

Anticuerpos monoclonales: aplicaciones en infectología

Monoclonal antibodies: applications in infectious diseases

Carlos Medina Collado¹

Resumen

La terapia basada en anticuerpos pre formados, precede al uso de antibióticos, en enfermedades infecciosas. Se clasifican en anticuerpos monoclonales y policlonales, y pueden ser administradas previo al contacto con el agente infeccioso (pre exposición), o posterior al mismo (post exposición). Un ejemplo clásico de terapia pre exposición es el anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab utilizado en recién nacidos de alto riesgo, contra la infección por Virus Sincitial Respiratorio (VSR). Del mismo modo, ansvimab y el complejo de 3 anticuerpos monoclonales (atoltivimab, maftivimab y odesivimab) llamado inmazab, aprobados para uso en Ébola; así como, ibalizumab y bezlotoxumab, aprobados para su uso en Infección por VIH y Enfermedad por *Clostridioides difficile*, respectivamente, son ejemplos de anticuerpos monoclonales diseñados para el tratamiento de infecciones difíciles de tratar por agentes virales o bacterianos. El uso de estos anticuerpos monoclonales ha demostrado, en diferentes ensayos clínicos, su eficacia en reducción de mortalidad, tasa de hospitalización, recurrencia y estancia hospitalaria.

Palabras clave: *Anticuerpos monoclonales, enfermedades infecciosas, SARS-COV-2.*

Abstract

Therapy based on preformed antibodies precedes the use of antibiotics in infectious diseases. They are classified into monoclonal and polyclonal antibodies, and can be administered prior to contact with the infectious agent (pre-exposure) or post-exposure (post-exposure). A classic example of pre-exposure therapy is the humanized monoclonal antibody palivizumab used in high-risk newborns against Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection. Similarly, ansvimab and the 3-monoclonal antibody complex (atoltivimab, maftivimab and odesivimab) called inmazab, approved for use in Ebola; as well as ibalizumab and bezlotoxumab, approved for use in HIV infection and *Clostridioides difficile* disease, respectively, are examples of monoclonal antibodies designed for the treatment of difficult-to-treat viral or bacterial infections. The use of these monoclonal antibodies has demonstrated, in different clinical trials, their efficacy in reducing mortality, hospitalization rate, recurrence and hospital stay.

Key words: *Monoclonal antibodies, infectious diseases, SARS-COV-2.*

El tratamiento con anticuerpos pre formados mediante la terapia con suero obtenido de animales o de personas previamente infectadas por un agente patógeno y después aplicadas a otra persona, para prevenir o tratar la enfermedad aguda, es una práctica que precede al uso de antibióticos en enfermedades infecciosas. Emil Adolph von Behring, en 1091, recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología por el descubrimiento de la terapia con suero para el tratamiento de difteria. Previamente, él y Shibasaburo Kitasato, habían

demostrado que el suero de conejos inmunizados con la toxina del tétanos podría prevenir el tétanos en otros conejos⁽¹⁾.

Estos descubrimientos fueron seguidos por una era de terapia con sueros para enfermedades bacterianas y virales. Durante 1918 se utilizó la terapia con suero preformado de pacientes con infección previa por influenza para el tratamiento de pacientes con esta enfermedad⁽²⁾ y posteriormente en sarampión, poliomielitis, y enfermedades bacterianas por

¹Médico Infectólogo: Clínica Delgado AUNA. Jefe de Oficina de Epidemiología: Hospital Cayetano Heredia. Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5857-0442>

Tabla 1

Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados o en revisión para uso en enfermedades infecciosas						
Ac. Monoclonal	Nombre comercial	Mecanismo	Indicación	Diana	Aprobación en EEUU	Aprobación en Unión Europea
Ansuvimab	Ebanga	IgG1 humano	Ébola	Receptor Niemann-Pick C1 (NPC1)	2020	NA
Atoltivimab, Maftivimab, Odesivimab	Inmazab	3 tipos de IgG humano	Ébola	Receptor Niemann -Pick C1 (NPC1)	2020	NA
Ibalizumab	Trogarso	IgG4 humanizado	VIH	D2 de célula T CD4	2018	2019
Bezlotoxumab	Zinplava	IgG1 humano	Prevención de la infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	TcdB (Toxina de <i>Clostridioides difficile B</i>)	2016	2017
Palivizumab	Synagis	IgG1 humanizado	Virus Sincitial Respiratorio	Glicoproteína F	1998	1999
Nebacumab	Centoxin	IgM humano	Sepsis por Gram Negativos		NA	1991

