

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CÁNCER INFANTIL.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Mayra Jaramillo, Md, Mgtr.

Médico Tratante Servicio de Pediatría
Centro de salud Naranjal.

ORCID: 0000-0002-5181-3744

Aliz Borja, Dra.

Médico Tratante Servicio de Oncología
Pediatría Clínica AXXIS.

ORCID: 0000-0002-7940-4950

Año
2021

INTRODUCCIÓN: El cáncer infantil es poco frecuente, se presenta en diversas edades, etnias y posición económica, su tratamiento en la mayoría de ellos tiene una alta toxicidad por lo que se analizarán los anticuerpos monoclonales como terapia alternativa, los mismos que han sido estudiados desde 1974 por Jerne, Köhler y Milstein, en la actualidad se han descrito resultados efectivos para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, así como para el cáncer. El mecanismo de acción de los mAbs para ejercer su función en células cancerígenas es variable siendo el más importante la inhibición de los puntos de control (checkpoint).

OBJETIVO: Conocer la eficacia y utilización de los anticuerpos monoclonales en cáncer infantil.

METODOLOGÍA: Se ha realizado una revisión bibliográfica sustentada en medios electrónicos como páginas web, artículos científicos, libros de artículos, ensayos y protocolos de oncología pediátrica desde el año 2010. Los términos utilizados como descriptores fueron “anticuerpos monoclonales”, “inmunoterapia”, “linfoma”, “leucemia” y “rituximab”.

CONCLUSIÓN: Los anticuerpos monoclonales se los ha utilizado como un tipo de terapia alternativa principalmente en neoplasia hematológicas, siendo su mayor uso para pediatría en linfomas, leucemia y neuroblastoma, sin embargo, se encuentran en ensayos clínico en fase I y II. En Ecuador este tipo de terapia si es utilizada principalmente en Linfoma no Hodgkin con marcador CD20 positivo tratados con rituximab que es el anticuerpo monoclonal más estudiado actualmente, se basan principalmente con protocolos internacionales, sin embargo, no se cuenta con literatura publicada o estudios realizados en el país.

Palabras Clave: Anticuerpos Monoclonales, Inmunoterapia, Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Neuroblastoma.

ISSN:2737-6486

ABSTRACT

Mayra Jaramillo, Md, Mgtr.

Treating Physician Pediatric Service
Naranjal Health Center.
ORCID: 0000-0002-5181-3744

Aliz Borja, Dra.

Treating Physician AXXIS Clinical Pediatric
Oncology Service.
ORCID: 0000-0002-7940-4950

Year
2021

BACKGROUND: Childhood cancer is unusual, it occurs in different ages, ethnicities and economic status, its treatment in most of them has a high toxicity so it is necessary to analyze monoclonal antibodies as an alternative therapy. They have been studied since 1974 by Jerne, Köhler and Milstein, at present, effective results have been described for the treatment of certain autoimmune diseases, as well as for cancer. The mechanism of action of mAbs to exert their function in cancer cells is variable, being the most important one the inhibition of checkpoints.

OBJECTIVE: Learn about the efficiency and use of monoclonal antibodies in childhood cancer.

METHODOLOGY: The literature review considered electronic media such as websites, scientific articles, books of articles, trials and protocols commonly used in pediatric oncology since 2010. The terms used as descriptors were “monoclonal antibodies”, “immunotherapy”, “lymphoma”, “leukemia” and “rituximab”.

CONCLUSION: monoclonal antibodies have been used as a type of alternative therapy mainly in hematological neoplasia, being their main use in pediatrics in lymphomas, leukemia, and neuroblastoma, however, they are in phase I and II clinical trials. In Ecuador, this type of therapy is mainly used in non-Hodgkin’s lymphoma with positive CD20 marker treated with rituximab, which is the most studied monoclonal antibody at present, based mainly on international protocols; however, there is no published literature or studies carried out in the country.

Key words: Antibodies Monoclonal; Immunotherapy; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Neuroblastoma.

ISSN:2737-6486

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil pese a que es poco frecuente ^(1,2,3,4), se presenta en diversas edades, etnias y posición económica, al ser este último un limitante en cuanto al acceso a tratamiento. En el caso de los pacientes hospitalizados, los efectos secundarios son diferentes; y, lo que más llama la atención es la toxicidad que genera cada medicamento que se administra en la quimioterapia; por lo tanto, este artículo se centrará en el análisis de los anticuerpos monoclonales como terapia alternativa que podría provocar efectos menos adversos.

En cierto tipo de tumores todavía no hay esperanza de recuperación; sin embargo, en un 80% de los casos, el cáncer infantil puede ser curable ⁽⁵⁾. Sucede al existir una alteración genética en la célula, misma que no es capaz de controlar su propio crecimiento y proliferación, y en los niños se desarrolla en un tiempo más corto que en los adultos. Cabe la posibilidad de que se origine intraútero, siendo generalmente embrionario o sarcomatoso. ^(6,7) En el mundo, las tasas de incidencia fluctúan entre cincuenta y doscientos por cada millón de niños en las distintas partes del planeta. ⁽⁸⁾

Para el año 2014, en países desarrollados como Estados Unidos se identificó que la incidencia anual fue de 186,6 por 1 millón de niños menores de 19 años, representando el 1% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en este país. ⁽⁶⁾

Respecto a Ecuador, pese a ser un país en vías de desarrollo, dispone de registros poblacionales subnacionales de cáncer (Cuenca y Quito). Según las estadísticas reportadas por IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) se encuentra una tasa de incidencia de 14,1 casos por 100.000. ⁽¹⁾

Las más altas tasas de incidencia en los niños, varían de acuerdo a la edad, dentro del rango comprendido entre cero y catorce años mayormente afectados por: leucemia linfocítica aguda (LLA) (26%), tumores del sistema nervioso central (SNC) (20%), neuroblastoma (7%), tumor de Wilms y las leucemias mieloides agudas (LMA) (5%); y en menor proporción tumores óseos y linfoma de Hodgkin (LH) (4%), rhabdomyosarcoma y retinoblastoma (3%). ^(6,9,10)

