

11. Inmunología

C. GALLASTEGUI

B. BERNÁRDEZ

A. REGUEIRA

C. DÁVILA

B. LEBOREIRO

En las últimas décadas, el desarrollo de la inmunología y sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, han posibilitado un tratamiento eficaz –e incluso curativo– de enfermedades que anteriormente sólo eran subsidiarias de tratamientos paliativos.

La rápida evolución de esta ciencia y la velocidad con la que nuevos avances amplían y modifican el arsenal terapéutico, junto a los problemas derivados de la inmunosupresión, tanto inducida farmacológicamente como causada por diferentes enfermedades que alteran el sistema inmunológico, suponen un reto para el farmacéutico, como para el resto de profesionales sanitarios, implicados en este tipo de terapias.

Este capítulo intenta hacer una revisión actualizada de aspectos esenciales y de aquellos problemas a los que debe enfrentarse el farmacéutico de hospital en relación con la inmunología y sus aplicaciones clínicas.

Se han excluido varias enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico como el sida y ciertas enfermedades consideradas autoinmunes (artritis reumatoide, diabetes...) así como el trasplante de órganos, por estar contemplados en otros capítulos de este libro.

1 BASES FISIOLÓGICAS⁽⁴⁻⁸⁾

El sistema inmune es capaz de ejercer su acción protectora por medio de diferentes mecanismos. Éstos incluyen barreras físicas como piel y mucosas, moléculas circulantes como reactantes de fase aguda y sistema de complemento, células fagocíticas, células agresoras naturales, natural killer, y citocinas, como interferones y factor de necrosis tumoral. Todos estos mecanismos de defensa están presentes antes de la exposición a microorganismos infecciosos u otras macromoléculas extrañas, no aumentan por tales exposiciones y no discriminan entre la mayor parte de las sustancias extrañas. Estos son los componentes de la inmunidad natural (también llamada inespecífica o innata). Otros mecanismos de defensa son inducidos o estimulados por la exposición a sustancias extrañas, son específicos para distintas macromoléculas y aumentan en magnitud y capacidad defensiva con cada exposición sucesiva a una macromolécula en particular. Estos mecanismos constituyen la inmunidad específica o adquirida. Los principales elementos implicados son los linfocitos (B y T), las células

presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos, monocitos, etc.) y los anticuerpos o inmunoglobulinas producidos por los linfocitos B, así como el sistema de complemento y las citocinas, que van a organizar y coordinar el comportamiento de los componentes celulares.

Hay sistemas, como el del complemento, que puede actuar tanto en la inmunidad natural como en la específica, por eso la clasificación principal está basada en la naturaleza de los componentes que intervienen en el mecanismo, dividiendo el estudio en elementos humorales y celulares.

1.1. Elementos humorales en la respuesta inmune

1.1.1. Anticuerpos

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son productos de las células B, capaces de unirse de forma específica a un fragmento de antígeno.

Un antígeno es toda estructura que es reconocida por el sistema inmunológico. Si además el antígeno es capaz de producir una respuesta inmune específica se denomina inmunógeno. No sólo se reconocen sustancias ajenas a nuestro organismo, lo que es propio también es siempre reconocido pero no es atacado, pues existe un sistema de control que permite que no se elimine. En la autoinmunidad, el sistema inmune pierde la tolerancia a determinados antígenos propios de modo que reacciona ante lo propio como si fuera extraño.

Un antígeno corresponde químicamente a una proteína, glúcido o glucoproteína. Es, por tanto, una estructura relativamente grande. Dentro de esta estructura global las partes que son reconocidas de forma específica se denominan epítopos o determinantes antigénicos.

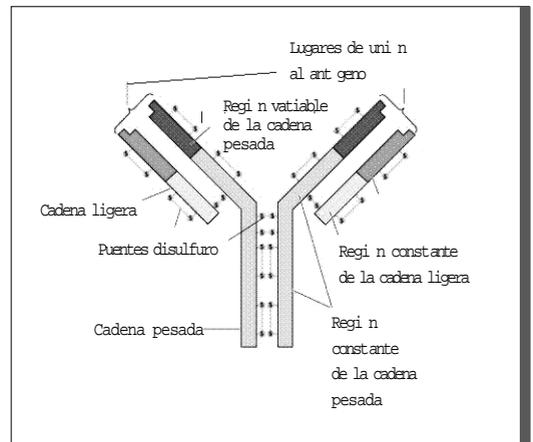
Hay sustancias antigénicas que no son capaces por sí solas de provocar una respuesta inmune, son los denominados haptenos (es el caso de muchos fármacos). Si estos haptenos se combinan con una proteína transportadora o carrier, adquieren la capacidad inmunógena.

Las respuestas de anticuerpos primarias son el resultado de la activación de las células B, previamente no estimuladas, mientras que las respuestas secundarias se deben a la estimulación de clones expandidos de células memoria. La respuesta secundaria está caracterizada por una producción más rápida y más abundante de anticuerpos así co-

mo por el aumento de la afinidad media de estos anticuerpos.

Los anticuerpos se producen en una forma asociada a la membrana y en una forma secretada. La Ig de membrana, sobre la superficie de la célula B, es el receptor de la célula B para el antígeno. Los anticuerpos secretados, neutralizan los antígenos, activan el sistema de complemento y opsonizan antígenos aumentando su fagocitosis por diferentes células.

Figura 1. Estructura principal.



Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), están formadas por cuatro cadenas de aminoácidos, dos cadenas pesadas o cadenas H (del inglés, heavy) y dos cadenas ligeras o cadenas L, que se unen entre sí por puentes disulfuro, resultando una disposición en forma de Y.

Las dos cadenas H y las dos cadenas L de una molécula dada de Ig son idénticas entre sí.

Hay dos tipos de cadenas L, denominadas kappa (κ) y lambda (λ). Por otra parte existen cinco clases o isotipos de cadena H, que sí determinan diferencias funcionales importantes como se describirá mas adelante: cadenas g1 (IgG1), g2 (IgG2), g3 (IgG3), g4 (IgG4), m (IgM), a1 (IgA1), a2 (IgA2), d (IgD) y e (IgE).

A la secuencia de aminoácidos de los dominios amino terminales se les llama regiones variables (V), para distinguirlas de las regiones constantes (C), del resto de la cadena, que están más conservadas. Los tramos dentro de las regiones V que muestran una extraordinaria diversidad se llaman regiones hiperva-

riables. Las tres regiones hipervariables de una cadena ligera, y las tres regiones hipervariables de la cadena pesada, pueden mantenerse juntas en el espacio tridimensional para formar la superficie de unión al antígeno. Por esto, a las regiones hipervariables se las denomina regiones determinantes de la complementariedad (CDR, del inglés *complementary-determining regions*). Las diferencias de secuencia en estas regiones permiten distinguir anticuerpos producidos por diferentes clones de células B y son la base estructural del idiotipo.