neumococo, *Haemophilus* o meningococo^(3,4). Con el descubrimiento de los antibióticos, en la década de 1940, disminuyó su interés en el tratamiento de infecciones bacterianas, pero se continuó desarrollando muchos productos derivados de anticuerpos policlonales para el tratamiento de enfermedades infecciosas, que no eran tratadas por aquellos (enfermedades virales y/o asociadas a toxinas bacterianas) entre las que tenemos: inmunoglobulina diftérica, inmunoglobulina antitetánica, inmunoglobulina sérica, inmunoglobulina antirrábica, inmunoglobulina contra la hepatitis B, inmunoglobulina contra varicela zoster, globulina CMV e inmunoglobulina botulínica.

Dentro de la terapia con anticuerpos en enfermedades infecciosas existen de 2 tipos: la utilizada para la prevención de las mismas y, la utilizada post exposición al agente infeccioso. Como principal representante de la primera, tenemos a RSV-IGIV (Respigam®), un anticuerpo policlonal para la prevención de la enfermedad por virus sincitial respiratorio (VSR), autorizado en 1996 para su uso en bebés de alto riesgo (prematuros con displasia broncopulmonar) que redujo el

número de hospitalizaciones por VSR en 41%, y la estancia hospitalaria en 53%⁽⁵⁾. Debido al éxito de esta terapia, y a que la demanda superó ampliamente la capacidad de producción del mismo, es que 2 años más tarde se aprueba el anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab (Synagis®), 50 veces más potente y con menor tasa de eventos adversos.

De la misma manera, el período de incubación y/o replicación prolongado en patologías virales como hepatitis B y rabia, así como en patologías mediadas por toxinas bacterianas como *Clostridioides difficile*, permite el uso de terapias mediadas por anticuerpos, policlonales y monoclonales, como terapia post exposición. En la tabla 1, se presenta la lista de anticuerpos monoclonales aprobados para uso en enfermedades infecciosas.

Ébola

La enfermedad por el virus del Ébola (EVE) es una enfermedad viral hemorrágica, caracterizada por fiebre, síntomas gastrointestinales y falla multiorgánica, frecuentemente

letal, causada por el virus del Ébola (EBOV). Los brotes inician, por lo general, con un caso de probable transmisión zoonótica, seguido de la transmisión de persona a persona a través del contacto directo o con fluidos corporales infectados. Su alta tasa de letalidad, ha motivado la aprobación de una vacuna dirigida contra el EBOV por parte de las agencias reguladoras europeas y estadounidenses, así como el desarrollo de 2 productos de anticuerpos monoclonales dirigidos a la glicoproteína de su membrana⁽⁶⁾.

Ansumivab (Ebanga), es un anticuerpo monoclonal humano aprobado en los EE. UU. el 21 de diciembre de 2020 para el tratamiento de la infección causada por EBOV en pacientes adultos y pediátricos. Bloquea la unión entre la glicoproteína del virus del Ébola (GP) y el receptor Niemann-Pick C1 (NPC1), paso importante para las infecciones por el EBOV, ya que facilita la fusión de la membrana durante la entrada del virus⁽⁷⁾.

REGN-EB3 (Inmazeb) es una combinación de tres anticuerpos monoclonales humanos: atoltivimab (REGN3470), maftivimab (REGN3479) y odesivimab (REGN3471). Bloquean, sin competir antagónicamente entre ellos, la unión entre la glicoproteína del EBOV (GP) y el receptor Niemann-Pick C1 (NPC1). Recibió su primera aprobación el 14 de octubre de 2020 en los EE. UU.⁽⁸⁾.