El LH, carcinoma de Tiroides, cerebro y SNC son los de mayor incidencia en adolescentes entre quince y diecinueve años, seguidos de los tumores de células germinales testiculares, linfoma no Hodgkin (LNH) y LLA: y, en menor frecuencia se encontraron tumores óseos, melanoma, LMA y el tumor de células germinales de ovario.⁶ Pese a todos los avances, no sólo en el tratamiento, sino también en las técnicas de diagnóstico durante las últimas décadas en el área de la oncología, se sigue observando que el cáncer es la segunda causa de muerte en niños menores de quince años.⁽⁶⁾ Es así que cerca de 175 000 niños, de hasta catorce años de edad, son diagnosticados con cáncer a nivel mundial, anualmente.⁽¹¹⁾

La inaccesibilidad de tratamientos, la incapacidad de obtener un diagnóstico preciso, la muerte por toxicidad, el abandono del tratamiento; y, el exceso de recidivas, son las causas de las bajas tasas de supervivencia en los países en vías de desarrollo.⁽¹²⁾

Actualmente se han descubierto tratamientos efectivos para muchos cánceres infantiles, que han dado buenos resultados, dependiendo del tipo cáncer y su avance; de tal manera, entre los más frecuentes están: cirugía,

quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y trasplante de células madre.⁽¹³⁾

La base de esta revisión teórica se basa en la inmunoterapia como tratamiento secundario del cáncer infantil, que involucra los anticuerpos monoclonales (mAbs) que han supuesto un gran avance diagnóstico y terapéutico en muchas patologías, incluidas el cáncer.⁽¹⁴⁾

En lo que va del siglo XXI, el conocimiento sobre los de los mecanismos moleculares y la fisiopatología del cáncer, han dado un gran avance, especialmente en relación al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a células cancerígenas; entre ellos, los anticuerpos monoclonales, en búsqueda de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad.⁽¹⁵⁾

La Food & Drug Administration, ha aprobado más de 18 anticuerpos monoclonales, al tiempo que la Unión Europea ha reconocido sólo a nueve de ellos como: Rituximab, Alemtuzumab, entre otros. Todos ellos antineoplásicos, motivo de esta publicación, para el uso en pacientes pediátricos.⁽¹⁶⁾

OBJETIVO GENERAL

Conocer la composición de los anticuerpos monoclonales y su uso en el tratamiento del cáncer infantil, además identificar cuáles han sido los más eficaces para tratar

neoplasia pediátrica, con el fin de aportar información relevante para su uso en niños.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica con el sustento de medios electrónicos como páginas web, artículos científicos, libros de artículos, ensayos y protocolos de oncología pediátrica publicados desde el año 2010. Dentro de los artículos consultados están los publicados en la base de datos electrónica de MEDLINE (PUBMED), la revista

especializada mAbs, informes de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). "cáncer infantil", "anticuerpos monoclonales", "inmunoterapia", "neoplasias hematológicas" fueron los descriptores usados para la búsqueda de información.

DESARROLLO

Inmunoterapia

Definida como el uso de determinados componentes del sistema inmune para combatir el cáncer, siendo sus principales mecanismos: potenciar, reconstituir o suprimir una función ayudando a eliminar las células dañadas del cuerpo.⁽¹⁷⁾

La proliferación, invasión y proceso metastásico con propiedades que favorecen el microambiente tumoral al revelar que existen fenómenos de inflamación regulados

por células T del sistema inmunológico; y que, esta respuesta puede modificarse con la aplicación de una estrategia terapéutica.

El principal objetivo de la Inmunoterapia es destruir el tumor, directa o indirectamente, al fortalecer el sistema inmunitario del paciente, con la mayor especificidad posible para reducir efectos secundarios⁽¹⁷⁾; de ahí que, la defensa del cuerpo ante invasores perjudiciales, es su idea fundamental.

Sin embargo, en ocasiones las células cancerosas pueden ser engañosas ya que encuentran maneras de cambiar para ocultarse del sistema; o, utilizan métodos para desactivar la defensa del cuerpo cuando son atacadas. De tal manera, existen diferentes tipos de inmunoterapia, con variada funcionalidad, para mejorar la respuesta inmunitaria.⁽²⁰⁾

Dentro de esta clase de terapia, los mAb hacen frente a los receptores de superficie de las células neoplásicas, evaluados prospectivamente en ensayos clínicos, con resultados prometedores respecto a varios tipos de cánceres pediátricos, como leucemia, neuroblastoma y linfoma.⁽¹⁹⁾

El análisis sobre la composición del anticuerpo del sistema inmunitario humano y su funcionalidad arrojó como resultado el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales.

Los Anticuerpos

Son glicoproteínas que funcionan mediante la activación, proliferación y diferenciación de las moléculas circulantes secretadas por las células plasmáticas, que reconocen al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, a través del fragmento específico del complejo receptor de células B (BCR). Acorde a su función, se distinguen dos porciones: el fragmento de unión al antígeno (FAB) y el cristalizante, tal como se visualiza en la figura 1.⁽²¹⁾

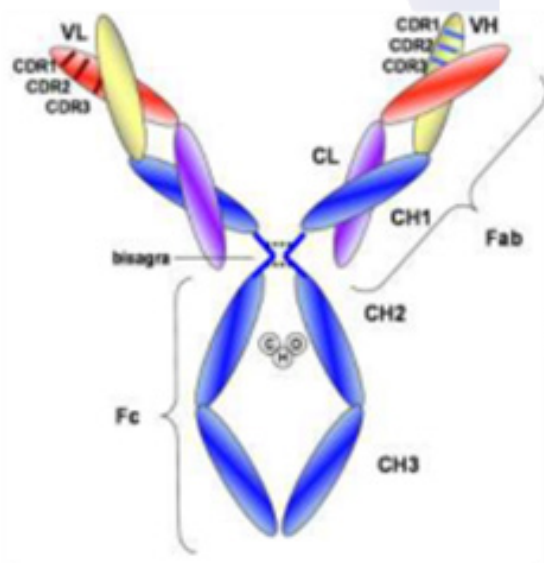


Figura 1. Representación esquemática de un anticuerpo

Una vez conocida la estructura de un anticuerpo se procede al estudio de los anticuerpos monoclonales desde su descubrimiento hasta su uso en cáncer infantil.