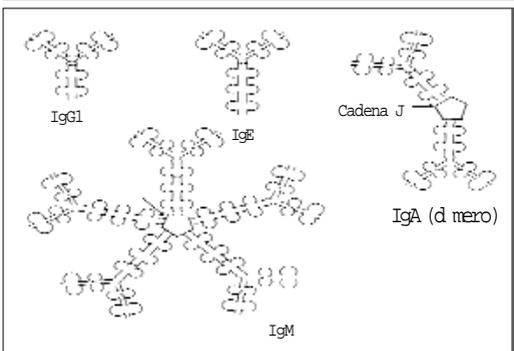
Hay entre 10(7) y 10(11) moléculas de anticuerpo diferentes en cada individuo, cada uno con una secuencia de aminoácidos única en los lugares de combinación con el antígeno.

El tratamiento de la molécula de Ig con la enzima digestiva papaína escinde ésta en tres fragmentos, dos idénticos (Fab) y un tercero (Fc). El fragmento Fab, es el responsable de la unión al antígeno (del inglés, *antigen binding*). El fragmento Fc o fragmento cristalizante contiene la mayor parte de la región constante de las dos cadenas pesadas, incluyendo los enlaces disulfuro de la región denominada bisagra; y ejerce importantes funciones. Diferentes isotipos de anticuerpos se unen a receptores de Fc sobre los eosinófilos, los mastocitos y las células agresoras naturales, y estimulan sus funciones al unirse al antígeno. Otros receptores de Fc de las células epiteliales y placentarias median el transporte transepitelial de los anticuerpos IgA e IgG respectivamente.

1.1.1.1. Clases de anticuerpos

Según el tipo o isotipo de cadena H que posean las inmunoglobulinas, se dividen en 5 clases con propiedades distintas (figura 2).

Figura 2. Clases de inmunoglobulinas.



- **IgG:** son las más abundantes. Existen al menos cuatro subclases de IgG. Predominan en la respuesta inmunitaria secundaria y tienen actividad antitóxica. Activan el sistema de complemento facilitando así la fagocitosis. Atraviesan la placenta, por lo que confieren inmunidad al neonato. Median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o ADCC que es un proceso lítico que ejercen varias poblaciones celulares, diferentes a los linfocitos T citolíticos, como neutrófilos, eosinófilos, monocitos y especialmente los NK (células agresoras naturales o *Natural Killer*), y que requiere para la muerte de la célula diana que ésta esté recubierta por IgG específica.
- **IgM:** se producen en la respuesta inmunitaria primaria. Son formas arcaicas de elevado peso molecular se secretan a la circulación en forma pentamérica, activan fácilmente el sistema del complemento y actúan como opsoninas (recubren al agente extraño y facilitan su fagocitosis por los macrófagos).
- **IgA:** es el anticuerpo predominante en las secreciones seromucosas y constituye la defensa ante las infecciones bacterianas. No atraviesa la placenta, pero puede transmitirse al recién nacido en el calostro. Los eosinófilos pueden utilizar la IgA para dirigir la ADCC.
- **IgD:** minoritaria en el plasma, se encuentra en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parece jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígeno.
- **IgE:** también escasa en plasma, aparece en la membrana de basófilos y mastocitos, juega un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, anafilaxia, y también reacciones parasitarias. La interacción de las IgE de la superficie celular con un alérgeno induce la degranulación de los mastocitos, liberando sustancias farmacológicamente activas, como la histamina, prostaglandinas y otros intermediarios de la respuesta inflamatoria.

1.1.1.2. Desarrollo y maduración de las células B

Los genes que codifican los dominios variables y constantes de las cadenas de Ig están separados por grandes distancias en el ADN de las células germinales y de todas las células del organismo exceptuando las pertenecientes a la línea celular B. Como requisito previo para permitir su expresión, los genes de Ig deben experimentar un proceso de reordenamiento por recombi-

nación somática. La gran variabilidad de las Ig se explica por el elevado número de combinaciones posibles de genes VDJ (cadenas pesadas) y VJ (cadenas ligeras). También se genera mayor diversidad porque las uniones entre los genes son imprecisas y se añaden algunos nucleótidos al azar a ese nivel.

La primera fase de desarrollo de la célula B, se produce en la médula ósea y es una fase antígeno independiente. La fase siguiente se desarrolla en los órganos periféricos, tras el estímulo antigénico la célula B prolifera y puede experimentar diferenciación a célula plasmática. Algunas células se convierten en linfocitos “de memoria”. La misma región variable de la cadena pesada puede asociarse con distintas regiones constantes. Dentro de un mismo clon de células cambian la clase de Ig producidas manteniéndose la misma especificidad antigénica (el mismo idiotipo). Este proceso que se produce por una recombinación genética, se conoce como switching o cambio de isotipo.

Adicionalmente, durante la fase antígeno dependiente ocurre la hipermutación somática (mutaciones puntuales que afectan a las regiones hipervariables).

1.1.1.3. Regulación de la respuesta mediada por anticuerpos

La respuesta inmune humoral, mediada por la producción de anticuerpos específicos, se inicia con la interacción del antígeno con el receptor antigénico de la célula B, es decir la Ig de superficie. La respuesta a la mayoría de antígenos de naturaleza proteica, requiere la colaboración de las células T (antígenos T dependientes). Otros antígenos no requieren la participación de las células T, por ejemplo los polisacáridos, que son capaces de estimular directamente a las células B (antígenos T independientes).

Hay que tener en cuenta que sólo los antígenos T dependientes, van a desencadenar respuestas de tipo secundario, que son manifestaciones de la memoria inmunológica.

1.1.2. Sistema del complemento

El sistema del complemento comprende proteínas séricas y de membrana, en forma cimógena o inactiva, que interactúan entre sí bajo un estricto control, para producir productos proteicos activos. Estos productos resultantes desempeñan funciones efectoras de la inmunidad natural y de la inflamación, así como de la inmunidad específica.

El sistema comprende dos vías proteolíticas convergentes, cuya activación es diferente. La vía clásica, se inicia por la presencia de complejos antígeno-anticuerpo y la vía alternativa por la exposición directa a algunos microorganismos o a algunas sustancias naturales.

Las funciones biológicas del sistema del complemento son la citólisis, la opsonización de microorganismos y complejos inmunitarios, la producción de inflamación, el aumento de las respuestas de inmunidad humoral y la solubilización y aclaramiento de los complejos inmunitarios.

La activación por cualquiera de las vías da lugar a la formación de una enzima (la C3 convertasa), que rompe la proteína C3 liberando un factor (C3b) que prosigue la cascada de activación hasta una C5 convertasa que inicia una ruta común que culmina con la formación del complejo de ataque de la membrana (CAM), que facilita la lisis celular.

Algunas de las proteínas del complemento (C3) actúan a modo de opsoninas; otras (C3a o C5a) presentan una actividad anafilotóxica, incrementando la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso y la degranulación de los mastocitos; y algunas (C5a) tienen actividad quimiotáctica y regulan la actividad celular de los neutrófilos y los monocitos (puede incrementar la adherencia celular, la degranulación de los mastocitos y la activación de procesos metabólicos celulares).