El ensayo Pamoja Tulinde Maisha (PALM), que significa “Juntos salvamos vidas” en el idioma kiswahili, que

demonstró la eficacia de estos 2 anticuerpos monoclonales, se llevó a cabo del 20 de noviembre de 2018 al 9 de agosto de 2019, en República del Congo, durante el segundo brote más grande que se haya registrado desde que se descubrió el EBOV. Comparó la eficacia para reducir mortalidad de estos 2 anticuerpos monoclonales con un antiviral (Remdesivir) y un control. Luego de un análisis intermedio, se retiró remdesivir del estudio por la marcada diferencia en la eficacia con los 2 anticuerpos monoclonales estudiados. Los resultados de eficacia para mortalidad a los 28 días fueron: ansuvimab 35.1% VS Control 49.7% ($p=0.0007$), y REGN-EB3 33.5% VS Control 51.3% ($p=0.0002$). Asimismo, el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de pacientes infectados por EBOV, redujo la duración del tiempo de síntomas y disminuyó los valores de carga viral (variable directamente asociada a mortalidad)⁽⁹⁾.

Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

La infección por VIH y el SIDA constituyen un grave problema de salud pública mundial. A pesar de los avances importantes en el conocimiento de la enfermedad, métodos diagnósticos certeros y esquemas de tratamientos seguros y eficaces, hasta el año 2019, los reportes indican que se han infectado 70 millones de personas a nivel mundial, y que ha provocado la muerte de 35 millones de personas. La cantidad de nuevos casos de VIH en América Latina se estima que se han

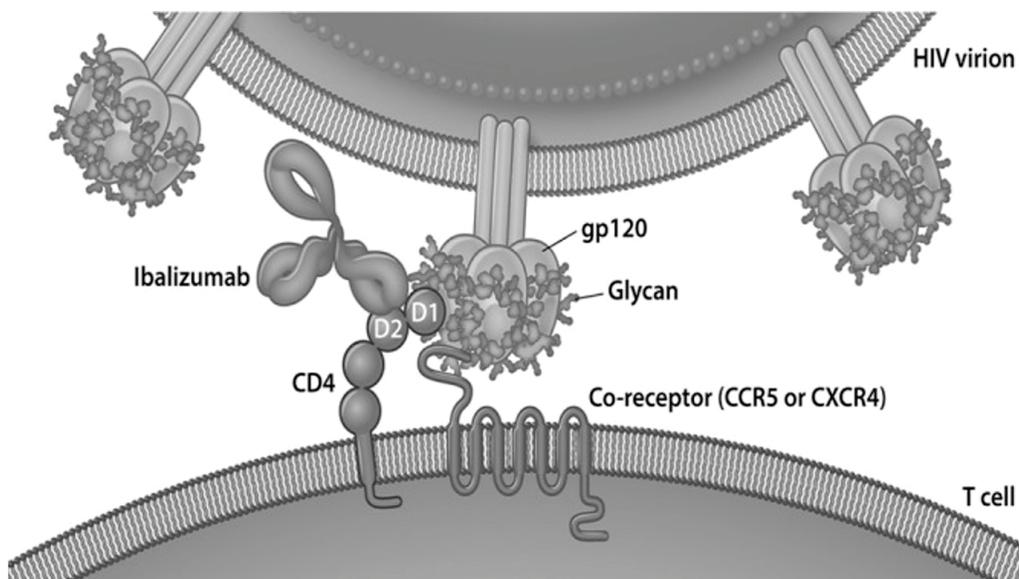


Figura 1. Ibalizumab se une al dominio extracelular 2 del receptor CD4, generando un cambio conformacional en el dominio extracelular 1, y posteriormente, alteración en su unión con el gp120 de la superficie viral. Imagen tomada de Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jun; 63(6): e00110-19.

incrementado en 21% desde 2010, con aproximadamente 120 000 nuevas personas infectadas en 2019. El surgimiento de la resistencia a los antirretrovirales, sumado a la falta de desarrollo de nuevos medicamentos en la última década, ponen en severo riesgo los objetivos que se tienen con la finalidad de erradicar la epidemia.

En este contexto, la terapia con anticuerpos monoclonales ofrece varias ventajas para el tratamiento del VIH: 1) Mecanismo de acción único; 2) Capacidad de restaurar las células CD4; 3) Bajo riesgo de resistencia adquirida; y, 4) Bajo potencial de efectos adversos.

