-de-los-medicamentos-gen%C3%A9rico-y-comercial/nombre-de-los-medicamentos-gen%C3%A9rico-y-comercial>
21. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Farmacología: texto y atlas*. Stuttgart: Médica Panamericana; 2008
22. Sábada B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *An Sist San Navar*. 2016; 29(2): 207-218
23. Zarnani AH, Bozorgmehr M, Shabani M, Barzegar- Yarmohammadi L, Ghaeimimaness F, Jeddi-Tehrani M. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. En: Rezaei N. *Cancer immunology*. Iran: Springer; 2015. pp: 293-315.
24. Mauriz JL, Ordoñez R, Prieto-Domínguez N, González Gallego J. La biotecnología en la salud humana: el hito de los anticuerpos monoclonales. *Ambiociencias*, 12, 12-33.
25. Brezski RJ, Almagro JC. Application of antibody engineering in the development of next generation antibody-based therapeutics. En: Tabrizi MA, Bornstein GG,

- Klakamp SL. Development of antibody-based therapeutics. New York: Springer; 2012. pp: 65-93
26. Vademecum [Internet] Madrid: Vademecum; 2010 [Consultado el 25 de marzo del 2017] Disponible en: <http://www.vademecum.es/>
27. Montaña R, Pujol F. Anticuerpos monoclonales de primera y segunda generación. Aplicaciones biomédicas. Vitae. 2001; 7(3)
28. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2016 [Consultado el 21 de febrero de 2017] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>
29. Chemocare.com [Internet] Cleveland: Chemocare.com, 2002 [Consultado el 2 de marzo de 2017] Disponible en: <http://chemocare.com/es/>
30. IQB [Internet] Madrid: Galiano A, 2004 [Consultado el 25 de marzo de 2017] Disponible en: <http://www.iqb.es/>
31. Oncohealth [Internet] Madrid: Oncohealth Institute. 2016 [Consultado el 27 de marzo de 2017] Disponible en: <http://www.oncohealth.eu/>
32. Soliveri de Carranza J. Nuevas tendencias en la investigación de medicamentos biotecnológicos. [Internet] En: Jornada profesional: Innovación de medicamentos: 23 de Febrero de 2017, Madrid. Madrid: Universidad de Alcalá. 2017 Disponible en: <http://www.portalfarma.com/jornadas-congresos/jornada-profesional-innovacion-medicamentos/Documents/PON-MESA-2-Juan-Soliveri-Nuevas-tendencias-medicamentos-biotecnologicos.pdf>
33. Behcet.es [Internet] Madrid: Behcet.es. 2014 [Consultado el 8 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.behcet.es/documents/Tratamientos/Prospectos/Humira/FICHA%20%C9CNICA%20DEL%20HUMIRA.pdf>
34. Ramirez Huaranga MA, Minguez Sánchez MD, Zarca Díaz MA, Espinoza Pardos PJ, Romero Aguilera G. Qué papel juega la actividad de la enfermedad en el riesgo cardiovascular de la artritis reumatoide. Reuma. 2017; 1041: 1-7
35. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic arthritis is an indicator of renal damage in patients with psoriasis: an observational and epidermological study. International journal of inflammation. 2017; 1-6
36. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: U.S Department of health and human services. 1990 [Consultado el 9 de febrero de 2017] Disponible en: <https://www.fda.gov/default.htm>