Estas dos vías están reguladas por varias proteínas solubles y unidas a la membrana, que inhiben diferentes pasos de la cascada (Figura 3).

1.1.3. Citocinas

Los elementos celulares del sistema inmune liberan gran variedad de citocinas o citoquinas (factores de crecimiento y factores de activación) que juegan un importante papel en la activación y regulación de la respuesta inmune así como en la hematopoyesis y en la respuesta inflamatoria.

Son mediadores proteicos que intervienen en la regulación tanto de la inmunidad natural como de la adquirida.

Las citocinas tienen múltiples efectos en los diferentes tipos celulares, muchas veces tienen efectos similares o sinérgicos y ejercen el papel de mensajeros entre las diferentes células como coordinadores de la respuesta (Figura 4).

Las interleucinas son un gran grupo de citoqui-

Figura 3.

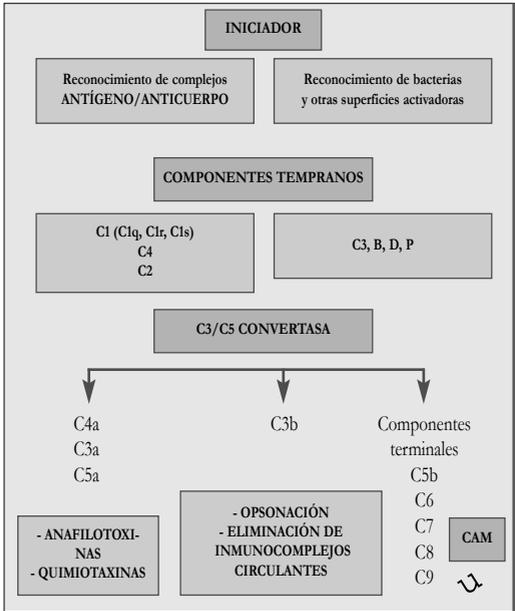


Figura 4.

INTERLEUCINAS (I-13)	INTERFERONES TIPO I: a, b TIPO II: g	CSF CSF-G CSF-GM	OTROS TNF - a, b TGF - b
1. MEDIDORAS DE LA INMUNIDAD NATURAL:			
- ANTIVIRALES: INF a, INF b - CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS: TNF, IL1, IL6, QUIMIOCIAS			
2. REGULADORAS DE ACTIVIDAD, PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN LINFOCITARIA:			
- IL2, IL4, TGF-b			
3. REGULADORAS DE LA INFLAMCIÓN DE ORIGEN INMUNITARIO:			
- INF-g, LINFOTOXINA O TNF b, IL-5, IL-10, IL-12			
4. ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS:			
- LIGANDO DE C-KT, IE3, CSFG, CSFM, CSFGM			

nas liberados fundamentalmente por los linfocitos T (linfocina), pero también por los macrófagos y otras células.

Los interferones son citocinas liberadas fundamentalmente por los macrófagos. Son los responsables de la limitación de las infecciones virales, ya

que inducen la expresión de moléculas de HLA de clase I y II, que facilitan la presentación de los péptidos virales. Favorecen la acción de los macrófagos y activan a la células agresoras naturales y linfocitos T. La propia célula infectada produce interferón que actúa sobre las células vecinas, reduciendo así las posibilidades de infección alrededor del foco inicial.

Los factores estimulantes de colonias, regulan la división y diferenciación de los precursores de la médula ósea y algunos leucocitos maduros.

Los factores de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante actúan como mediadores en la inflamación y las reacciones citotóxicas.

1.2. Elementos celulares en la respuesta inmune

Los principales constituyentes celulares del sistema inmunitario son los linfocitos, los fagocitos mononucleares y las células accesorias relacionadas.

Las células que integran este sistema se organizan en tejidos especializados o en agrupaciones más o menos difusas por todo el organismo. Hay órganos que juegan un papel central en la respuesta: la médula ósea (origen de todas las células sanguíneas: las células madre pluripotenciales dan lugar a células progenitoras mieloides o linfoides) y el timo, progenitor linfoide que da lugar a través de un proceso de maduración y selección, a los linfocitos T. Existen también órganos secundarios o periféricos como el bazo y los ganglios cuya estructura optimiza el contacto íntimo y las interacciones entre las poblaciones celulares que cooperan en la generación de las respuestas inmunitarias. Todos estos núcleos linfoides están conectados entre sí por el sistema linfático, que además de mantener la volemia captura los antígenos presentes en líquido intersticial de los tejidos llevándolos a los ganglios donde quedan retenidos e interaccionan con las células del sistema inmunológico.

Un elemento clave asociado a las células, imprescindible para el desarrollo de la respuesta inmunitaria es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En el ser humano se identifica como HLA (antígeno leucocitario humano), y su presencia es imprescindible para la presentación del antígeno. Sólo los antígenos presentados por el HLA, pueden ser reconocidos por algunos tipos celulares, como los linfocitos T. El MHC, es un

– Población CD³ TCR $\alpha\beta$ ⁺: expresan CD2 y a diferencia de las anteriores CD3/TCR $\alpha\beta$. Constituyen un porcentaje muy pequeño del total de células T y sus funciones son poco conocidas.

1.2.1.2. Reconocimiento del antígeno por las células T

Las células T reconocen antígenos sólo sobre la superficie de células accesorias en asociación a los productos de los genes MHC propios.

Se conoce como restricción MHC de tipo I al reconocimiento restringido de las células CD8⁺, a los antígenos asociados a los productos de los genes MHC I.

Los antígenos diana de los LTC CD8⁺ son las proteínas sintetizadas en el interior de la célula, como los antígenos virales y los antígenos tumorales. Al contrario de la expresión restringida de las moléculas de clase II, casi todas las células expresan moléculas de clase I, y tienen la capacidad de mostrar antígenos peptídicos asociados a estas moléculas del MHC sobre la superficie celular. Esto asegura que cualquier célula que sintetice proteínas virales o mutantes puede estar marcada para su reconocimiento y muerte por LTC CD8⁺.

Se conoce como restricción MHC de tipo II, al reconocimiento restringido de las células CD4⁺ a los antígenos asociados a los productos de los genes MHC II.

Las proteínas exógenas extrañas son internalizadas por la APC o célula presentadora de antígeno, donde sufren un procesamiento que asegura que porciones de una proteína se unan a la moléculas de clase II del MHC y formen complejos inmunogénicos.

Tanto la presentación de antígenos restringida por la clase II del MHC como la generación de complejos péptido-clase I del MHC, son funciones normales y continuas de las células, que no discriminan entre proteína propias y extrañas. Será la célula T la que reconocerá ese antígeno como extraño.