Ibalizumab, es el primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el tratamiento del VIH-1 multidrogorresistente en combinación con otros antirretrovirales en adultos, aprobado por la FDA en marzo del 2018⁽¹⁰⁾. El conocimiento previo del mecanismo de entrada viral, consiste en la interacción del gp120 de la envoltura del VIH con el dominio extracelular 1 de la célula T CD4. Ibalizumab inhibe la entrada del virus a la célula mediante su unión al dominio extracelular 2 de la célula T CD4. Esto, posteriormente, inhibe la interacción de gp120 con los correceptores CXCR4 y CCR5 así como el reordenamiento del dominio gp41, lo que evita la fusión viral y la entrada en la célula T CD4⁽¹¹⁾.

Una consideración importante para el uso de ibalizumab, es que al unirse al dominio extracelular 2 de la célula CD4, no interfiere en las interacciones de éstas, con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2 (CMHII), que tiene como función de presentar antígenos procesados para desencadenar la respuesta inmune específica, por lo que no constituye un agente inmunosupresor. Asimismo, al ser desarrollado con una estructura tipo IgG4, tienen baja afinidad por los componentes del complemento 1q (C1q) y los receptores Fc gamma (FcγRs), que puede conducir a citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis, por lo que ibalizumab evita en gran medida la lisis de células portadoras de CD4 mediada por C1q y Fc⁽¹²⁾.

El ensayo de fase 3 que motivó la aprobación de ibalizumab, se realizó en 30 centros médicos de América del Norte y Taiwán, en pacientes mayores de 18 años con resistencia demostrada (genotípica y fenotípica) a por lo menos tres familias distintas de antirretrovirales, y con carga viral mayor a 1,000 copias/ml. En los resultados, el 83% de los participantes tuvieron una reducción de al menos 0,5 log₁₀ copias por mililitro y el 60% una reducción de al menos 1 log₁₀ copias por mililitro a los 7 días de la primera dosis de anticuerpo monoclonal (2000 mg). A la semana 25 de seguimiento, con

una dosis de mantenimiento de 800 mg cada 14 días desde la primera dosis, el 43% de los participantes presentó un nivel de carga viral menos a 50 copias/ml y un 50% un nivel menos a 200 copias/ml. El incremento promedio de CD4 a la semana 25 de seguimiento, fue de 62 células/ul, siendo mayor para los pacientes con CD4 > 50 células al inicio del estudio⁽¹³⁾.

Infección por *Clostridioides difficile* (ICD)

El *Clostridioides difficile* es una bacteria formadora de esporas, Gram positiva, toxigénica, que puede infectar el tracto gastrointestinal y causar daño a las mucosas. Es la principal causa infecciosa de la diarrea asociada a antibióticos, con un alto riesgo de recurrencia (20%). La aparición de epidemias de ICD, desde mediados de 1990, por cepas pertenecientes al tipo NAP1/BI/027 condujeron al aumento de su incidencia y morbilidad, que impulsó al desarrollo de nuevas terapias. Dichas terapias están dirigidas principalmente a abordar la ICD primaria con el uso de antibióticos como la vancomicina o fidaxomicina, prevenir la infección inicial con probióticos y vacunas, así como aquellas que pueden reducir el riesgo de recurrencia y enfermedad grave: antibióticos de espectro reducido, inmunoterapias y terapias de reemplazo microbiano⁽¹⁴⁾.

Bezlotoxumab, es un anticuerpos monoclonal tipo IgG1 humano, aprobado por la FDA en el 2016, para uso clínico en ICD recurrente. Su mecanismo de acción radica en su unión a TcdB (Toxina de *Clostridioides difficile* B) en dos sitios de unión distintos, neutralizando la toxina e impidiendo su ingreso a la células colónicas del tracto gastrointestinal⁽¹⁵⁾.