Anticuerpos monoclonales

Paul Ehrlich propuso la actividad de los anticuerpos frente al cáncer a principios del Siglo XX, llamándolos "magic bullets" al ser compuestos que actuaban de forma específica contra las células cancerígenas, tanto que, en razón de su especial afinidad por los patógenos o células dañadas, se las comparaba con los proyectiles dirigidos a objetivos únicos.⁽²²⁾

Ulteriormente, Köhler y Milstein desarrollaron la técnica de los hibridomas, que permite la obtención de los mAb frente a un antígeno determinado, lo cual fue motivo para entregarles el premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año de 1984. Este descubrimiento permitió reconocer que los mAb, contra el cáncer, tienen como objetivo antígenos específicos de la superficie celular, usados cada vez más para tratar neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Su característica principal es el énfasis fijado en antígenos concretos, lo que permite su uso contra blancos específicos como si se tratara de una "bala mágica", mencionado anteriormente.⁽¹⁷⁾

En cáncer, la cirugía, radioterapia y quimioterapia no están específicamente dirigidas frente a las células tumorales con marcadores específicos, teniendo alguna de ellas una elevada toxicidad sistémica y afectación de tejidos sanos. La ventaja de los mAbs es que son mucho más específicos, y por tanto la inmunoterapia con estos mAbs puede aportar mayor especificidad y menor toxicidad, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas.⁽¹⁷⁾

Descubiertos décadas pasadas los mAbs han evolucionado desde los de origen murino, quimérico, humanizados y actualmente humanos.⁽²³⁾ Este proceso progresivo de humanización alega a la necesidad de reducir su inmunogenicidad^(17,24), y así poder usarlos como herramientas en procedimientos diagnósticos, profilaxis y en terapia en humanos.⁽¹⁵⁾

Las normas de bioseguridad, eficacia terapéutica y control de calidad son requisitos que deben cumplir los mAbs para su utilización a gran escala en humanos. "Incluso, cada nueva aplicación o combinación con otros medicamentos ya aprobados han requerido de nuevos estudios clínicos que indiquen la efectividad y seguridad". Resultando, tan importante el conocimiento y divulgación de los beneficios y limitaciones de estas nuevas terapias para que puedan ser utilizadas de manera idónea como alternativas menos tóxicas y más eficaces en el difícil manejo de las neoplasias.⁽²⁵⁾

El mecanismo de acción de los mAbs para ejercer su función es variable como: a) bloqueo de elementos solubles-Neutralización, b) Activación de complemento, c) Favorecer fagocitosis tras opsonización, d) Activación de citotoxicidad dependiente de anticuerpo, e) Inducción de muerte por apoptosis, f) Bloqueo de señal de activación g) Transportador de toxinas, pro-fármacos, enzimas y este último h) Inhibidores de puntos de control (checkpoint) siendo el más importante cuando se los utiliza para tratar el cáncer.^(26,27)

Una vez que han sido correctamente activados los linfocitos T por células presentadoras de antígeno a través de su receptor específico y con los co-receptores, expresan en su membrana una serie de proteínas que tienen como finalidad enviar señales inhibitorias al interior celular, con el fin de parar la activación incontrolada de estas células.

Entre las moléculas descritas, dos de las más relevantes son el CTLA-4 (Linfocito T citotóxico asociado al antígeno 4) y el PD1 (Proteína de muerte celular programada 1). El CTLA-4 interacciona con las moléculas CD80/86 encontradas en células presentadoras de antígeno induciendo el control de la activación de los linfocitos T, parando por tanto su activación y proliferación incontrolada. De forma semejante, el PD1, es otra molécula con función inhibitoria, cuyo ligando (PD1-L) se encuentra en células del sistema inmunitario, pero también puede ser expresado en células tumorales con alta afinidad. Se ha visto que los tumores generan un ambiente inmunosupresor, impidiendo que los linfocitos específicos frente al tumor ejerzan su acción antitumoral. Uno de los mecanismos de inhibición es a través de moléculas de membrana, que al interactuar con los linfocitos T los deja sin capacidad de responder (dormidos). El bloqueo de estas moléculas, que se conocen como puntos de control o check points, con mAbs dirigidos frente al CTLA-4, PD1 o PD1-L (despiertan) a los linfocitos T que estaban inhibidos por las células tumorales, y permite reactivar la respuesta anti-tumoral.” Figura 2. (26,27)

más de esta terapia con menos efectos secundarios, así como intentar evitar la activación de linfocitos T autorreactivos, combinándolo con otro tipo de terapias. (17)

Clasificación de los mAbs

Existen cuatro grupos estructurales de mAbs según su origen: 1) Anticuerpos murinos: son 100% procedentes de proteínas de ratón, es por ello que los usos terapéuticos son restringidos debido a la respuesta inmune producida en el ser humano, ya que el sistema inmune del ser humano reconoce estos anticuerpos como extraños y genera sus propios anticuerpos e inicia su activación, 2) Anticuerpos quiméricos: conservan un 30% de origen no humano, están formados de regiones variables con actividad antigénica que proceden de ratón y las regiones contantes de las cadenas ligeras y pesadas que proceden de humanos. “A pesar de ser menos inmunogénicos se han observado respuestas inmunes en el 40%, sin embargo, la tendencia actual es lograr anticuerpos monoclonales cada vez con menos cantidad de partes no humanas”, 3) Anticuerpos humanizados: el 90% de la molécula es de origen humano, formados por las regiones CDR (regiones determinantes de complementariedad) que son las partes variables de los anticuerpos de ratón y d) Anticuerpos humanos: son procedentes de proteínas de origen humano, en su totalidad que reducen el riesgo de producir inmunogenicidad. (28)

