

Faboterapia ¿Será ésta el fin de la seroterapia?

(Fabotherapy. Does it means the end of the serotherapy?)

Leopoldo Vega Franco

Un editorial no tiene una estructura definida, pero es costumbre que en él se exponga un tema que se analiza y se expresen argumentos para elaborar una conclusión razonada; es por eso que me ha parecido pertinente relatar los hechos de mayor relevancia en el desarrollo de los sueros heterólogos para culminar en la faboterapia que es ahora empleada en personas intoxicadas por venenos de animales: como si fuese un paradigma en la construcción del conocimiento para evitar la muerte de niños y adultos.

Empezaré por mencionar la observación hecha por Emil von Behring de cobayos que sobrevivían después de ser inoculados con bacilos diftéricos: resistían a la exposición de inóculos aún mayores; un año después Emil Roux y Alexandre Yersing descubrían que el mecanismo de patogenicidad del *C. ditterie* se debía a una exotoxina. Con estos antecedentes y la colaboración de Shibasaburu Kitasato, Behring probó que la administración del suero de cobayos inmunes a la exotoxina sobrevivían a la administración de una dosis letal de esta toxina. En base a estos antecedentes, en 1891 Behring inmunizó un caballo con dosis crecientes de exotoxina diftérica para después sangrarlo y obtener el suero que aplicó con éxito por primera vez a un niño enfermo de difteria.¹

Esta primigenia experiencia inauguraba la historia de la seroterapia y la inmunología; por esa contribución se le dio a Behring el primero de los Premios Nobel en Medicina y Fisiología.¹ La entrega de esta presea fue precedida de las siguientes palabras: *"por su trabajo acerca de la seroterapia, especialmente por su empleo contra la difteria, que ha abierto un nuevo sendero en el dominio de las ciencias médicas y ha puesto en manos de los médicos un arma poderosa en contra de la enfermedad y la muerte..."*² Estas breves líneas vislumbraban ya los beneficios que ahora, a poco más de un siglo de historia, podemos constatar, tanto en lo que atañe al tratamiento de personas afectadas por enfermedades infecciosas como de aquéllas atendidas por accidentes con animales venenosos.

Ahora parece natural que en la medida en que creció el interés por administrar el suero hiperinmune en enfer-

mos con difteria, empezaran a reportarse efectos indeseables. Tan sólo después de otorgarle el Premio Nobel, en 1905, Clement von Pirquet y Bela Shick describieron que el suero antidiftérico daba lugar a un síndrome caracterizado por fiebre, exantema y artralgias, conocido ahora como enfermedad del "suero"; estos autores señalaron también que si un paciente era tratado con suero equino en una ocasión, en una circunstancia semejante podría manifestar una reacción de hipersensibilidad por los anticuerpos desarrollados por su organismo para otras proteínas en el suero "crudo".³ Casi simultáneamente a estos hallazgos (con el mismo procedimiento para desarrollar suero hiperinmune) otros investigadores iniciaron estudios para neutralizar venenos de ofidios y alacranes, por lo que haré especial mención de las experiencias en México en el desarrollo de sueros contra el veneno de alacranes.

Las experiencias en la producción de sueros hiperinmunes para venenos de ofidios, en el **Instituto (Seroterápico) Butantan** de São Paulo, Brasil, motivó a Carlos de la Peña e Isauro Venzor, en la Ciudad de Durango (México) a iniciar en 1926 estudios para elaborar un suero hiperinmune contra el piquete del alacrán (*Centruroides suffusus suffusus*); con este fin sometieron a un caballo a la administración de veneno a dosis creciente (en lapsos de tres a cinco días) por poco más de tres meses: empezaron con el veneno contenido en 0.6 de telsón (glándula) hasta llegar a administrar el de 350 telsones; después sangraron el caballo y obtuvieron el suero, constatando su potencia neutralizante por titulación para usarlo en personas picadas por alacrán.⁴ Después de dar a conocer sus experiencias a las autoridades de salud de México le cedieron el procedimiento que siguieron, para elaboración en el laboratorio de productos biológicos, con objeto de producir un suero polivalente (con antivenenos para las especies más peligrosas) que pudiera estar disponible en los servicios de salud: lo que fue factible a partir de 1930.