La primera vez que se produce el reconocimiento por el TCR de una célula T, de un antígeno unido a la molécula de MHC es necesario que se unan el marcador CD28 del linfocito T con una molécula de superficie de la célula presentadora de antígeno llamada B7 (coestimulación). En caso de no producirse este reconocimiento generado por la unión de B7 con el CD28 del linfocito T, no sólo no existiría la activación sino que se entraría en un estado de anergia que haría refractaria la célula T para ulteriores reconocimientos del antígeno.

1.2.2. Linfocitos grandes granulares

A este grupo pertenecen las células agresoras naturales (NK), son ligeramente más grandes que los linfocitos T y B. Sin necesidad de ningún proceso de maduración, estas células son capaces de reconocer un gran número de antígenos y mediante la exocitosis de sus gránulos citoplasmáticos, y la liberación de su contenido, provocar la muerte celular. Al contrario que las LTC, las células agresoras naturales (NK, del inglés natural killer) no necesitan estar sensibilizadas para expresar su función agresora.

Pueden matar de forma preferente células diana que expresen poco o ningún tipo de la clase I del MHC. Esta aparente inhibición de la actividad agresora NK por la expresión de la clase I del MHC condujo a identificar varias clases de receptores de la clase I del MHC en la superficie de las células NK. Estos receptores tienen una estructura diferente a la del TCR y en general se les denomina receptores inhibidores de la célula agresora (KIR, del inglés killer inhibitory receptors). La unión del MHC con la mayor parte de los KIR inhibe la actividad NK. Las células tumorales expresan poca cantidad de MHC tipo I, por eso no son capaces de inhibir la actividad de las NK.

1.2.3. APC: células presentadoras de antígenos

Son diferentes tipos celulares que tienen en común la capacidad de presentar en su membrana HLA de clase II, y, por tanto, presentar el antígeno a los linfocitos CD4 colaboradores. Son especialmente abundantes en la piel, los ganglios linfáticos, el bazo y el timo.

1.2.3.1. Macrófagos

El monocito originado en la médula ósea, circula por la sangre y pasa a los tejidos donde se transforma en macrófago y puede proliferar localmente. Presentan en su superficie además de MHC de clase II, receptores para Fc de la inmunoglobulina G (Fc γ R), receptor de C3b, y B7.

Están vinculados tanto a la inmunidad específica como a la inmunidad natural. Actúan como APC en la inmunidad específica. Activan la célula T por coestimulación (B7). Actúan como células efectoras, son citotóxicas y son capaces de fagocitar a las células reconocidas como extrañas (células tumorales, células infectadas, microorganismos). Activan el complemento dando lugar a

opsoninas que facilitan la fagocitosis. También pueden ser activados por células T colaboradoras activadas, aumentando su capacidad fagocítica y destructiva. Liberan a su vez citocinas, que atraen a neutrófilos (aumento de la respuesta inflamatoria), y a factores que estimulan la proliferación de fibroblastos y células endoteliales, colaborando así a la reparación de tejidos dañados.

1.2.3.2. Células dendríticas

Las células dendríticas que se localizan en la epidermis se conocen como células de Langerhans. Su función es la captación de los antígenos que penetran por vía cutánea. Estas células tras captar suficientes antígenos emigran desde la piel a los ganglios para presentar un antígeno a los linfocitos CD4 colaboradores. Allí se transforman en células dendríticas foliculares no inter-

Tabla 1. Funciones de las células que intervienen en la respuesta inmune y marcadores más representativos.

	Población	Marcadores de superficie	Funciones
LINFOCITO S T	CD4 ⁺ Helper	CD2, CD3, TCR ab CD28 CD4.	TH1: activación de macrófagos TH2: activación células B
	CD8 ⁺ Citotóxicas	CD2, CD3, TCR ab CD8	Citotoxicidad Inmunosupresión
	TCRgd ⁺	CD2 TCRgd	Funciones poco conocidas
LGG	NK	CD16 FcγR FcμR	Citotoxicidad natural Citotoxicidad natural dependiente de anticuerpo Defensa frente a infecciones Rechazo de transplantes y EICH
APC	Macrófagos	FcγR Receptor de C3B MHC-II B7	Producción de IL (IL-1, IL-6, IL8, IL-12, TNF-α) Presentación AG (MHC-II restringida) Hipersensibilidad retardada Citotoxicidad celular Fagocitosis Amplificación de la respuesta inflamatoria Regulación de la eritropoyesis Papel en el metabolismo lipídico
	Dendríticas -Langerhans -Foliculares	Se caracterizan ultraestructuralmente por los gránulos de BIRBECK -CD1(T6) -MHC-1, MHC-II, B7	1º captación de AG cutáneos Migración a ganglios Capacidad coestimuladora
	Linfocitos B	FcγR MHC-II B7 IGS	Posibilidad de captación de AG Actividad coestimuladora
PMN	Neutrófilos	FcγR Receptores para C*	Fagocitosis Amplificación respuesta inmune
	Eosinófilos	FcγR Receptores para C* Factores quimiotácticos	Fagocitosis menor Citotoxicidad celular
	BASÓFILOS	FcγR Factores quimiotácticos	Reacciones de hipersensibilidad tipo I

digitadas. Tienen una gran capacidad coestimulador y también expresan MHC tipo I, por lo que también activan los LTC CD8.

1.2.3.3. Células B

Además de la captación específica de antígenos a través de sus inmunoglobulinas de superficie ya descrita, presenta el antígeno a las células T a través de MHC tipo II. Sólo en circunstancias especiales presenta actividad coestimuladora.

1.2.3.4. Granulocitos o Polimorfonucleares (PMN)

Contienen numerosos gránulos en su citoplasma. Se clasifican en:

1.2.3.4.1. Neutrófilos

Poseen receptores para inmunoglobulinas, para el complemento y factores quimiotácticos. Se incrementan notablemente en la respuesta aguda y acuden a la zona de infección atraídos por estímulos quimiotácticos. Actúan como fagocitos, ingieren la partícula extraña y la digieren. Los neutrófilos producen ácido hipocloroso que, además de colaborar en la destrucción del material fagocitado, potencia la inmunogenicidad de las proteínas antigénicas, con lo que hacen más eficaz la acción presentadora de antígeno de los macrófagos.

1.2.3.4.2. Eosinófilos

Son células con núcleo bilobulado con abundantes gránulos alcalinos. Tienen receptores similares al neutrófilo, menor actividad fagocítica y citotoxicidad celular. Están aumentados en las enfermedades atópicas y en las parasitaciones por helmintos, que aumentan la producción de IgE. Se unen a larvas rodeadas de IgE e IgG, produciéndose entonces la degranulación, en la que se libera una toxina y enzimas que controlan la respuesta inflamatoria.

1.2.3.4.3. Basófilos

Poseen en su superficie receptor para la Fc de la IgE (FcεR).

