



SURGIMIENTO Y APLICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Autores: Claudia Betzabeth, López Reyes¹, Alennis Yuliana, Aguilar Cambara²

¹ Estudiante de segundo año de Medicina, ² Estudiante de segundo año de Medicina
Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de
Granma. Granma, Cuba

betza.lopez032@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La producción de anticuerpos monoclonales fue creada en 1975 por Georges Köhler y César Milstein. **Objetivo:** Se realizó una revisión bibliográfica en el período de febrero del 2023 con el objetivo de describir la obtención y el uso de los anticuerpos monoclonales. **Material y Método:** Se accedió a la biblioteca virtual de salud de Infomed y bases de datos principales como: SciELO, MEDLINE, para la obtención de 15 referentes de los últimos 5 años. Se emplearon los métodos teóricos: histórico-lógico, análisis-síntesis e inducción-deducción. Se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: producción de los anticuerpos, su clasificación, mecanismos de acción y aplicaciones generales. **Conclusiones:** Más allá del impacto en el diagnóstico de laboratorio, los anticuerpos monoclonales son una herramienta terapéutica poderosísima. Su alta especificidad permite el abordaje de dianas muy precisas que pueden determinar cambios celulares muy variados facilitando distintos tipos de respuestas efectoras.

Palabras clave: anticuerpo monoclonales; antígeno; inmunoglobulina

INTRODUCCIÓN

La producción de anticuerpos monoclonales creada en 1975 por Georges Köhler y César Milstein, consistía en la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, resultado de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos. (¹)



Estos anticuerpos fueron empleados por primera vez en la terapéutica en 1982 para el tratamiento de un linfoma pero no es hasta 1986 cuando se aprobó por la FDA (Food and Drug Administration) el 1er anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de rechazo de trasplante de riñón. ^(2,3)

Durante mucho tiempo algunos países han realizado investigaciones donde incluyen a los anticuerpos monoclonales para el tratamiento eficaz de determinadas enfermedades, nuestro país no se ha quedado atrás en esta labor, ejemplo de esto es la vacuna terapéutica producida por el Centro de Inmunología Molecular denominada Cimavax, la cual logra desacelerar el desarrollo de algunos tipos de cáncer. Cabe destacar la colaboración de la empresa alemana Oncoscience con Cuba patrocinando estudios clínicos con anticuerpos monoclonales cubanos obteniendo resultados positivos.

Recientemente fuimos atacados por la COVID-19 por lo que los científicos se vieron obligados a realizar vacunas para hacer frente a esta enfermedad. El Nimotuzumab utilizado en los pacientes afectados por la misma. Demostró una mejoría en la función ventilatoria y una disminución en los marcadores de inflamación. También evidenció una mejoría de las lesiones fibróticas y una alta tasa de rehabilitación en pacientes graves. El Centro de Inmunología Molecular (CIM) en su cuenta oficial en Twitter publicó que el Premio Especial del Citma se lo acreditó el título Reposicionamiento del anticuerpo monoclonal humanizado cubano Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con Covid-19. ⁽⁴⁾

El descubrimiento de los anticuerpos tiene una larga historia que en el día de hoy se desconoce a pesar de las investigaciones realizadas en las últimas décadas y de los avances científicos que han obtenido resultados significativos; todavía son insuficientes los escritos o artículos que demuestren tales avances, resultando limitados en idioma español. Por lo planteado anteriormente se hace necesario continuar investigando sobre los anticuerpos monoclonales para beneficiar a los estudiantes de pregrado cuyo dominio de la materia es aún incipiente.

OBJETIVO: Describir la obtención y el uso de los anticuerpos monoclonales.



DESARROLLO:

Antes de comenzar el estudio profundo de estos anticuerpos monoclonales se hace necesario primero conocer que es un anticuerpo y un antígeno. ⁽¹⁾

Anticuerpo: proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo, los linfocitos B cuando detectan sustancias dañinas (bacterias o virus) llamadas antígenos. ⁽¹⁾

La estructura de un anticuerpo consiste en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, y en su extremo existe una región hipervariable. La región hipervariable es la que cambia de un anticuerpo a otro, y permite tener una gran diversidad de anticuerpos que podrán responder a la enorme variedad de antígenos. También cuenta con una región constante donde se encuentran las estructuras que determinan el resto de las funciones biológicas. ⁽¹⁾

Existen 5 clases de anticuerpos: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD.