Su aprobación para uso clínico fue producto de los resultados de los ensayos de fase 3 (MODIFY I y MODIFY II), donde se evaluó la capacidad de dos anticuerpos monoclonales (Actoxumab y Bezlotoxumab) para reducir la recurrencia de ICD en 2655 pacientes. En estos ensayos se demostró que los pacientes que utilizaron Bezlotoxumab (10 mg/kg) asociado a antibióticos de atención estándar para ICD primario o recurrente presentaron una tasa de recurrencia más baja en comparación con el placebo (MODIFY I: 17% versus 28%; MODIFY II: 16% versus 26%) y una curación clínica sostenida más alta en comparación con el placebo (64% versus 54%). Asimismo, se observó que actoxumab no disminuyó la recurrencia, y que la combinación de actoxumab con bezlotoxumab no aumentó la eficacia en comparación con bezlotoxumab solo⁽¹⁶⁾.

Por el corto intervalo de tiempo entre la presentación de los resultados de los ensayos de fase 3 y la presentación de la

Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children 2017⁽¹⁷⁾, elaborada en conjunto por Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Bezlotoxumab no ha sido incluido dentro de las alternativas terapéuticas, sin embargo, son una alternativa importante avalada por la evidencia científica.

Virus Sincitial Respiratorio (VSR)

El VSR es el principal agente causal de bronquiolitis en el lactante, así como de infecciones respiratorias bajas, que provocan trastornos respiratorios obstructivos y sibilancias. La mortalidad en la fase aguda es de 0,005-0,2%, y alcanza el 1-3% en los pacientes hospitalizados. La forma severa se observa en lactantes pequeños de 2 a 3 meses. La prematuridad es un factor destacado de riesgo de hospitalización. En los grandes prematuros (menos de 33 semanas), el riesgo de sibilancias recidivantes es cinco veces mayor que en los recién nacidos a término (14,5 frente al 3%). Los factores predisponentes clásicos son también las displasias pulmonares o cardíacas y las inmunodeficiencias⁽¹⁸⁾.

El esquema de tratamiento para la enfermedad por VSR consiste en terapia sintomática: reposición de fluidos, oxígeno suplementario y gotas nasales descongestionantes. En los casos de distrés respiratorio se procede a soporte ventilatorio y oxigenación por membrana extracorpórea. Los broncodilatadores, así como la epinefrina, el helio y la solución salina hipertónica pueden tener beneficios a corto plazo. El único fármaco antivírico aprobado es la rivabirina, sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria por preocupaciones en torno a su eficacia, tolerabilidad y vía de administración⁽¹⁹⁾.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une a la glicoproteína F del VSR impidiendo la unión de esta con los receptores TLR4 y CX3CR1 de las vías respiratorias. La unión a la glicoproteína F permite que tanto los subtipos A y B del VSR puedan ser neutralizados⁽²⁰⁾. Hay dos efectos de esta unión: el primero es que impide que el virus se fusione con la membrana celular, y el segundo es que evita la formación de sincitios en el pulmón, al prevenir la propagación del virus de célula a célula⁽²¹⁾.

Palivizumab fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado que jamás se demostró ser eficaz contra una enfermedad infecciosa⁽²¹⁾.

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 139 centros de Estados Unidos,

Reino Unido y Canadá, durante la temporada de VSR, entre 1996 y 1997, evaluó a 1502 niños con prematuridad o displasia broncopulmonar, que recibieron 5 inyecciones de palivizumab (15 mg/kg). La profilaxis con palivizumab, redujo de manera general 55% de las hospitalizaciones relacionadas con el VSR. Los lactantes sin displasia broncopulmonar mostraron una reducción del 78% en la tasa de hospitalizaciones, y aquellos con displasia broncopulmonar, una reducción del 39%. asimismo, los lactantes menores de 32 semanas tuvieron una reducción en hospitalización de 47%, y lactantes entre 32 y 35 semanas, de 80%. También se observó reducción en los días de oxígeno suplementario (30,3 frente a 50. 6/100 niños), y una menor incidencia de tasa de ingreso en unidad de terapia intensiva (1,3 frente a 3,0%)⁽²²⁾.

Una revisión Cochrane de 3 ensayos clínicos de palivizumab versus placebo, demostró que la profilaxis con palivizumab se asoció con una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por VSR (RR 0,49; IC 0,37 a 0,64) y una reducción estadísticamente no significativa de la mortalidad por todas las causas (RR 0,69; IC 0,42 a 1,15)⁽²³⁾.