En la tabla 1. se observa la clasificación de los mAbs. (29)

Tabla 1. Clasificación estructural de los anticuerpos monoclonales

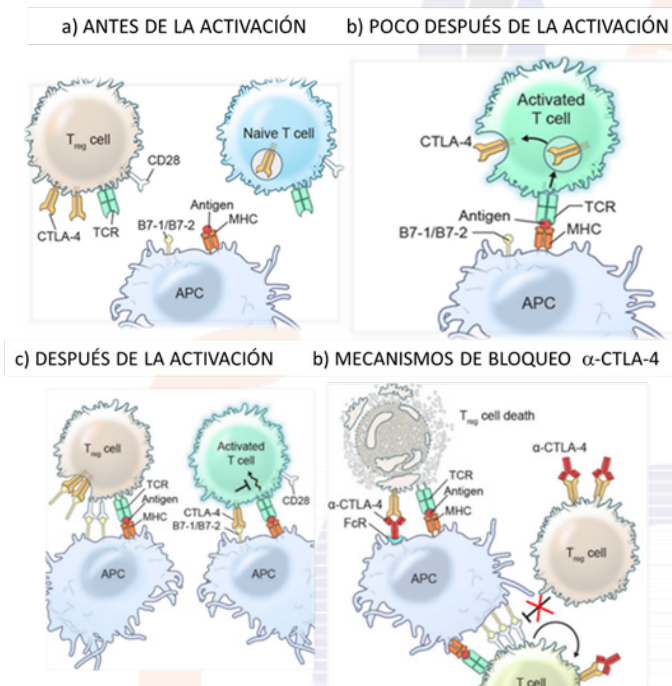


Figura 2. Mecanismos de función e inhibición de CTLA-4 de los anticuerpos monoclonales

El efecto secundario más frecuentes con este tipo de terapia es la autoinmunidad, debido al efecto que ejercen los anticuerpos sobre las células, provocando bloqueo de estas moléculas, ya que se activan no sólo los linfocitos T citotóxicos anti-tumorales, sino también otras células T autorreactivas, y se inhiben las células T reguladoras. En algunos casos esta autoinmunidad puede controlarse fácilmente, pero en otros, pueden ser bastante graves. Siendo aún necesarios más estudios para poder identificar aquellos pacientes que se beneficiarían

MURINO
Ibritumomab
QUIMERICO
Abciximab, Basiliximab, Cetuximab, Infiximab, Rituximab
HUMANIZADO
Alemtuzumab, Bevacizumab, Omalizumab, Palivizumab, Ranibizumab, Tocilizumab, Trastuzumab
HUMANO
Adalimumab, Ofatumumab, Panitumumab

FUENTE: Ars Pharm. 2014; 55(1): 8-22

Rituximab

Es el mAb quimérico más conocido e investigado en la actualidad; formado por proteínas humanas y murinas. El mecanismo de acción de la lisis de las células cancerígenas se ejecuta mediante la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por granulocitos, macrófagos y células Natural Killer ejecutándose cuando el dominio Fab se une específicamente al antígeno CD20 (fosfoproteína transmembrana no glucosilada expresada en células normales como tumorales de los linfocitos pre-B y B maduros), con lo que reinicia funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B vía dominio Fc. ^(30,31) Escalofríos, fiebre, cefalea, rinitis, prurito, vasodilatación, astenia y angioedema son los efectos secundarios más comunes. Sin embargo, se ha identificado que se pueden presentar reacciones más severas como: el síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas, arritmias cardíacas, angina de pecho e insuficiencia renal. ⁽²³⁾

Alentuzumab

Es un mAb recombinante humanizado. Su mecanismo de acción se efectúa mediante la fijación del complemento y la citotoxicidad celular uniéndose al antígeno CD52 provocando lisis de linfocitos. Siendo CD52 glicoproteína de superficie presente en los linfocitos T y B normales y malignos, así como en macrófagos, monocitos y usado para el tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída después de un trasplante autólogo, LH resistentes a dos líneas de tratamiento, y aquellos con alto riesgo de recaída. ^(23,35,36) "Este anticuerpo monoclonal es usado en adultos con buenos resultados sin embargo en la actualidad se están realizando ensayos clínicos en paciente pediátricos que se encuentran en fase I y II, por lo que todavía no se tiene un consenso asertivo del tratamiento tanto en terapia combina como monoterapia". ⁽³⁷⁾

Blinatumumab

Anticuerpo biespecífico de células T (BiTE) que se dirige a CD19, antígeno proteico de la superficie celular del linaje de células B presente en más del 90% de las leucemias. Está compuesto por dos regiones variables, un brazo anti-CD3 (participa en las células T que expresan CD3) y un brazo anti-CD19 (para unirse a las células B CD19+). Su mecanismo de acción es permitir que las células T se aproximen a los linfoblastos B, provocando una respuesta citotóxica en la célula afectada, sin necesidad de que haya especificidad de las células T al tumor. En el caso de la LLA se ha constatado que el ochenta por ciento de pacientes es capaz de negativizar la enfermedad mínima residual (EMR) en primera o segunda recaída, por lo que, se considera un óptimo tratamiento con este tipo de anticuerpo previo al trasplante. Las crisis convulsivas y encefalopatía son reportados como efectos secundarios más frecuentes sin embargo estos son reversibles que en su mayoría. En pacientes pediátricos en recaída, resistentes a dos líneas de tratamiento o recaída posterior a TPH (trasplante de progenitor hematopoyético) en la actualidad se efectúa un estudio fase II. ^(23,38)