Antígeno: es cualquier sustancia o agente que el organismo reconoce como no propio. ⁽¹⁾

Anticuerpos monoclonales: anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). ⁽¹⁾

¿Cómo se produce?

Para su producción primero se extraen células B del bazo de un animal que ha sido expuesto al antígeno, las cuales aportan la memoria inmune y la capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno específico. Estas células B se fusionan en presencia de PEG (polietilenglicol) con células tumorales de mieloma múltiple (un tipo de cáncer) no secretora de anticuerpos, deficiente en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT) aportando su capacidad de división ilimitada, las mismas crecen indefinidamente en un cultivo celular, lo que hace a las membranas celulares más permeables. Estas células fusionadas híbridas, llamadas hibridomas, pueden multiplicarse rápidamente y producen gran cantidad



de anticuerpos. Las células se diluyen y se cultivan el número de veces que sea necesario para obtener un número diferente de determinadas colonias, las cuales producen sólo un tipo de anticuerpo. Los anticuerpos de las colonias son estudiados para conocer su capacidad de unirse a un antígeno.^(1,2)

Estos tipos de anticuerpo pueden producirse en cultivos celulares o en animales. Las células de un hibridoma al inyectarse en cultivos de tejidos como el peritoneo (cavidad peritoneal), produce tumores que sintetizan un fluido rico en anticuerpos, llamado líquido ascítico.⁽²⁾

Para la producción de los anticuerpos monoclonales se requiere de material y equipos para este tipo de procedimiento, gracias al avance de la tecnología este proceso se ha facilitado, ejemplo de ello es la denominada tecnología recombinante.

Clasificación: Los primeros anticuerpos monoclonales fueron los murinos, obtenidos de ratones o conejos sin embargo presentaban problemas por su origen animal, su vida media en sangre era corta, el reclutamiento de células efectoras era ineficiente y su eficacia se perdía por lo que se sintetizaron otros como los quiméricos, humanizados y humanos, según el tipo de cadenas de las que está compuesta la estructura del anticuerpo.⁽⁵⁾

Los murinos obtenidos de una línea celular de mieloma murino fusionada con células inmunizadas.

Los quiméricos se forman al sustituir algunas de las regiones de los anticuerpos por cadenas humanas, el sitio de reconocimiento del antígeno no es humano.

En los humanizados solo es murino una pequeña parte de la cadena hipervariable.

La utilización de animales transgénicos, que al portar genes humanos pueden producir anticuerpos humanos específicos para un antígeno y así lograr los clones obteniendo los llamados anticuerpos monoclonales humanos.



Otros investigadores han considerado otro tipo de clasificación según la función de unión de las inmunoglobulinas a otras sustancias:(²)

Conjugados: están unidas a moléculas como fármacos, toxinas o sustancias radiactivas liberando toxinas y sustancias citotóxicas cerca de un tejido determinado o célula diana.

No conjugados: se unen a antígenos específicos de la célula diana atrayendo células efectoras del sistema inmune.

Según los autores Patricia Langiah y Pablo Sotelo los AcMo murinos se utilizaron en terapia humana, sin embargo, demostraron baja eficacia en terapias que requieren tratamientos prolongados y con múltiples dosis en individuos inmunocompetentes. Esto deriva principalmente de la reacción inmune contra las secuencias murinas del anticuerpo o respuesta HAMA (human anti-mouse antibody); la cual provoca una rápida eliminación del AcMo de la circulación sanguínea, además de incrementar la posibilidad de sufrir una anafilaxia.(⁷)

Al respecto Manuel Jiménez plantea que los anticuerpos monoclonales humanos son teóricamente superiores a los de origen murino.(⁸) Se coincide con lo planteado por los autores anteriormente considerándose a los AcMo humanos más eficientes por su habilidad de interactuar en forma más apropiada con el complemento y las células efectoras humanas.

Mecanismos de acción (⁶)

Bloqueo de una respuesta, previniendo el acceso de mediadores solubles (citoquinas), por unión al mediador o a su receptor.

Marcación de células tumorales por unión a antígenos específicos, permitiendo la opsonización y posterior destrucción de la célula, por lisis mediada por el mAb y dependiente del sistema del complemento.

Desencadenamiento de señales intracelulares, inductoras de apoptosis a través de anticuerpos antiidiotipo.