Son células circulantes de núcleo bi o multilobulado, sin función fagocítica. Actúan como células efectoras de la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. Los mastocitos, que aparecen en los tejidos parecen tener un origen común con los basófilos y difieren en su nú-

cleo redondeado. Ambos tipos celulares de degranulan al entrar en contacto la IgE de su superficie con el antígeno adecuado, liberando histamina. Constituyen un elemento protector frente a parásitos pluricelulares.

1.2.3.5. Plaquetas

Además de su papel en la coagulación de la sangre, las plaquetas intervienen en la respuesta inflamatoria. Poseen moléculas MHC de clase I, FcεR y FcγR de baja afinidad. Liberan sustancias que aumentan la permeabilidad vascular, activan el complemento y atraen a los fagocitos.

1.3. Respuesta inmune

La respuesta inmunitaria específica se inicia con el reconocimiento de los antígenos extraños por los linfocitos específicos, que proliferan y se diferencian a células efectoras, cuya función es eliminar el antígeno. La fase efectora de la inmunidad específica precisa la participación de varios mecanismos de defensa, incluidos el sistema de complemento, los fagocitos, las células inflamatorias y las citocinas que también son operativas en la inmunidad natural. La respuesta inmunitaria específica amplifica los mecanismos de la inmunidad natural, y potencia su función, sobre todo tras exposiciones sucesivas al mismo antígeno extraño. El sistema inmunitario posee varias funciones normales. Estas son la especificidad para antígenos diferentes, la diversidad del reconocimiento antigénico, la memoria, la autolimitación, y la capacidad para discriminar entre antígenos propios y extraños.

2 FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, la reacción inmunitaria bien controlada protege al organismo de los antígeno nocivos.

Una disminución en el número o en la función de cualquiera de las células o proteínas implicadas en el sistema traerá como consecuencia un aumento de la susceptibilidad del individuo a padecer infecciones, diferentes según el tipo de células afectadas.

Por otra parte, una función exagerada de cualquiera de los sistemas de defensa puede causar lesiones tisulares y provocar una enfermedad. Destacaremos varios mecanismos(9):

– Anomalías en la formación de las llamadas vénu-

las endoteliales altas, regiones especializadas de los vasos donde se unen los linfocitos circulantes para iniciar la migración transendotelial. La inducción anormal de estas vénulas, causada por diversos factores, parece implicada en el mantenimiento de la inflamación que se observa en enfermedades como la diabetes mellitus, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- Inmunocomplejos. Tras la exposición al antígeno, ciertos tipos de complejos antígeno-anticuerpo circulan libremente y, si no son eliminados por el sistema reticuloendotelial, pueden depositarse en los vasos y especialmente en los glomérulos renales, lesionándolos.
- Reacciones alérgicas, mediadas por la IgE y cuyos cambios fisiopatológicos son causadas por la liberación de diversos mediadores (histamina, factor activador plaquetario, leucotrienos, etc.).
- Reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos, por ejemplo la lisis de los hematíes en las reacciones transfusionales
- Reacciones clásicas de hipersensibilidad retardada, reacciones inflamatorias iniciadas por leucocitos mononucleares y no solo por anticuerpos, que aparecen a las 48-72 horas tras la exposición. Ejemplos de enfermedades en las que estas reacciones juegan un papel fundamental serían las infecciones micóticas (histoplasmosis), por micobacterias (tuberculosis, lepra), clamidias, helmintos y neumonitis por hipersensibilidad frente a polvos orgánicos.

2.1. Autoinmunidad

La autoinmunidad se caracteriza por la activación de células T o B o ambas, en ausencia de una infección u otra causa discernible(9). Durante muchos años, el dogma central de la inmunología se basaba en la delección clonal de las células autorreactivas, dejando un repertorio de células T y B que reconocerían antígenos no propios. Hoy se cree, sin embargo, que un cierto grado de autorreactividad es, no sólo fisiológico, sino fundamental. El reto consiste en entender cómo se convierte en un proceso patológico.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la génesis de muchas enfermedades autoinmunes. Sólo cuando coinciden varios genes de

susceptibilidad se produce autoinmunidad. Hay ciertos genes que se asocian con un riesgo mayor, por ejemplo el CMH y otros, en cambio, son genes protectores. Algunos defectos genéticos pueden predisponer a más de una enfermedad autoinmune. En las personas genéticamente susceptibles se requiere, normalmente, un factor desencadenante para que se produzca reactividad. Este factor puede ser ambiental, farmacológico o infeccioso.

En algunos casos, pueden producirse auto-anticuerpos como consecuencia de respuestas normales a sustancias u organismos extraños que contengan antígenos, en especial polisacáridos que presenten una reacción cruzada con antígenos de algunos tejidos propios. Este fenómeno se denomina imitación molecular. Ejemplos de auto-anticuerpos clínicamente relevantes serían los anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en la miastenia gravis y los anticuerpos anti-DNA, anti-eritrocitos y anti-plaquetas en el Lupus Eritematoso Sistémico.

La producción de anticuerpos anti-idiotipo puede aumentar durante el transcurso de una respuesta inmunológica normal. Por ejemplo, se desarrollan anti-idiotipos contra los anticuerpos antitétanos durante la inmunización normal frente a la toxina tetánica, que además tienen la función fisiológica de actuar como señales a las células B para terminar la producción de anticuerpos antitétanos. Pero aparte de esta función fisiológica, los anticuerpos anti-idiotipo podrían ser muy relevantes en ciertas reacciones autoinmunitarias.

3 PRINCIPALES PATOLOGÍAS

3.1. Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades muy heterogéneo en sus manifestaciones clínicas, siendo la causa que los origina alteraciones congénitas en un gen del sistema inmunológico. Se han descrito más de 50 síndromes diferentes de IDP pudiendo incluir todos los componentes del sistema inmunitario, como linfocitos, células fagocitarias y proteínas del complemento. Existe una gran variedad en la forma de manifestarse estas enfermedades, siendo bien conocidas las infecciones respiratorias recurrentes, problemas digestivos no necesariamente infecciosos (diarreas/malabsorción), manifestaciones en piel (urticaria, infecciones), sepsis/meningi-

tis y hay pacientes que presentan cardiopatías como motivo inicial de consulta. Las claves para la sospecha de una IDP están basadas en la susceptibilidad aumentada a las infecciones, que siempre destacan por su gravedad y/o su frecuencia, aunque también se asocian otras patologías como procesos autoinmunes y las neoplasias con una incidencia superior a los individuos normales(10-12).

La mayoría de los errores biológicos de estas enfermedades son rasgos recesivos, algunos de ellos ocasionados por mutaciones en los genes del cromosoma X, y otros en los cromosomas autosómicos. Hay que destacar que las mutaciones en un determinado gen pueden dar lugar a enfermedades con fenotipos diferentes, no encontrándose en las inmunodeficiencias en general correlación entre fenotipo y genotipo(11).