Inotuzumab

Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD22 conjugado con la toxina caliqueamicina, misma que se genera en exceso en la superficie de la mayoría de las células de LLA. Una vez que la porción del anticuerpo se une a CD22 en la superficie de las células tumorales, se internaliza rápidamente, liberando la caliqueamicina, que induce la rotura del ADN de doble cadena y provoca la apoptosis. "A diferencia de la quimioterapia tradicional que se dirige a células proliferativas, este anticuerpo es capaz de atacar a células leucémicas inactivas, permitiendo que el fármaco ataque tanto a las células en proliferación como a las células madres leucémicas". La elevación de las transaminasas que generalmente son reversibles, fiebre e hipotensión son los efectos secundarios más frecuentes reportados. En paciente pediátricos aún no se cuenta con ensayos aleatorizados, sin embargo, en un Estudio retrospectivo del MD Anderson Cancer Center se trató cinco pacientes pediátricos entre 4 y 15 años de edad con una enfermedad que había recaído después de la quimioterapia estándar con monoterapia, en donde todos los niños recibieron 2 ciclos, y en los pacientes que respondieron, la RC (recaída) se observó tras el primer ciclo en dos pacientes y después de dos ciclos en un paciente. En cuanto a los pacientes que respondieron a la terapia, dos de ellos lograron respuesta completa con recuperación de plaquetas incompleta y el otro alcanzó un 1% de blastos medido por citometría de flujo y recuentos periféricos normales. es por ello que aún se mantiene en estudios en niños. ^(23,39)

Dinutuximab

Anticuerpo quimérico formado por la porción Fab del anticuerpo 14G2a murino y una región humana constante Fc de una IgG1. En algunos estudios de fase I los efectos secundarios mostrados fueron: dolor, fiebre, urticaria, prurito y rash. En un estudio cooperativo alemán para el neuroblastoma NB90 y NB97, en la fase de mantenimiento tres grupos de pacientes con diagnóstico nuevo de neuroblastoma recibieron tratamiento con: mAbs ch14.18, quimioterapia a bajas dosis y ningún tipo de tratamiento después de la terapia inicial. Con una mejor supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con el ch14.18. ^(40,41)

Bevacizumab

Es un mAb dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), con este tipo de anticuerpo se genera una neutralización de la actividad biológica del VEGF existiendo una regresión de la vascularización de los tumores, normalizando la vasculatura residual del tumor inhibiendo la neovascularización y por tanto retrasando el crecimiento tumoral. En poblaciones pediátricas este anticuerpo es utilizado en presencia de tumores sólidos refractarios y en tumores primarios del SNC, empleando el fármaco en condiciones diferentes a las autorizadas en la ficha técnica, denominándolos medicamentos off-label. ⁽⁴²⁾

En la tabla 2 se resume cada anticuerpo monoclonal utilizado en pediatría para tratar un tipo de neoplasia específica.

TABLA 2. Descripción de los anticuerpos monoclonales de uso en cáncer pediátrica

ANTICUERPO	ANTÍGENO	MECANISMO DE ACCIÓN	TIPO DE CANCER
Rituximab	CD20	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.	Leucemia linfoblástica aguda CD20+, Linfoma no Hodgkin.
Alemtuzumab	CD52	Apoptosis y citotoxicidad mediada por complemento.	Leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda
Brentuximab vedotin (conjugado con toxina)	CD30	Unión covalente con análogo de antitubulínico que provoca apoptosis celular	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin CD30+
Blinatumomab	CD19	Anticuerpo biespecífico, citotoxicidad de linfocitos CD3+ contra linfocitos CD19+	Leucemia linfoblástica, linfoma no Hodgkin
Inotuzumab ozogamicina	CD22	Formación de endosomas y toxicidad por caliqueamicina	Leucemia linfoblástica
Dinutuximab	Anti Gd2	Habilidad de unirse a los tumores GD2 positivos, eficiente en mediar la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos in vitro	Neuroblastoma
Bevacizumab	VEGF	Regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.	Tumores sólidos refractarios. Tumores primarios del SNC.

FUENTE: Rev Hematol Mex. 2017 Jan;18(1):16-25. Rev Hematol Mex. 2017 ene;18(1):16-25

mAbs en Linfoma

Los linfomas son enfermedades neoplásicas de los linfocitos. Su proceso oncogénico ocurre en las fases extramedulares del desarrollo linfocitario lo que la diferencia de las leucemias. Su proceso de malignización dependerá del tipo y etapa en la que el linfocito inicie su formación.^{(43, 42).}

Linfoma Hodgking

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el LH en dos tipos: Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) y Linfoma de Hodgkin clásico (LHc). Reconociéndose en este último los subtipos: esclerosis nodular, rico en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocitaria.^{(43, 44).}

El antígeno de superficie CD20 es el marcador celular característico del LH nodular. Los 2 se caracterizan histológicamente por presentar acúmulos celulares formados en el 99% por células reactivas no malignas y el 1-2% restante son las células malignas que definen la enfermedad. Los anticuerpos anti CD30 y anti CD15 marcan las células de Reed-Sternberg. ⁽⁴⁴⁾ La biología molecular única del LH nos lleva a la búsqueda de nuevos tratamientos dirigidos a la enfermedad resistente o en recaída. El CD30 y PD1 es uno de los principales objetivos de interés en el linfoma de Hodgkin. Una de las teorías de la inefectividad del tratamiento contra el LH es una respuesta de señalización inadecuada a través de la vía de muerte celular programada. ⁽²³⁾