Transporte de sustancias radiactivas o citostáticas.

Potenciación de la respuesta inmune de células T, dirigida contra antígenos tumorales desconocidos.

Aplicaciones generales

Los anticuerpos monoclonales tienen una propiedad de gran afinidad y especificidad, por lo que son utilizados en investigaciones biomédicas y clínicas para:⁽¹⁾

Detectar y cuantificar niveles de expresión de genes.

Determinar la localización de la expresión de genes a nivel celular, subcelular y en los tejidos.

Identificar las interacciones moleculares con los productos de genes, por ejemplo, la inmuno-precipitación.

Identificación de marcadores fenotípicos únicos de un tipo celular particular; ésta es la base de la moderna clasificación de linfocitos y fagocitos mononucleares.

Inmunodiagnóstico: en el diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas al permitir la detección de antígenos y anticuerpos específicos en la circulación o tejidos usando anticuerpos monoclonales en inmunoensayos, y como marcadores específicos para el diagnóstico por imágenes.

Diagnóstico y tratamiento de tumores específicos: los anticuerpos monoclonales se usan en la detección de tumores mediante técnicas inmunológicas de diagnóstico y para la inmunoterapia de tumores in vivo.

Análisis funcionales de moléculas de la superficie celular o de proteínas secretoras.

En la investigación inmunológica, los anticuerpos monoclonales que se unen a las moléculas de la superficie celular que puedan estimular o inhibir funciones celulares particulares, son una herramienta invaluable para definir la función de moléculas, incluidos los receptores para antígenos.



En el estudio de los procesos de interacción hospedero- agente infeccioso, las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales son prácticamente ilimitadas no sólo en los estudios funcionales sino, también, en la selección de posibles blancos terapéuticos y de candidatos para vacunas o el desarrollo de anticuerpos anti-anticuerpos (antiidiotipos) como vacunas.

Debido a la amplia aplicación de los anticuerpos monoclonales son utilizados como tratamiento para la mejoría de diferentes patologías como la artritis reumatoidea, el asma y el cáncer. En la artritis reumatoidea el anticuerpo monoclonal inhibe el factor de necrosis tumoral (TNF- α) citocina responsable de la inflamación ejemplo de estos fármacos son: Humira (Adalimumab), Enbrel (Etanercept), estos dos se administran por vía subcutánea y el Mabthera (Rituximab).

Algunos de los fármacos empleados en el asma son: Xolair (Omalizumab) para asma alérgica moderada - grave no controlada y el Nucala (Mepolizumab) en asma eosinofílica grave. Como se había hablado anteriormente estos anticuerpos tiene gran eficacia en el tratamiento a pacientes con cáncer, la combinación con radioterapia y quimioterapia aumenta su efecto al dirigirse a las células tumorales, algunos de los fármacos empleados son: Avastin (Bevacizumab) para cáncer de mamá, de riñón, de pulmón, de ovario, carcinoma de cervix, el Erbitux (Cetuximab) para cáncer colorrectal, Herceptin (Trastuzumab) en cáncer gástrico, Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan) para linfoma no Hodgkin y Mylotarg (Gentuzumab +_ Ozogamizina) en leucemia mieloide aguda.⁽²⁾

Según lo planteado en el artículo " Terapias dirigidas contra el cáncer " sin dudas, una de las áreas donde los anticuerpos monoclonales más han contribuido a cambiar la atención es en la oncología. (9) El colectivo de autores coincide con lo planteado en este artículo por la capacidad de los anticuerpos de unirse a los antígenos en las células cancerosas.

Hoy en día se están trazando otras estrategias para la obtención de anticuerpos monoclonales esto se refleja en el uso de plantas transgénicas como el Lemma minor, el Arabidosis thaliana contra la hepatitis A y la Nicotiana tabacum en el cual



se obtiene un anticuerpo quimérico de IgG/IgA para antígenos superficiales de *Streptococcus mutans*, pero a pesar de estos avances la mayoría se encuentra en fase de desarrollo.⁽²⁾

Otra aplicación de los anticuerpos monoclonales es en la sepsis por bacterias gramnegativas donde a pesar de los avances en el diagnóstico y la intervención temprana con antibióticos, es alta la morbilidad y mortalidad. Los mediadores responsables de la patogénesis de la sepsis son componentes derivados de las propias bacterias (endotoxinas) y de las células de la respuesta inmune del hospedero (factor de necrosis tumoral y algunas interleuquinas).

