



Dr. Sigifredo Pedraza Sánchez
Unidad de Bioquímica "Guillermo
Soberón Acevedo"
sigifredo.pedrazas@incmnsz.mx

La Inmunoglobulina humana polivalente: una ayuda en la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas, son proteínas producidas por los linfocitos B que sirve para la defensa del cuerpo, ayudan a controlar y eliminar infecciones de microbios como bacterias, hongos o virus, que potencialmente nos pueden enfermar. Existen 5 tipos diferentes de inmunoglobulinas que producimos los humanos (IgG, IgM, IgA, IgE e IgD), siendo la IgG la más abundante en la sangre. La inmensa variedad de anticuerpos que producimos durante toda nuestra vida, prácticamente desde el nacimiento hasta la vejez, constituye un diverso y eficiente arsenal para combatir a muchos microbios diferentes. Los millones de linfocitos B que tenemos en nuestro cuerpo pueden producir hasta alrededor de 10^{13} anticuerpos diferentes (¡este es un número inmenso, 1 con 13 ceros!) y cada anticuerpo reconoce un epítipo o una pequeña parte de una molécula de un microbio. Por lo tanto, cada persona produce durante su vida millones de anticuerpos distintos en contra de los microbios a los que nos enfrentamos a diario.

La Inmunoglobulina humana polivalente o IGh (conocida en la literatura científica como IgIV, debido a su forma de aplicación i.v. o intravenosa) es un producto biológico que se obtiene de una mezcla de anticuerpos del suero (a su vez obtenido de la sangre) de miles de personas, donadoras sanas. Por ello, la IGh contiene anticuerpos que reconocen y neutralizan a miles de microbios distintos. Los anticuerpos de la IGh son principalmente del tipo IgG, y para su fabricación, los donadores de sangre se seleccionan cuidadosamente con cuestionarios médicos y pruebas de laboratorio, reduciendo así, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. De este modo, la IGh es un producto biológico farmacéutico seguro, estéril, adecuado para uso médico y cuya venta requiere receta médica.

Existen, dos principales usos médicos para la IGh, uno para proveer de anticuerpos a pacientes -niños y adultos- que tienen un tipo de anomalía genética (Inmunodeficiencia primaria o IDP), cuyo sistema inmune no produce anticuerpos; con ello, se previenen infecciones o también como ayuda en su tratamiento. El segundo uso es para algunas enfermedades autoinmunes (donde nuestro sistema de defensa o inmune ataca a nuestro propio organismo) como el lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y púrpura trombocitopénica idiopática, y por lo general se usa en concentraciones o cantidades más altas, con el fin de neutralizar a los anticuerpos dañinos y bloquear ciertas funciones de las células del sistema inmune alterado, para evitar la progresión de la enfermedad autoinmune.

Por otro lado, uno de los grandes problemas actuales es la resistencia antimicrobiana (RAM) donde los diferentes microbios como bacterias u hongos adquieren resistencia a los antibióticos o fármacos antimicrobianos que existen. Esto constituye un serio problema mundial, pues cada vez surgen más y más cepas de microbios con RAM, y hay muchas infecciones severas o mortales, que no pueden ser curadas con los fármacos disponibles y son la causa de millones de muertes a nivel mundial (ver "El FARO AQINCMNSZ" ejemplar de marzo). Por ello, se requieren de nuevos fármacos o nuevas estrategias para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas.

Un ejemplo de esta problemática es *Candida auris*, el cual es un hongo multiresistente (presenta RAM a diversos antimicóticos), que causa infecciones graves invasivas y representa una amenaza de salud mundial. Por su parte, *Candida albicans* es un hongo que forma parte de la flora normal de la boca en la mayoría de las personas, pero puede causar infecciones serias, molestas, e incluso severas, cuando bajan las defensas por algún tratamiento médico (v.g. quimioterapia o radioterapia contra cáncer o por el uso de antibióticos). Debido a esto, y con la idea de que la IGh contiene miles de anticuerpos que reconocen a un sinnúmero de microbios, probamos en el laboratorio su uso para opsonizar a *Candida albicans* (opsonizar es "condimentar" a un microbio y hacerlo más apetecible para que las células del sistema inmune conocidas como fagocitos se la "coman"), y demostramos que así las células fagocíticas de la sangre eliminan más eficientemente a este microorganismo. Por ello, la IGh, se ha utilizado en forma de enjuague en personas

con IDP y Candidiasis oral y resistente a fungicidas (*Voriconazol*, un fármaco contra hongos) disminuyendo entre un 70% a 95% al hongo, complementando su eliminación con otros fármacos antifúngicos¹. Este hallazgo fue merecedor de un premio de la UNAM² y actualmente está en trámite de patente.

Uno de los puntos más importantes del tratamiento de la Candidiasis oral con enjuagues con IGh es que, no es invasivo y su mecanismo de acción es potenciar los mecanismos normales antimicrobianos del sistema inmune, además, como no es un tratamiento farmacológico, evita la RAM. Por otro lado, debido a que contiene una gran diversidad de anticuerpos contra muchos microbios distintos, tiene un alto potencial como tratamiento complementario o auxiliar, en diferentes infecciones. Si bien la IGh es un producto biológico caro, su uso y aplicación de manera local, como en el caso de los enjuagues bucales, reduciría sus costos, debido a que la concentración necesaria sería mucho menor a la usada de forma intravenosa³. El gran reto es identificar aquellas infecciones donde la IGh funcione adecuadamente y encontrar la forma de aplicarla en el sitio de la infección, con ello, se tendría una mayor probabilidad de éxito en los tratamientos.

"La IGh contiene anticuerpos que pueden reconocer y neutralizar a miles de microbios, por lo que tiene un alto potencial como tratamiento complementario o auxiliar en diferentes infecciones y evita la resistencia antimicrobiana"

Referencias.

1. Pedraza-Sánchez S, et al. Oral Administration of Human Polyvalent IgG by Mouthwash as an Adjunctive Treatment of Chronic Oral Candidiasis. *Front Immunol.* 2018, 9:2956. doi: 10.3389/fimmu.2018.02956. eCollection 2018. PMID: 30627128
2. Valencia de la Cueva. Dr. Sigifredo Pedraza, 2do lugar del Premio Nacional en Investigación Clínica en Resistencia Antimicrobiana. *La Camiseta INCMNSZ.* 2021,657:5 <https://www.incmnsz.mx/2021/camiseta/CamisetaDigital657.pdf>
3. Pedraza-Sánchez S, et al. Polyvalent human immunoglobulin for infectious diseases: Potential to circumvent antimicrobial resistance. *Front Immunol.* 2023, 13:98731. doi: 10.3389/fimmu.2022.987231. eCollection 2022.