Linfoma No Hodking

Este tipo de linfoma se produce cuando un linfocito progenitor sufre un cambio maligno a partir de una lesión en el ADN que genera una proliferación descontrolada y exagerada de linfocitos que se acumulan y tienen como resultado masas tumorales que se ubican en los ganglios linfáticos y en otros lugares del cuerpo desplazando a las células sanas. ⁽⁴⁵⁾ El linfoma de Burkitt, así como el linfoma linfoblástico, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma anaplásico de células grandes son los cuatro principales subtipos histológicos del LNH infantil y de la adolescencia. ⁽⁴⁶⁾

mAbs en Leucemia

En la edad pediátrica las leucemias agudas son más frecuentes. Gracias a los nuevos fármacos y al tratamiento en las últimas décadas el pronóstico de los niños ha mejorado espectacularmente, con una tasa aproximada de curación global del 80-90% de los pacientes. ^(47,48)

El tratamiento de la LLA infantil se constituye de tres fases: 1) Inducción, 2) Consolidación/intensificación y 3) Mantenimiento. En algunos casos, los tratamientos de neoplasia suelen administrarse en dosis bajas que las que se usan en las fases de inducción y de consolidación, siendo probable que el cáncer se reactive si no se toman los medicamentos prescritos en la terapia de mantenimiento. Para tratar la LLA infantil resistente al tratamiento se ha implementado la terapia con anticuerpos monoclonales como el blinatumomab y el Inotuzumab que al momento están

siendo estudiados. La quimioterapia es menos eficaz que la terapia con blinatumomab para tratar la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) en recaída en los niños, adolescentes y adultos jóvenes según los resultados de dos estudios clínicos. ⁽⁴⁹⁾

mAbs en Neuroblastoma

Es un tumor sólido extracraneal más frecuente en la niñez. Las células del neuroblastoma tienen un número importante de antígenos tumorales los mismos que solo se expresan durante el desarrollo fetal o con distribución tisular limitada. ⁽²⁴⁾

La mitad de los pacientes con esta enfermedad tiene un genotipo de alto riesgo caracterizado por diseminación generalizada y una baja supervivencia a largo plazo, incluso cuando se utilizan tratamientos multimodales intensivos. Una vez obtenida la remisión, el mayor reto es curar la enfermedad residual refractaria a la quimioterapia que no está dentro de los actuales métodos de detección. ⁽⁴⁰⁾

Dentro del tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo se habla de 3 fases que son inducción, consolidación y pos-consolidación, cada una consta con ciclos de quimioterapia asociándose además inmunoterapia, con varios estudios alentadores que indican que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra Gd2 (disialogangliósido) pueden ser una forma de tratamiento. ⁽⁵⁰⁾

De las potenciales terapias inmunes para el neuroblastoma, la que se ha utilizado en humanos son las terapias basadas en anticuerpos dirigidos contra el GD2 (disialogangliósido), mismo que esta expresado en forma uniforme en los neuroblastomas. Su función es importante en la fijación de las células tumorales a las proteínas de la matriz extracelular.

Debido a la limitada selectividad de expresión, combinada con su presencia en la superficie celular, el GD2 es un objetivo importante para este tipo de tratamiento. Los más conocidos son: Anticuerpos murinos anti-GD2 3F8 y Anticuerpos anti-GD2 quiméricos humano-murino Dinutuximab (Ch14.18) descrito anteriormente. ⁽⁴⁰⁾

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer infantil en la actualidad es diverso, desde la terapia convencional, cirugías y trasplantes con resultados favorecedores, sin embargo, se observa recaídas y enfermedad mínima residual con pronósticos malos en niños, por lo que se pone más interés en la inmunoterapia siendo esta un tipo de terapia dirigida a un blanco específico provocando principalmente lisis del tumor evitando la toxicidad de la terapia convencional.

Según la recopilación de datos obtenidos con esta revisión bibliográfica se puede concluir que la inmunoterapia con ayuda de los avances tecnológicos es recomendable para pacientes pediátricos con neoplasias como leucemias y linfomas en recaída, así como en neuroblastoma de alto riesgo y tumores del sistema nervioso central, pero cabe recalcar que aún no se cuenta con estudios y ensayos clínicos

concluidos, sin embargo, se ha observado que en estudios cortos la sobrevida mejora notablemente aplicando este tipo de terapia. Los países que cuenta con más estudios en fase I y II son España y Estados Unidos.

Por otro lado con las terapias dirigidas que incluyen los anticuerpos monoclonales estudiados en esta revisión se observa que estos intervienen con proteínas específicas expresadas en cada tumor ayudando al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas, frenar su crecimiento, interrumpir las señales que ayudan a formar los vasos sanguíneos, transportar sustancias destructoras a las células cancerosas e impedir que el cáncer reciba las hormonas que necesita para crecer volviéndose una tipo de terapia prometedora que junto a otros inhibidores farmacológicos se puede lograr un manejo diferente del cáncer.

En cuanto a los efectos secundarios que se pueden desarrollar con este tipo de terapia dependerán principalmente

del tipo de cáncer que tenga el paciente, la clasificación, localización, además del estado general del paciente con que se inicia la terapia.

Los anticuerpos monoclonales se vienen investigando desde más de dos décadas con estudios experimentales en población adulta teniendo más experiencia con este tipo de tratamiento por el contrario en la población pediátrica se mantiene los ensayos en fase I y II con resultados prometedores, además de nuevos descubrimientos con combinaciones tanto farmacológicas como con toxinas buscando ser más selectivos.

En Ecuador este tipo de terapia si es utilizada principalmente en Linfoma no Hodgkin con marcador CD20 positivo tratados con rituximab que es el anticuerpo monoclonal más estudiado actualmente, se basan principalmente con protocolos internacionales, sin embargo, no se cuenta con literatura publicada o estudios realizados en el país.

RECOMENDACIONES

Se deben realizar más estudios controlados randomizados doble ciego en donde se puede analizar el uso de anticuerpos monoclonales, la terapia convencional o en combinación, así como verificar la información que a futuro se tenga con los resultados y conclusiones de los ensayos que al momento se encuentra en fase II.