La clasificación de las IDP ha variado con el tiempo y aunque en la actualidad los datos clínicos continúan siendo de gran valor en el diagnóstico, hoy gracias a la biología molecular se realizan técnicas de mapeo que permiten denominar a la enfermedad con el nombre del gen responsable. Este logro ha hecho posible el planteamiento de nuevas estrategias a la hora de tratar a estos pacientes, determinar la condición de portadores, hacer un diagnóstico prenatal y dar un consejo genético adecuado. El diagnóstico precoz de estas enfermedades es de vital importancia para el paciente: en las inmunodeficiencias combinadas la indicación y práctica de un trasplante de médula ósea lo antes posible condiciona su supervivencia y en las inmunodeficiencias de anticuerpos la terapia sustitutiva con gammaglobulina intravenosa mejora y aumenta de forma notable su calidad y esperanza de vida.

El Comité Científico de la International Union et Immunological Societies (UIUS) para el estudio y clasificación de las IDP publicó su última revisión en octubre de 1999(13) agrupando a 64 de estas enfermedades en siete grandes apartados que relacionan cada IDP con la alteración del sistema inmunitario que la produce:

1. Deficiencia predominantemente de anticuerpos.
2. Combinadas.
3. Otros síndromes bien definidos (Wiskott-Aldrich, Ataxia-telangiectasia y síndrome de DiGeorge).

4. Deficiencias del sistema de complemento.
5. Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos.
6. Inmunodeficiencias asociadas a procesos linfoproliferativos.
7. Otras inmunodeficiencias.

Se clasifican de forma separada aquellas IDP (38 en total) que se asocian o son secundarias a otras enfermedades congénitas o hereditarias. En España existe desde 1993 un Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP)(14) que colabora directamente con el registro europeo de pacientes con IDP ESID (European Society of Immunodeficiency Diseases). Estos registros han permitido disponer de un volumen de casos útiles para el desarrollo de diversos estudios epidemiológicos, terapéuticos y genéticos. Los síndromes más registrados en España en orden decreciente son: la deficiencia selectiva de IgA, la inmunodeficiencia variable común, la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) y deficiencias de células T y las deficiencias de complemento.

3.1.1. Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias

Se basa fundamentalmente en dos procesos terapéuticos:

- El trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH)
- Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).

El TPH permite curar un buen número de inmunodeficiencias primarias(15), en particular la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) y otras enfermedades que afectan gravemente al número y función de los linfocitos T. Actúa creando un nuevo sistema linfopoyético y en algunos casos, también hemopoyético. En las IDCS las características y resultados del trasplante están en función del tipo de donante. En aquellas IDP en las que la función de las células T esté menos afectada es siempre necesario un tratamiento previo que elimine los sistemas linfoide y hematopoyético para prevenir el fracaso del implante. El tratamiento estándar consiste en busulfan y ciclofosfamida cuando donante y receptor son HLA-idénticos. Cuando el donante sea familiar no idéntico o no familiar se precisa un tra-

tamiento inmunosupresor adicional con globulina antitumoral o anticuerpos monoclonales anti-linfocitos T, con o sin deplección de linfocitos T del producto infundido.

3.1.2. Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas iv

Las IDP para las cuales puede ser útil el tratamiento con IG IV se muestran en la Tabla 2(16). La IGIV se debe utilizar en pacientes que presentan infecciones bacterianas recidivantes y que muestran una deficiencia de IgG. El tratamiento carece de utilidad en los pacientes con otras deficiencias de inmunoglobulinas diferentes de la IgG.

Cabe mencionar que la administración de IGIV está contraindicada en pacientes con déficit selectivo de IgA por tres razones fundamentales: los preparados comerciales contienen cantidades muy pequeñas de IgA, dicha inmunoglobulina no se transporta desde el compartimento intravascular a la secreción externa donde actúa, y además algunos de estos pacientes producen anticuerpos frente a las pequeñas cantidades de IgA presentes en dichas formulaciones.

Las complicaciones infecciosas de las IDP deben tratarse con antibióticos a dosis altas y deben elegirse aquellos antibióticos con mayor actividad y espectro más estrecho posible para el germen causante. En general, no se recomienda la profilaxis con antibióticos. Antivirales como aciclovir y ganciclovir han resultado eficaces en algunos pa-

cientes con infecciones virales severas persistentes. En las alteraciones gastrointestinales tipo sprue dietas con disacáridos o sin gluten pueden ser beneficiosas. *Giardia lamblia* y *Campylobacter* son causa frecuente de diarrea, esteatorrea o bajo peso. Para la giardiasis los tratamientos con metronidazol son efectivos.

3.2. Enfermedades autoinmunes

Una clasificación útil de las enfermedades autoinmunes sería:

- Enfermedades específicas de órgano.
- Enfermedades no específicas de órgano.

La Tabla 3 recoge las enfermedades autoinmunes, de acuerdo con los sistemas afectados(17). En este capítulo sólo trataremos del Lupus Eritematoso Sistémico, puesto que las demás se tratan en los capítulos correspondientes.

3.2.1. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Es una enfermedad de etiología desconocida en la que se produce una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. El 90% de los casos se da en mujeres, habitualmente en edad fértil.

Puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema, o puede tener carácter multisistémico. Cursa con exacerbaciones y remisiones sucesivas. Su incidencia es de 5,5/100.000 habitantes/año y su prevalencia de 122/100.000 hab(18).

3.2.1.1. Patogenia

Se trata de un trastorno inmunológico, cuyo denominador común es la hiperactividad de los linfocitos B y la formación de múltiples anticuerpos, incluyendo anticuerpos frente a antígenos propios (autoanticuerpos). Se producen alteraciones que conducen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, bien a través de un mecanismo de lesión por depósito de inmunocomplejos (IC) antígeno-anticuerpo, bien por el daño directo ejercido por estos anticuerpos.

Las respuestas dependen de las interacciones entre genes de susceptibilidad y ambiente. Existe una predisposición genética al LES, pero suele desencadenarse por factores ambientales. Algunos fármacos pueden inducir una enfermedad similar al LES (Tabla 5).

Tabla 2. Indicaciones

Déficit de anticuerpos.
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
Inmunodeficiencia común variable.
Inmunodeficiencia con hiper IgM.
Algunos casos de hipogammaglobulinemia transitoria del lactante.
Deficiencia de anticuerpos con niveles casi normales de Inmunoglobulinas.
Inmunodeficiencias combinadas graves de todos los tipos.
Síndrome de Wiskott-Aldrich.
Ataxia, telangiectasia.
Enanismo con extremidades cortas.
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

Tabla 3. Clasificación de las enfermedades autoinmunes.