37. Politis DS, Katsamos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J gastroenterol.* 2017; 23(9): 1541-1551
38. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Natalizumab in multiple sclerosis: long-term management. *Int J Mol Sci.* 2017; 18, 940: (1-12)
39. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J allergy clin immunol.* 2017; 139(5): 1431-1444.
40. Gilman MS, Castellanos CA, Chen M, Ngwuta JO, Goodwin E, Moin SM, et al. Rapid profiling of RSV antibody repertoires from the memory B cells of naturally infected adult donors. *Sci Immunol.* 2016; 1(6): 1-21
41. Lee HJ, Lee JY, Park MH, Kim JY, Chang J. Monoclonal antibody against G glycoprotein increases respiratory syncytial virus clearance in vivo and prevents vaccine-enhanced diseases. *Plos one.* 2017; 12(1):1-13
42. Organización Mundial de la Salud [Internet] Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2017 [Consultado el 28 de Febrero de 2017] Disponible en: <http://www.who.int/es/>
43. Gül N, van Egmond M. Antibody-dependent phagocytosis of tumor cells by macrophages: a potent effector mechanism of monoclonal antibody therapy of cancer. 2015; 75(23): 5008-5013
44. Martín Mateos MA. Inmunomoduladores: anticuerpos monoclonales e inhibidores de la calcineurina. *Allergol e immunopathol.* 2006; 34(1): 23-45
45. Narins CR, Miller DP, Califf RM, Topol EJ. The relationship between periprocedural myocardial infarction and subsequent target vessel revascularization following percutaneous coronary revascularization *JACC.* 1999; 33(3): 647-653
46. García González MM, Hurlé Gonzále MA (dir). Actuación de enfermería frente a la toxicidad inmediata de la quimioterapia. [Trabajo final de grado en internet] [Cantabria]: Universidad de Cantabria, 2016 [Citado 5 de Mayo de 2017]. Recuperado a partir de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8927/Garcia%20Gonzalez%20MM..pdf?sequence=1>

47. Clark AE, Adamian M, Taylor JY. An overview of epigenetics in nursing. *Nurs Clin. North Am.* 2013; 48(4): 1-14
48. Palomar Llatas F, Fornes Pujalte B, Sierra Talamantes C. Protocolo de infusión de anticuerpos monoclonales en el tratamiento biológico de la psoriasis. *Enfer. Dermatol.* 2015; 9(24): 11-16
49. Corominas H, Sánchez-Eslava L, García G, Padró I, Aymarich C, González J, et al. Perfil de seguridad de las terapias biológicas intravenosas en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. Monitorización clínica por enfermería. *Reumatol Clin.* 2013; 9(2)
50. Álvarez González I, Tamayo Revuelta E (dir). Inmunoterapia en la artritis reumatoide. [Trabajo final de grado en internet] [Cantabria]: Universidad de Cantabria, 2016. [Citado el 5 de Mayo de 2017] Recuperado a partir de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/9557/Alvarez%20Gonzalez%20Ines.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
51. Ledezma B, Heng A. Real-world impact of education: treating patients with Ipilimumab in a community practice setting. *Cancer Management and Research.* 2013; 6: 5-1
52. European Medicines Agency [Internet] Londres: European Medicines Agency, 1995 [Consultado el 16 de abril de 2017] Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
53. Hospital Vall d'Hebron [Internet] Barcelona: Vall d'Hebron, Servei de Farmàcia. 2006 [Consultado el 6 de mayo de 2017] Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/IBRITUMOMAB_huv_h_03_07.pdf
54. Junta de Andalucía [Internet] Andalucía: Hospital Universitario Reina Sofía. 2014 [Consultado el 6 de mayo de 2017]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/eculizumab.pdf

6. ANEXOS

ANEXO I

Tabla 3. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Estrategia			Base de datos	Resultados totales	Resultados seleccionados
Monoclonal	antibod*	AND	PUBMED	28	5
trasplants			Cochrane	2	1
Anticuerpos	monoclonales	AND	BVS	8	2
AND trasplantes			SciELO	4	2 (pero 1 rep)
			Cuiden	1	0
Monoclonal	antibod*	AND	Pubmed	91	13
autoimmunity					
Anticuerpos	monoclonales	AND	BVS	2	0
AND autoinmunidad					
Monoclonal	antibod*	AND	Pubmed	13	3
nursing cares					
Anticuerpos	monoclonales	AND	BVS	1	0
AND atención de enfermería			Cuiden	2	1
Monoclonal	antibod*	AND	Pubmed	41	8
(toxicity	AND	combined			
modality therapy)					
Anticuerpos	monoclonales	AND	BVS	1	1
AND toxicidad	AND	terapia			
combinada					
Combined therapy AND			Pubmed	25	7
((monoclonal NOT polyclonal)					
AND antibodies NOT					
chemotherapy)					

ANEXO II.