Se debe gestionar mayor disponibilidad de este tipo de tratamiento en las unidades de mayor complejidad, además de redactar protocolos internos para la administración de este tipo de tratamiento.

ABREVIATURAS

Ac:	Anticuerpo.	GD2:	Disialogangliósido
ADCC:	Citotoxicidad Celular Anticuerpo-Dependiente	H:	Pesada
BCR:	Complejo Receptor De Células B	IARC:	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
BITE:	Anticuerpo Biespecífico De Células T	Ig:	INMUNOGLOBULINA
CDC:	Citotoxicidad Complemento-Dependiente	L:	Ligera
CDR:	Regiones determinantes de complementariedad	LH:	Linfoma Hodgkin
CH:	Región Variable Cadena Pesada	LLA:	Leucemia Linfoblástica Aguda
CL:	Región Constante Cadena Ligera	LMA:	Leucemia Mieloide Aguda
CTLA-4:	Linfocito T citotóxico asociado al antígeno 4	LNH:	Linfoma No Hodgkin
EMR:	Enfermedad Mínima Residual	mAb:	Anticuerpo Monoclonal
Fab:	Fragmento de unión al antígeno	MMAE:	Monometil auristatin E

PD1: Proteína de muerte celular programada 1

HRS: Células de Hodgkin Reed-Sternberg

SNC: Sistema Nervioso Central

TPH: Trasplante De Progenitor Hematopoyético

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VL: Región variable de la Cadena Ligera

VH: Región Variable Cadena Pesada

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

CORRESPONDENCIA

mayvjat@gmail.com
editor@revistafecim.org

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Prieto C, Cuadrado C, Gónzales I. Cáncer Infantil en Latinoamérica: Un Análisis Comparativo de la Respuesta de los Sistemas de Salud. Medwave [Internet]. 2017 [Consultado 29 Dec 2020]; 19(1):95. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/ResumenesCongreso/sp2018/PoldeSalud/SP95.act>
- Organización Panamericana de la Salud. El cáncer infantil en las Américas. Organ Panam la Salud [Internet]. 2014 [Consultado 29 Dec 2020];2–3. Disponible: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/OPS-Nota-Informativa-Cancer-Infantil-2014.pdf>
- Yélamos C, García G, Fernández B, Pascual C. El cáncer en los niños. Aecc [Internet]. 2011 [Consultado 7 Ene 2021]; 1:1–38. Disponible: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guiareducida.pdf>
- Cáncer en niños y adolescentes - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [Consultado 13 Ene 2021]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/hoja-informativa-ninos-adolescentes#iquestqueacute-tan-comuacuten-es-el-caacutencer-en-los-nintildeos>
- Qué es el cáncer del desarrollo | Hospital Sant Joan de Déu [Internet]. [Consultado 5 Feb 2021]. Disponible: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/oncologia-hematologia-cancer-del-desarrollo>
- Marcelo J, Campoverde R, Silva SA. Una revisión narrativa: Comportamiento epidemiológico. Redalyc [Internet]. 2019 [Consultado 28 Dic 2020]; 38:350–6. Disponible: http://revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_3_2019/19_comportamiento_epidemiologico.pdf
- Pacheco, M, López, L Oncología pediátrica Psicooncología: investigación y clínica biopsicosocial en oncología [Internet]. 2003 [Consultado 11 Ene 2021];1696-7240:107-116 Disponible: https://www.researchgate.net/publication/39288364_Oncologia_pediatria
- OMS | Preguntas frecuentes sobre el cáncer infantil. WHO [Internet]. 2015 [Consultado 16 Dec 2020]; Disponible: http://www.who.int/cancer/media/news/Childhood_cancer_day/es/
- Fernández S, Reques B, Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. Pediatría Integral [Internet]. 2016 [Consultado 14 Jan 2021]; 20(7):465– 474 Disponible: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-09/bases-del-tratamiento-del-cancer-en-pediatria-principios-de-la-terapia-multimodal/>
- Aguilar F, Balcazar R, Incidencia del cáncer, diagnóstico y tratamiento en niños de 1 a 15 años en solca durante los años 1998-2007. Tesis [Internet]. 2010 [Consultado 4 Ago 2021];147.
- Datos sobre el cáncer infantil - St. Jude Children's Research Hospital [Internet]. [Consultado 16 Dec 2020]. Disponible: <https://www.stjude.org/es/cuidado-tratamiento/datos-sobre-el-cancer-infantil.html>
- Organización Mundial de la Salud, El cáncer infantil [Internet]. [Consultado 16 Dec 2020]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- Cánceres infantiles - Instituto Nacional del Cáncer [In-

ternet]. [Consultado 16 Dec 2020]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>

14. Garcia P, Sastre A. Nuevos farmacos en oncología pediátrica. *Revista Española de Clínica e Investigación*. [Internet] 2008 [Consultado 7 Jan 2021]; 64(5):363-372

15. Bermúdez K, Hidalgo G, Mora R, Rodríguez K, Ysmael B, Mora J. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Rev Médica la Univ Costa Rica*. [Internet]. 2019 [Consultado 10 Feb 2021];13(1):11–29. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6950193&info=resumen&idioma=ENG>

16. Piedra A, Ayala V. Anticuerpos: sus propiedades, aplicaciones y perspectivas. *Rev Médicas Uis*. [Internet]. 2007 [Consultado 2 May 2021];20(1) 1-30.

17. González Á. El Ayer Y El Hoy De La Inmunoterapia. [Internet]. 2019 [Consultado 8 Feb 2021]; 1–134 p.

18. Reyes S, González K, Rodríguez C, Navarrete C, Salazar A, Villagra A. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Revista Medica de Chile* [Internet]. 2020 [Consultado 5 Feb 2020]; 148, 970–982. Disponible: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=es&nrm=iso&tlng=e

19. Madero L. Inmunoterapia en Pediatría [Internet]. [Consultado 2 Feb 2021]. Disponible: <https://drluismadero.com/inmunoterapia-en-pediatria/>

20. Inmunoterapia en el cáncer pediátrico - Juntos [Internet]. [Consultado 14 Dec 2020]. Disponible: <https://together.stjude.org/es-us/diagnóstico-tratamiento/tratamiento/inmunoterapia.html>

21. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de vigilancia Tecnológica. [Internet] 2007 [Consultado 11 Ene 2020]; 121.