Desde la década de los 80 se han probados diferentes tratamientos para este tipo de sepsis incluyendo la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales tanto de origen murino como humano. citando como ejemplo el anticuerpo murino E5 (XOMA-E5, PXMMEN-0 E5, E5), es una molécula cuyo peso molecular es de 970 kD, pertenece a la clase IgM y reconoce al lípido A del lipopolisacárido de la pared celular presente en los bacilos gramnegativos clínicamente importantes. Es similar a la IgM del suero, compuesta por 5 subunidades monoméricas unidas por enlaces disulfuro entre residuos de cisteína. Este anticuerpo fue desarrollado por inmunización de ratones Balb/c con la cepa mutante J5 de *E. coli* 0111B4, este mutante es idéntico al usado en la producción de antisueros humanos. La vida media del E5 en la circulación es de 18 a 20 h, según estudios realizados en pacientes sépticos y confirmado de forma consecuente en voluntarios saludables.⁽¹⁰⁾

En estudios recientes se demostró la eficacia de este anticuerpo, cuyos ensayos clínicos incluyeron pacientes infectados por bacterias gramnegativas. La E5 provocó una gran mejoría en el fallo de órganos de los pacientes tratados, además ayudó significativamente a disminuir el síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y el fallo de órganos del sistema nervioso central.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica, que implica la producción de ciertos anticuerpos en todo el cuerpo y la consecuente



inflamación de tejidos conjuntivos, así como afecciones cutáneas, hematológicas y cardiovasculares, entre otras. Uno de los anticuerpos monoclonales que han ayudado a la mejoría de esta patología es el belimumab, el cual a disminuido los riesgos de brotes y han mejorado la actividad serológica de los pacientes. ⁽¹¹⁾

El Belimumab (Benlysta®) aprobado en marzo del 2011 por la FDA para adultos, es una IgG monoclonal humana que se une al estimulador de linfocitos B. También es conocido como factor activador de células B. Esta unión evita que el BAFF actúe sobre las células B. El Bly S es una citoquina de la familia del TNF, importante para la diferenciación y la supervivencia de los linfocitos B. En esta patología, este factor está sobreexpresado, por lo que promueve la supervivencia de dichos linfocitos, incluidos los autorreactivos. Asimismo, la alta concentración de BLYS en la circulación se correlaciona con una mayor actividad de la enfermedad y una elevada concentración de anticuerpos contra ADN de doble cadena. No es hasta abril del 2019 que se autorizó este tratamiento en niños. ⁽¹¹⁾

Los ensayos clínicos BLISS-52 y BLISS-76 demostraron la eficacia de este medicamento para reducir la actividad de la enfermedad y para prevenir brotes, especialmente en sus manifestaciones mucocutáneas y musculoesqueléticas, así como en un subconjunto de pacientes con autoanticuerpos positivos que tenían una concentración baja de la proteína del sistema de complemento C3.⁽¹¹⁾

Luego de varios ensayos clínicos en varios países tanto de América del Sur, América del Norte y en Europa se logró demostrar la reducción en el riesgo de brotes, la consecuente disminución del daño a largo plazo, y con ello el descenso de la morbilidad y la mortalidad, y una mejor calidad de vida; así como la durabilidad del efecto del fármaco hasta por 76 semanas.

El tratamiento con inmunosupresores no específicos en enfermedades glomerulares autoinmunes se asocian a una tasa de no respondedores y con mucha toxicidad dificultando su efecto antiproteinúrico. ⁽¹²⁾ Gracias a los anticuerpos monoclonales cuyo objetivo es seleccionar poblaciones celulares o mediadores directamente implicados en la patofisiología de las enfermedades



glomerulares. El rituximab es el fármaco creado por estos anticuerpos utilizado en los pacientes que padecen esta enfermedad.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B que reduce de manera eficaz y segura la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico secundario a nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos o glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Su capacidad para reducir la formación de anticuerpos ha sido empleada también en las vasculitis ANCA positivas, nefropatía lúpica y crioglobulinemia mixta.