COVID-19

COVID-19, una enfermedad provocada por un betacoronavirus (SARS-CoV-2), de reciente aparición, ha impuesto una carga de enfermedad y muerte impredecible en el mundo. Se han utilizado múltiples fármacos utilizados para otras patologías pero, a pesar de los grandes esfuerzos, actualmente no se dispone de ningún fármaco antiviral efectivo para el tratamiento o la prevención del COVID-19. Como respuesta a ello se viene realizando investigación en inmunoterapia pasiva a través de anticuerpos neutralizantes para derrotar al SARS-COV-2. Los anticuerpos pueden aislarse de un paciente convaleciente o producirse en un laboratorio, y las dos estrategias que se viene desarrollando son: terapia de plasma de convaleciente y, anticuerpos monoclonales y policlonales.

Los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 se clasifican en tres grupos: 1) anticuerpos que inhiben la unión y entrada del virus al dirigirse hacia estructuras específicas del virus o receptores del huésped, 2) anticuerpos que interfieren con la replicación y/o transcripción del virus; y, 3) anticuerpos que obstaculizan varios pasos de la respuesta del sistema inmunológico⁽²⁴⁾.

La proteína S, por su importancia en la interacción con la célula huésped, y el ser reconocido como la porción más

inmunogénica de la estructura viral, es el diana principal para las terapias basadas en anticuerpos monoclonales.

De los más de 20 anticuerpos monoclonales que se vienen investigando en pruebas clínicas y preclínicas solo se dispone de datos de eficacia de bamlanivimab (LY-CoV555), del cóctel de bamlanivimab / etesevimab y del cóctel de casirivimab / imdevimab (anteriormente REGN10933 y REGN10987, respectivamente)⁽²⁵⁾.

Bamlanivimab, se une al RBD de la proteína S. En el ensayo clínico BLAZE-1, se observó una reducción significativa de la carga viral media, con una dosis media de 2800 mg⁽²⁶⁾, asimismo, resultó en un menor número de pacientes que requirieron hospitalización o visitas al servicio de urgencias (1,9% versus 6,3% en los pacientes tratados con placebo)⁽²⁷⁾.

El estudio BLAZE-1 evaluó también el cóctel bamlanivimab/etesevimab en pacientes ambulatorios con COVID-19. Los datos virológicos de 577 pacientes mostraron una potencia adicional derivada de dicho cóctel que se asoció con una reducción significativa en la carga viral log₁₀ (-0,57) frente a placebo (p = 0,01). En comparación con el placebo también se demostró que el cóctel reduce el número de hospitalizaciones (2,1% frente a 7,0%) y muertes (0 frente a 10) entre 1035 pacientes. Esto llevó a la FDA a otorgar una autorización de emergencia para el cóctel en el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en pacientes ≥ 12 años con COVID-19 y un alto riesgo de progresión a enfermedad grave.

Casirivimab/imdevimab, se unen a secciones no superpuestas del RBD de la proteína S. Los avances del estudio de fase 3 revelan una reducción significativa del riesgo de hospitalización o muerte en un 70% en el grupo de dosis de 1200 mg (p = 0,0024) y en un 71% en el grupo de dosis de 2400 mg (p < 0,0001) en comparación con placebo (datos no publicados)

Ambos cócteles de anticuerpos neutralizantes, son recomendados por el panel de expertos de Infectious Diseases Society of America (IDSA), para pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para recomendar bamlanivimab en monoterapia en pacientes ambulatorios u hospitalizados por COVID-19.

En conclusión, tanto por su eficacia en prevenir infecciones virales y bacterianas, o las mediadas por toxinas, como su uso en prevención y profilaxis post exposición en patologías cuyo agente infeccioso tiene un período de incubación y replicación prolongada, baja tasa de eventos adversos, en un contexto de creciente aparición de gérmenes multirresistentes a los antibióticos, que agota las alternativas terapéuticas en enfermedades infecciosas de alta morbimortalidad, hace de los anticuerpos monoclonales, una alternativa terapéutica más que interesante para el clínico, y un campo que amerita ser estudiado a profundidad.