Específica de órgano			
Sistema endocrino	Piel	Sistema neuromuscular	Sistema hepatobiliar
Tiroiditis de Hashimoto Enf. Graves S. poliglandulares Diabetes mellitus Infertilidad inmunitaria E. de Addison autoinmune	Pénfigos Dermatitis herpetiforme Dermatosis IgA lineal Epidermolísis ampollosa adquirida Alopecia autoinmune Eritema nudoso Penfingoide gestacional Enf. ampollosa crónica de la infancia	Miastenia gravis Síndrome del hombre rígido Encefalomiелitis diseminada aguda Esclerosis múltiple S. De Guillain-Barré Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica Neuropatía motora multifocal Neuropatía crónica con gammagrafía monoclonal Síndromes neurológicos paraneoplásicos	Hepatitis crónica autoinmune Esclerosis biliar primaria Colangitis esclerosante
Sistema hematológico		Aparato Gastrointestinal	
Anemia hemolítica autoinmune Púrpura trombocitopénica autoinmune Neutropenia autoinmune		Enteropatía por intolerancia al gluten Anemia perniciosa Enfermedad inflamatoria intestinal	
No específica de órgano			
Tejido conectivo			Síndromes vasculíticos
Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Esclerodermia	Espondilitis anquilosante Artritis reactivas Polimiositis	S. de Sjögren Enf. Mixta del t. conectivo S. de Behcet Psoriasis	Sarcoidosis Enfermedad del injerto contra huésped

3.2.1.2. Manifestaciones clínicas

Suelen predominar los síntomas generales y consisten en cansancio, malestar general, fiebre, anorexia y adelgazamiento. Las manifestaciones clínicas que se ajustan a los criterios diagnósticos se recogen en la Tabla 4. Para el diagnóstico, deben observarse 4 de dichos criterios.

3.2.1.3. Lupus inducido por fármacos

Hay varios fármacos que pueden causar un síndrome similar al LES (Tabla 5), que se caracteriza por aparecer tras un tratamiento prolongado (meses o años). La clínica más frecuente consiste en artralgias, mialgias, fiebre, síndrome constitucional y serositis.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas del LES. Criterios revisados del American College of Rheumatology⁽¹⁹⁾.

Eritema facial	Eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos
Lupus discoide	Placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular
Fotosensibilidad	
Úlceras bucales	
Artritis	Artritis no erosivas con afectación de dos o más articulaciones periféricas, con dolor, tumefacción o derrame
Serositis	Pleuritis o pericarditis confirmadas por ECG, roce o signos de derrame pericárdico
Enfermedad renal	Proteinuria > 0,5 g/día o de 3+ o cilindros celulares
Enfermedad neurológica	Convulsiones sin ninguna otra causa o psicosis sin ninguna otra causa
Enfermedad hematológica	Anemia hemolítica o leucopenia, linfopenia o trombocitopenia, tras descartar yatrogenia medicamentosa
Trastornos inmunitarios	Anticuerpos anti-ADN o anti-Sm o prueba VDRL falsamente positiva, anticuerpos anticardiolipina positivos o presencia de anticoagulante lúpico
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de ANA mediante inmunofluorescencia o una técnica equivalente en cualquier momento, después de descartar medicamentos que inducen ANA

El tratamiento consiste en retirar el fármaco y, si los síntomas son graves, administrar glucocorticoides durante 2 a 10 semanas. Los síntomas casi nunca persisten más de 6 meses aunque, a veces, los anticuerpos persisten durante años. La mayoría de fármacos inductores de lupus se pueden utilizar sin problemas en enfermos con LES idiopático, aunque valorando siempre la relación riesgo/beneficio y en ausencia de otras alternativas.

3.2.1.4. Medicamentos contraindicados en el LES

De acuerdo con la base de datos del Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos⁽²¹⁾, los medicamentos contraindicados en esta enfermedad, además de los citados, serían: auranoquina, aurotiomalato sódico, brea de hulla, metoxaleno, psoraleno, y timoestimulina. Los medicamentos que pueden usar-

se con precaución serán griseofulvina, oxipizona, ácido valproico y valpromida.

3.2.1.5. Tratamiento

No existe curación para el LES: las remisiones completas son raras. El objetivo del tratamiento será controlar las exacerbaciones agudas y graves y suprimir de forma aceptable los síntomas con pocos efectos secundarios. El dolor y la fatiga se tratan con corticoides; las artralgias, artritis, mialgias, fiebre y serositis (pleuritis y pericarditis) mejoran muchas veces con antiinflamatorios no esteroideos. La dermatitis y a veces la artritis responden a veces a los antipalúdicos, aunque hay que tener en cuenta que sus efectos no se observan hasta pasadas 3 o 4 semanas. Los dos fármacos más usados son el sulfato de cloroquina (250 mg/día) y la hidroxicloroquina (250 mg/día). Los demás tratamientos del exantema

Tabla 5. Fármacos que pueden desencadenar un síndrome lúpico⁽²⁰⁾. Clasificación del riesgo:

MB = muy bajo, B = bajo, M = moderado, A = alta, MA = muy alto.

<p>Antiarrítmicos:</p> <p>Disopiramida (MB) Procainamida (A) Propafenona(MB) Quinidina (M)</p>	<p>Antihipertensivos:</p> <p>Acebutolol (B) Atenolol(MB) Clonidina (MB) Hidralacina (A) IECAs (B-MB) Labetalol (MB) Metildopa (B) Minoxidil (MB) Pindolol (MB) Prazosin (MB)</p>
<p>Antipsicóticos:</p> <p>Clorpromazina (B) Perfenacina (MB) Litio (MB)</p>	
<p>Antibióticos:</p> <p>Isoniacida (B) Nitrofurantoina (MB)</p>	
<p>Anticonvulsivantes:</p> <p>Carbamazepina (B) Fenitoina (MB) Primidona (MB)</p>	
<p>Antitiroideos:</p> <p>Propiltiouracilo (B)</p>	
<p>Diuréticos:</p> <p>Cloralidona (MB) Hidroclorotiazida (MB)</p>	
	<p>Antiinflamatorios:</p> <p>Fenilbutazona (MB) Penicilamina (B) Sulfasalacina (B)</p>
	<p>Otros:</p> <p>Estatinas (MB) Levodopa (MB) Interferón a</p>

comprenden los filtros solares, corticoides tópicos y tratamientos intralesionales como la quinacrina, retinoides o dapsona. Los corticoides sistémicos deben reservarse para los enfermos con lesiones graves, que no respondan a estas medidas conservadoras. Las manifestaciones graves del LES deben tratarse con dosis altas de corticoides (1-2 mg/kg/día), en dosis divididas, y después de controlada la fase activa durante varios días, en una sola dosis matinal y posteriormente se disminuyen las dosis tan rápidamente como lo permita la situación clínica.

Los agentes citotóxicos (azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, metotrexato) son útiles para controlar la enfermedad activa y reducir las exacerbaciones y las necesidades de esteroides. Entre los efectos secundarios de los citostáticos se encuen-

tran la mielosupresión, aumento de infecciones oportunistas, insuficiencia ovárica, hepatotoxicidad (azatioprina), toxicidad vesical (ciclofosfamida), alopecia y aumento del riesgo de neoplasias. Debe tenerse en cuenta que, de los citados, solamente la azatioprina tiene la indicación de LES aceptada.