Los autores Joaquín Manríque y Pablo Cravedi en su artículo " Papel de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de las enfermedades glomerulares autoinmune" plantearon: con base en estos prometedores resultados, los anticuerpos monoclonales se han convertido en estrategias muy útiles en el tratamiento de pacientes con enfermedades glomerulares. Incluso, basado en su mecanismo de acción, estos y otros monoclonales han contribuido a mejorar el conocimiento de la patofisiología de la enfermedad glomerular. Sin embargo, su todavía elevado coste representa un hándicap en la generalización de su uso en todos aquellos pacientes que potencialmente podrían beneficiarse. Se concuerda con lo planteado anteriormente por los autores ya que el rituximab a demostrado ser un tratamiento efectivo que ha logrado una mejoría en estos pacientes pero al cual no todos pueden acceder debido a su costo y algunas limitaciones en muchos países que no tienen los recursos para su fabricación u obtención.

Un ejemplo más de la utilización de estos anticuerpos es en los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-Rh(D). Estos AcM han dado lugar a una vía alternativa de producción de reactivos hemoclasificadores no dependientes de la inmunización deliberada de humanos basada en la tecnología de hibridomas. Los AcM contra el antígeno D son imposibles de obtener en roedores por la poca inmunogenicidad de este antígeno en dichas especies, pero los linfocitos B de los humanos sensibilizados con hematíes Rh(D) positivos pueden producir anticuerpos anti-Rh(D)



en cultivo de tejidos después de la infección y la transformación de las células con el virus de Epstein Barr (VEB).

No obstante, la complejidad de esta obtención viene dada por la existencia de individuos con hematíes con fenotipos D débiles (DU) que tienen una expresión cualitativamente menor del antígeno y los D parciales (variantes de D) (categorías) donde el antígeno se puede presentar incompleto, ya que carecen de uno o más epítopes del mosaico D "normal", que posee más de 30. Para lograr una especificidad adecuada de un reactivo basado en AcM, este debe reconocer varios epítopes de los más comunes, y usualmente se prefiere una mezcla de anticuerpos clase IgG e IgM. Gracias a la nueva generación de reactivos anti-Rh(D) basados en AcM se ha incrementado la proporción de individuos previamente reconocidos como DU, que ahora son agrupados por pruebas directas de hemaglutinación como Rh(D) francamente positivos. ⁽¹³⁾

Estudios recientes describen un método práctico para obtener heterohíbridos productores de anticuerpos contra antígenos del sistema Rh, fusionando células linfoides de una mujer previamente sensibilizada después del parto y células de heteromioma. ⁽¹⁴⁾

Demostrándose que estos anticuerpos pueden ser potencialmente utilizables para otros desarrollos tecnológicos con el fin de producir recombinantes de utilidad múltiple, o para conjugarlos y utilizarlos en ensayos para la detección de hemorragia materno fetal.

El potencial terapéutico de los anticuerpos monoclonales se ha evidenciado en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral. Estos fármacos biológicos son una opción terapéutica para pacientes con riesgo de sufrir una infección grave por coronavirus.

El tratamiento de la covid-19 con anticuerpos monoclonales se basa en la inyección de moléculas de este tipo con capacidad para reconocer de manera específica a la proteína S del SARS-CoV-2 (la 'llave' que permite al virus entrar en



las células para infectarlas) y unirse a ella con una alta afinidad. Es decir, quedarán bien enganchados.⁽¹⁵⁾

Los anticuerpos monoclonales actúan a dos niveles. Por un lado, permiten reconocer las partículas virales y a las células infectadas para que sean atacadas por células del sistema inmunitario. Por otro, pueden bloquear físicamente la interacción entre el virus y la célula e impedir la entrada del primero. Además, los anticuerpos monoclonales son capaces de responder directamente contra el virus, marcarlo e informar al sistema inmunitario de su presencia para que células como los macrófagos o las natural killer (un tipo de célula inmunitaria que elimina células infectadas) entren en acción.⁽¹⁵⁾

El fármaco tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, aprobado por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide. Este anticuerpo se une específicamente a los receptores de interleucina-6 (IL-6R) bloqueando así la señalización de IL-6 y su respuesta inflamatoria. En febrero de 2020, se usó TCZ (400 mg por vía intravenosa) para el tratamiento de 20 pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave, lo que significó una mejoría clínica efectiva de 19 pacientes del grupo mencionado.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales han producido desde su descubrimiento una revolución de gran calado en el diagnóstico y el tratamiento de numerosas enfermedades. La tecnología actual de fabricación de estos anticuerpos permite nuevos diseños que pueden ampliar sus posibles aplicaciones en medicina.