Referencias bibliográficas

- Graham BS, Ambrosino DM.** History of Passive Antibody Administration for Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Curr Opin HIV AIDS*. Mayo de 2015;10(3):129-134.
- Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL.** Meta-Analysis: Convalescent Blood Products for Spanish Influenza Pneumonia: A Future H5N1 Treatment? *Ann Intern Med*. 17 de octubre de 2006;145(8):599-609.
- Janeway CA.** Use of Concentrated Human Serum γ-Globulin in the Prevention and Attenuation of Measles. *Bull N Y Acad Med*. abril de 1945;21(4):202-222.
- Casadevall A, Scharff MD.** Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. agosto de 1994;38(8):1695-702.
- Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis.** The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. enero de 1997;99(1):93-99.
- Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, Hewlett A, Kraft CS, Vega M-A de L, et al.** Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2020 [citado 10 de junio de 2021];6(1).
- Lee A.** Ansumvimab: First Approval. *Drugs*. 22 de marzo de 2021;1-4.
- Markham A.** REGN-EB3: First Approval. *Drugs*. 11 de enero de 2021;1-4.
- Mulangu S, Dodd LE, Richard T, Davey J, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D, et al.** A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 27 de noviembre de 2019.
- Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, Mastro KA, Asiago-Reddy E, Kufel WD.** Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 23 de mayo de 2019 [citado 10 de junio de 2021];63(6).
- Song R, Franco D, Kao C-Y, Yu F, Huang Y, Ho DD.** Epitope

- Mapping of Ibalizumab, a Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody with Anti-HIV-1 Activity in Infected Patients. *J Virol.* julio de 2010;84(14):6935-6342.
12. **Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, DeJesus E, Larson JA, Weinheimer SP, et al.** Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Multiple Doses of Ibalizumab (formerly TNX-355), an Anti-CD4 Monoclonal Antibody, in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* febrero de 2009;53(2):450-457.
 13. **Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al.** Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de agosto de 2018 [citado 12 de junio de 2021].
 14. **Dieterle MG, Rao K, Young VB.** Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections. *Ann N Y Acad Sci.* enero de 2019;1435(1):110-138.
 15. **Orth P, Xiao L, Hernandez LD, Reichert P, Sheth PR, Beaumont M, et al.** Mechanism of Action and Epitopes of *Clostridium difficile* Toxin B-neutralizing Antibody Bezlotoxumab Revealed by X-ray Crystallography. *J Biol Chem.* 27 de junio de 2014;289(26):18008-21.
 16. **Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al.** Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 26 de enero de 2017;376(4):305-317.
 17. **McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al.** Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de febrero de 2018;66(7):e1-48.
 18. **Freymuth F.** Virus respiratorio sincitial, metapneumovirus y virus parainfluenza humanos: cuadro clínico y fisiopatología. *Emc Pediatr.* 2007;42(4):1-9.
 19. **Mejias A, Ramilo O.** New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *J Infect.* 1 de junio de 2015;71:S80-7.
 20. **Resch B.** Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccines Immunother.* 12 de junio de 2017;13(9):2138-2149.
 21. **Young J.** Development of a potent respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody for the prevention of serious lower respiratory tract disease in infants. *Respir Med.* abril de 2002;96 Suppl B:S31-35.
 22. **Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.** The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* septiembre de 1998;102(3 Pt 1):531-537.
 23. **Andabaka T, Nickerson JW, Rojas Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB, Barsic B.** Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado 14 de junio de 2021];(4).
 24. **Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N.** Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol.* noviembre de 2020;88:106924.
 25. **Hurt AC, Wheatley AK.** Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses* [Internet]. 7 de abril de 2021 [citado 14 de junio de 2021];13(4). Disponible en: [pmc/articles/PMC8067572/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35067572/)
 26. **Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, et al.** Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. *mAbs* [Internet].
 27. **Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al.** SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19 *N ENG J Med* [Internet] 28 de octubre de 2020.

Contribución de autoría: Carlos Medina Collado ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Medina Collado, C. Anticuerpos monoclonales: aplicaciones en infectología. *Diagnóstico*(Lima). 2021;60(4): 239-245.

DOI: 10.33734/diagnostico.v60i4.332

Correspondencia: Carlos Medina Collado.

Correo electrónico: carlos.medina.c@upch.pe **Teléfono:** 994311626