Tabla 4. Clasificación de anticuerpos monoclonales e indicaciones [10, 15, 29, 53, 54]

TIPO	AÑO	NOMBRE	DIANA	INDICACIONES
Murino*	2002	Zevalín Ibritumomab	Ag CD20	Linfoma no Hodgkin de células B
Murino	2003	Bexxar Tositumomab	Ag CD 20	Tumores que expresan CD20 y linfomas no Hodgkin
Murino	1986	Orthodone Muronomab	Ag CD3 de linfocitos T	Rechazo del trasplante de órganos
Quimérico*	1997	Mabthera Rituximab	Ag CD20 de linfocitos B	Linfomas no Hodgkin y artritis reumatoide
Quimérico*	1998	Remicade Infliximab	TNF α	Crohn, espondilitis, artritis reumatoide y psoriásica y colitis ulcerosa
Quimérico*	2004	Erbix Cetuximab	EGFR	Cáncer de cuello, cabeza, colon y recto
Quimérico*	1998	Simulect Basiliximab	Cadena α (CD25) del receptor IL-2 en linfocitos T activados	Prevención del rechazo del trasplante agudo de riñón
Quimérico*	1994	Reo Pro Abciximab	Receptor de superficie plaquetario GP II/IIIa	Prevención de isquemia cardiaca en pacientes de intervención percutánea coronaria
Humanizado	2003	Raptiva Efalizumab	Cadena CD11a de linfocitos T	Psoriasis
Humanizado*	2006	Tysabri Natalizumab	Subunidad α -4 de las integrinas humanas	Enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple
Humanizado	1998	Synagis Pavilizumab	Ag A de la proteína F del VRS	Profilaxis en niños de infecciones por VRS
Humanizado*	2003	Xolair Omalizumab	IgE	Asma alérgica permanente

Humanizado*	1998	Herceptín Trastuzumab	Proteína HER-2	Cáncer de mama metastásico
Humanizado	2000	Mylotarg Gemtuzumab	Ag CD33	Leucemia mieloide aguda
Humanizado*	2001	Campath Alemtuzumab	Ag CD52	Leucemia linfocítica crónica de células B
Humanizado*	2004	Avastín Bevacizumab	Factor de crecimiento endotelial vascular	Cáncer metastásico de colon y recto
Humanizado	1997	Zenapx Daclizumab	Cadena α CD25 del receptor IL-2 en linfocitos T activados	Prevención del rechazo del trasplante de hígado
Humanizado*	2006	Lucentis Ranibizumab	Factor de crecimiento endotelial vascular	Degeneración vascular
Humanizado*	2007	Soliris Eculizumab	Proteína del complemento C5	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Humanizado*	2009	Roactemra Tocilizumab	Receptor de IL-6	Artritis reumatoide
Humano*	2002	Humira Adalimumab	TNF α	Artritis reumatoide y psoriásica, espondilitis y Crohn
Humano*	2006	Vectivix Panitumumab	Factor de crecimiento endotelial	Cáncer colorrectal metastásico
Humano*	2015	Arzerra Ofatumumab	CD20	Leucemia linfocítica

***Comercializado en España**

ANEXO III.

Tabla 5. Uso de anticuerpos monoclonales en distintas patología [8, 13, 15]

Principio Activo	Nombre comercial	Indicaciones
Adalimumab	Humira	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn
Infliximab	Remicade	Artritis reumatoide Artritis psoriásica
Efalizumab	Raptiva	Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn
Natalizumab	Tysabri	Esclerosis múltiple
Omalizumab	Xolair	Asma alérgica
Palavizumab	Synagis	VRS
Gemtuzumab Rituximab Trastuzumab Cetuximab		Oncología
Muromonab Daclizumab Basiliximab	Orthodone CD3 Zenapax Simulect	Rechazo de trasplantes
Abciximab	ReoPro	Isquemia cardiaca