Más allá del impacto en el diagnóstico de laboratorio, los anticuerpos monoclonales son una herramienta terapéutica poderosísima. Su alta especificidad permite el abordaje de dianas muy precisas que pueden determinar cambios celulares muy variados; además, dependiendo de la región Fc pueden diseñarse para facilitar distintos tipos de respuestas efectoras. El empleo de anticuerpos humanizados y humanos ha mejorado notablemente su tolerancia clínica. La manipulación de los



anticuerpos mediante la unión a otras moléculas o el diseño de nuevos fragmentos de anticuerpos abren un gran abanico de posibles aplicaciones en medicina.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Machado P. Téllez A. Castaño C. Anticuerpos monoclonales desarrollo físico y perspectiva terapéutica. Universidad de Sucre. Grupo de Inmunología Molecular. Centro de investigaciones biomédicas.[Internet]. 2020. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000300006.
2. Expósito Siverio JM. Bernal Loncha A. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Universidad de La Laguna. Facultad de ciencias de la salud. Sección farmacia. Dpto. bioquímica. Microbiología. Biología celular y genética.[Internet].2018. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/915/12352/1/Anticuerpos+monoclonales+terapeuticos.pdf>.
3. Anada MB. Sabalette KB. Terapias biológicas del cáncer. Rev Salud pública 21/4.[Internet]2023. Disponible en: <http://dos.org/10.15446/rsap.V21n4.73686>.
4. CIM. Premian en Cuba a efectivo anticuerpo monoclonal humanizado Nimotuzum. Prensa Latina. [1/11/2021].[23/2/2023]. Disponible en: <http://www.prensalatina.cu>.
5. Fuji F. 16 Anticuerpos Monoclonales y sus aplicaciones. Fujifilm Wako Chemicals USA Corp.[Internet].2019. Disponible en: <http://www.wakolatinamerica.com>.
6. Aguillón G Juan C, Contreras L Juan, Dotte G Andrés, Cruzat C Andrea, Catalán M Diego, Salazar A Lorena et al . Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. Rev. méd. Chile [Internet]. 2003 Dic



[citado 2023 Jun 02] ; 131(12): 1445-1453. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001200013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003001200013>.

7. Langjahr Patricia, Sotelo Pablo. Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 June 01] ; 14(2): 110-121. Available from:
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282016000200015&lng=en. [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(02\)110-121](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)110-121).

8 Anticuerpo monoclonales de origen humano. Rev. Cost. de Ciencias Médicas.junio 1996; vol17/No2 pag61. Disponible en:
<https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v17n2.art5.pdf>.

9 Terapias dirigidas contra el cáncer. National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/dirigida/hoja-informativa-terapia-dirigida>. Published May 14, 2018. Accessed December 19, 2018.

10 Otero Anselmo J., Linares Maritza. Los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la sepsis provocada por microorganismos gramnegativos. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 1998 Abr [citado 2023 Jun 02] ; 50(1): 31-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601998000100007&lng=es.

11 Chavarría-Tapia, Alex, Fernández-Corella, Ariana, Marenco-Acosta, Henry, Shen Zhou, Yorleny, Ugalde-Zumbado, Malcolm, & Mora-Román, Juan José. (2021). Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Revista Tecnología en Marcha, 34(1), 25-39.
<https://dx.doi.org/10.18845/tm.v34i1.4654>



12 Manrique Joaquín, Cravedi Paolo. Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2019 [citado 2023 Jun 02] ; 34(3): 388-397. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952014000300016&lng=es.
<https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12506>.

13 Rivero Jiménez René A. Anticuerpos monoclonales anti-Rh(D): antecedentes y estado actual. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2018 Abr [citado 2023 Jun 01] ; 16(1): 30-37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000100003&lng=es.

14 León Graciela, Cruz Carlos, Rojas Lola. Producción de anticuerpo Monoclonal (Acmo) con Especificidad Anti B, para ser utilizado como reactivo de Hemoclasificación. *Invest. clín* [Internet]. 2019 Jun [citado 2023 Jun 01] ; 45(2): 145-157. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332004000200006&lng=es.

15 Moneriz Carlos, Castro-Salguedo Cristian. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2020 Jun [citado 2023 Jun 03] ; 37(3): 205-215. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300205&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300205>.