22. Chuaire L, Cediel J. Paul Ehrlich: de las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb Med* [Internet]. 2008. [Consultado 14 Dec 2020]; 39(Quimioterapia):291–295. Disponible: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28339311>

23. Colunga P, Colunga J, Lozano R, Garza A, Cantu-Rodriguez O. Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda Re171C. [Internet]. 2017 [Consultado 28 May 2021];18(1):16–25.

24. Espinosa M, Góngora K, Alfonso L. Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI Applications of monoclonal antibodies in the 21st century medicine. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet] 2019. [Consultado 5 Feb 2021];44(1029–3027).

25. Fuenmayor J, Hoyos R, Montaña R. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Rev Venez Oncol*. [Internet] 2013 [Consultado 16 Dec 2020];25(4):236–54.

26. Fritz J, Lenardo M. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J Exp Med* [Internet]. 2019 [Consultado 11 Feb 2021];216(6):1244–54. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068379/>

27. Willan H, Carranza S, Alejandro W, Loor S, Marlene J, Saucedo G. Inmunoterapia en hematología : avances y

novedad. *Recimundo*. [Internet]. 2021 [Consultado 5 Feb 2021];(1):99–109.

28. Cruz E, Domínguez L, Arribas C, Rodríguez A. Elementos básicos sobre los anticuerpos monoclonales. *Revista Progaleno*. [Internet]. 2019 [Consultado 28 May 2021];2(1):57-71. Disponible: <http://www.revprogaleno.sld.cu/>

29. García S, García P, Ramos F. Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales *Ars Pharmaceutica*. [Internet]. 2011 [Consultado 28 May 2021]; 52(3): 46-57.

30. Pellicer M, García S, García P, Ramos F, Matoses S. Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm*. [Internet]. 2014 [Consultado 18 Ene 2021]; 55(1):8-22

31. Asociación Española de Pediatría Rituximab [Internet] 2016 [Consultado 20 Jul 2021]. Disponible: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/rituximab>

32. Asociación Española de Pediatría Alemtuzumab [Internet]. 2021 [Consultado 31 May 2021]. Disponible: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/alemtuzumab>

33. Meca J, Fernández M, García E, Moreno S, Otero S, Rus M. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. *Neurologia*. [Internet]. 2020 [Consultado 31 May 2021], Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.003>

34. Shanley C, Fantl D. Brentuximab vedotin. *React Wkly*. [Internet]. 2013 [Consultado 4 Ago 2021];17 (2): 169-175.

35. Brentuximab para pacientes con cáncer infantil - Juntos [Internet]. [Consultado 28 Jul 2021]. Disponible: <https://together.stjude.org/es-us/diagnóstico-tratamiento/lista-de-medicamentos/brentuximab.html>

36. Pellicer M, García S, García P, Ramos F, Sara M. *Ars Pharmaceutica*. [Internet]. 2014 [Consultado 18 Ene 2021];55(1):8–22.

37. Registro de ensayos clínicos [Internet]. [Consultado 28 Jul 2021]. Disponible: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001240-29/ES>

38. Estañ A. Nuevos tratamientos inmunoterapéuticos en la lucha de leucemia linfoblástica aguda infantil [Internet]. 2019 [Consultado 1 Jun 2021]; 39–54. Disponible: <http://193.147.134.18/bitstream/11000/6989/1/ESTAÑ%20ANDREA.pdf>

39. AA. Grado En Farmacia: Nuevos Trat Inmunoter en la lucha leucemia linfoblástica aguda *Infant*. 2019;

40. Sampor D, Baroni L, Chantada G. INMUNOTERAPIA EN NEUROBLASTOMA [Internet]. 276 *Medicina Infantil*. [Consultado 7 Jan 2021]. Disponible: <http://www.medicinainfantil.org.ar>

41. Inmunoterapia en el tratamiento del neuroblastoma en España [Internet]. [Consultado 28 Jul 2021]. Disponible: <https://www.fneuroblastoma.org/inmunoterapia-tratamiento-del-neuroblastoma/>

42. Bevacizumab | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [Consultado 4 Aug 2021]. Disponible: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/bevacizumab>

43. Sánchez T, Codina J, Sábado C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. 2016. REVISTA ESPAÑOLA
44. Da V. Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas. Vol. 17, PEDIATRIA HEMATOLOGÍA. 2013.
45. Walter J. Linfoma no Hodgkin Un mensaje de John Walter. Soc Lucha contra la Leucemia y el Linfoma [Internet]. 2015; 56. Disponible: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_nhl.pdf
46. De Medicina A, Iglesias A, Gomez K, Suazo T, Alcantara S. Linfoma no Hodgkin en Pediatría y su Debut Como Emergencia Oncologica: A Proposito de un Caso. [Internet] 2016 [Consultado 31 May 2021];12(2):12. Disponible: www.archivosdemedicina.com
47. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integr. [Internet] 2016 [Consultado 31 May 2021];20(6):380–9.
48. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)–Versión para pacientes - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [Consultado 22 Jun 2021]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>
49. El blinatumomab es eficaz para niños con leucemia en recaída - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [Consultado 28 Jul 2021]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2021/blinatumomab-leucemia-celulas-b-recaida-ninos-adultos-jovenes>
50. Tratamiento del neuroblastoma (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [Consultado 4 Aug 2021]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq>

A large, semi-transparent watermark of the fecim logo is centered on the page. It consists of a stylized DNA double helix above the word "fecim" in a large, lowercase, sans-serif font.