Así, el suero aplicado con éxito por vez primera por Behring a un niño con difteria, fue el prototipo de la primera generación de sueros hiperinmunes usados en pro-

blemas infectológicos, que se hizo después extensivo para venenos de plantas, animales e insectos. Estos sueros fueron usados extensivamente hasta los años cincuenta. Una vez reconocido el papel de las inmunoglobulinas, se empezó a usar gammaglobulina hiperinmune y años después, para evitar los efectos indeseables de las proteínas del suero, se empezó a purificar. Aunque tal medida era deseable, en algunos casos ocurrían efectos indeseables; fue por eso que se desarrolló la segunda generación de sueros: con globulinas obtenidas del suero de equinos inmunizados. De esta manera se redujeron significativamente los efectos indeseables.

El sustancial avance que representó el desarrollo de esta *segunda generación* de sueros con inmunoglobulinas (Igl) poseedoras de anticuerpos para los péptidos del veneno del alacrán (que tienen un peso molecular elevado) y los receptores activan el sistema inmune, esta generación de sueros aún causaban manifestaciones indeseables en algunos casos. Por esta razón, y una vez identificados los péptidos responsables de la toxicidad del veneno de especies de alacranes mexicanos por Lourival D. Possani y su grupo,⁵ se inició el desarrollo de una *tercera generación de sueros*, que contiene sólo la fracción Fab de los "brazos" de la Igl (que tiene forma de Y), donde se encuentran los anticuerpos para estos péptidos responsables de la intoxicación;^{6,7} para lograr este objetivo fue necesario someter las inmunoglobulinas a un proceso de digestión enzimática y separar la fracción Fc de su estructura en "Y", de tal manera que éstos contienen únicamente fracciones variables de Fab o F(ab)₂ [por lo que Alagón sugirió llamarlos faboterápicos⁷] y son el antiveneno más indicado. Sus bondades han sido probadas en más de 650,000 personas tratadas en cinco estados de la República Mexicana, entre 1999 y 2002, sin muertes ni

manifestaciones adversas,⁶ con la ventaja adicional de que puede ser usado en mujeres embarazadas; no precisa refrigeración, y están disponibles también para venenos de arácnidos y ofidios.

Es justo reconocer que los faboterápicos son producto de investigaciones desarrolladas en la Universidad Nacional Autónoma de México: primero en el Instituto de Investigaciones Biomédicas y ahora en el Instituto de Biotecnología, conjuntamente con el Instituto Bioclon que produce los faboterápicos y los comercializa. Por los conocimientos desarrollados en poco más de un siglo de investigación, hasta conseguir sueros eficaces y exentos de riesgo, y por la producción actual de "sueros" mediante el desarrollo de métodos *in vitro* para la generación de Nab en bacterias: mediante transgénesis relacionada con las secuencias del veneno del alacrán, me parece que puede ser ya el fin de una era y el inicio de otra.

Referencias

1. Kumate J, Emil von Behring. Seroterapia y seroprofilaxis Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1901. *Bol Med Hosp Infant* 2001; 58(4): 285-95.
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. http://nobelprize.org/nobel_prizes
3. Rojido GM. Cien años de anafilaxia. En: Rojido GM. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 364-8.
4. Monroy VJ. Historia de la preparación del suero antialacrán en México. *Rev Mex Cien Med Biol* 1961; 2: 21-7.
5. Instituto de Biología UNAM. Grupo del Dr. Lourival Domingos Possani L. www.ibt.unam.mx/server/PGR.base?tipo.:dir:PGR
6. Chávez HAL. Los faboterápicos mexicanos en el paciente intoxicado por veneno de alacrán. <http://www.venonemia.org/memorias/juev/Chavez%20Haro%20SI.pdf>
7. Alagón CA. Anticuerpos terapéuticos: El caso de los antivenenos. www.smb.org.mx/XXVICONGRESO/text/Resumen-Invitados/