Algunas manifestaciones del LES no responden a la inmunosupresión, entre ellas, los trastornos de la coagulación, algunas anomalías de conducta y la glomerulonefritis terminal. Los trastornos de la coagulación se tratan con anticoagulantes; los efectos de la aspirina y la heparina sobre la trombosis arterial no están claros.

La talidomida se ha utilizado en casos que no responden a antipalúdicos y corticoides, con altas tasas de remisiones, pero al suspender el tratamiento recaen hasta el 75% de los pacientes(22). La ci-

closporina podría ser útil en casos de LES con afectación cutánea, permitiendo la reducción de las dosis de corticoides(23).

Las inmunoglobulinas intravenosas, o la plasmaféresis pueden estar indicadas en casos de trombocitopenia resistente y en la afectación renal del LES.

En la actualidad se están investigando varios tratamientos, como los anticuerpos monoclonales anti-ADN o los dirigidos contra subpoblaciones linfocitarias específicas, dehidroepiandrosterona, metimazol, bromocriptina y trasplante autólogo de médula ósea, aunque en este último caso la experiencia es todavía muy limitada.

4 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

4.1. Inmunoterapia

La cooperación entre linfocitos se caracteriza por un diálogo molecular que utiliza inmunoglobulinas y citocinas como mediadores. La utilización terapéutica de estas moléculas puede lograr una inmunomodulación dirigida a restablecer o estimular los mecanismos efectores de la inmunidad. Así, tres son las situaciones clínicas donde pudiera tener utilidad la terapia inmune: cuadros de inmunodeficiencia, enfermedades infecciosas crónicas y cáncer.

4.1.1. Inmunoglobulinas (Ig)

4.1.1.1. Inmunoglobulinas inespecíficas

Se obtienen industrialmente del plasma de donantes sanos por fraccionamiento industrial, purificación e inactivación viral. Contienen todas las subclases de inmunoglobulinas y, en modo típico, poseen títulos de anticuerpos demostrables contra patógenos bacterianos, micóticos y virales comunes. Son administradas "pasivamente" al receptor inmunodeficiente, administrándose por vía intramuscular o intravenosa.

Los requerimientos exigidos a estos preparados son los siguientes:

- Amplio espectro de AC (pool de sueros superior a 1.000 donantes).
- Ausencia de prekalicreína, cininas, plasmina y conservantes.
- Al menos un 90% del total deben ser IgG.

- Cantidades mínimas de IgA.
- Estériles: libres de virus y otros agentes infecciosos.
- Vida media sérica elevada.
- Estables y fácilmente solubles en preparados liofilizados.

Existen distintos preparados comerciales, algunos con mayor número de indicaciones aprobadas, aunque no hay estudios diferenciales entre ellos, por lo que hoy en día se consideran equivalentes desde el punto de vista terapéutico. En cuanto a los efectos adversos, son medicamentos seguros dando lugar ocasionalmente a fenómenos de intolerancia, particularmente en pacientes con déficit de IgA, pudiendo provocar cefaleas, dolor de espalda, calambres, fiebre, fatiga, rubefacción, taquicardia e hipotensión.

Las inmunoglobulinas están indicadas en las siguientes patologías(24, 25):

Inmunodeficiencias primarias y secundarias. La principal indicación del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son algunas de las IDP e inmunodeficiencias secundarias que incluyan un déficit significativo de anticuerpos, donde se emplean como terapia sustitutiva.

La dosificación de las IGiv para las IDP se basa en dos criterios:

- La monitorización sérica de inmunoglobulinas.
- La administración de la dosis necesaria para prevenir la aparición de infecciones.

Se sabe que concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 400mg/dl se consideran suficientes para impedir la aparición de infecciones, no obstante pacientes con niveles adecuados presentan infecciones recurrentes, lo que obliga a administrar dosis suplementarias de IGiv. La dosis mínima que se debe administrar se sitúa en 150 mg/kg /mes. La tendencia actual es utilizar dosis de 400 mg/kg una vez al mes, pero sobre todo valorando la respuesta clínica más que la cantidad concreta ya que la dosificación depende de las características individuales de cada paciente. La ventaja de la administración intravenosa de Ig es que se consiguen niveles superiores de anticuerpos con menos molestias para el paciente. Cuanto mayores sean los niveles mayor será la protección frente a las infecciones. Las IGiv se administran en perfusión continua y hay que tener muy en cuenta la velocidad de administración

ya que muchas reacciones inflamatorias o anafilácticas son debidas a ritmos de infusión demasiado rápidos.

Muchos de los pacientes con IDP en la producción de anticuerpos deberán tratarse toda la vida, esto tiene repercusiones económicas importantes en el consumo de medicamentos debido al costo elevado de estos tratamientos.

En cuanto a las inmunodeficiencias secundarias (IDS), se utilizan en sida en niños, leucemia linfocítica crónica (LLC) y mieloma múltiple (MM); situaciones en las cuales los pacientes sufren infecciones bacterianas severas y recurrentes debido a la alteración de la síntesis de Ig. En niños con sida y CD4>200/ml parece ofrecer cierta protección frente a infecciones bacterianas la administración de IGiv a razón de 200-400 mg/kg/cada 3-4 semanas. En caso de LLC y MM su uso estaría recomendado en pacientes con niveles plasmáticos bajos de Ig (< 3 o 6 mg/dl) y con infecciones bacterianas recurrentes a dosis de 400 mg/kg cada 3 ó 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Enfermedad autoinmune causada por un anticuerpo antiplaqueta, que da lugar a distintos grados de trombocitopenia. El objetivo del tratamiento es evitar las hemorragias, fundamentalmente mediante corticoides, aunque también son de elección las IGiv y la esplenectomía. Se administran en caso de necesitar aumentar rápidamente la cifra de plaquetas para controlar el cuadro hemorrágico, o permitir que el paciente se someta a cirugía. Dosis: 400 mg/kg/día durante 5 días ó 1 g/kg/día durante 2 días.

Enfermedad de Kawasaki. Es una enfermedad febril aguda infantil caracterizada por la presencia de inflamación orofaríngea, conjuntivitis, adenopatías cervicales, exantema, artritis y la formación de aneurismas coronarios en un 20% de los casos. Las IGiv están indicadas precisamente para reducir la formación de dichos aneurismas junto con el ácido acetilsalicílico a razón de 2 g/kg en dosis única ó 0,4 g/kg/día durante 4-5 días.

Transplante alogénico de médula ósea (TAMO). Se somete a los pacientes a una inmunosupresión farmacológica que puede conllevar al desarrollo de distintas infecciones fundamentalmente la neumonía por citomegalovirus. La utilización profiláctica de IGiv ha dado buenos resultados: 500 mg/kg una o

dos semanas antes del transplante siguiendo normalmente 500 mg /kg/semana durante unos 3 meses.

Anemia hemolítica del recién nacido. Aunque el tratamiento de elección es la plasmaféresis y la fotoexposición, se utilizan las IGiv como terapia en casos refractarios: 1 g/kg peso materno una vez a la semana en eritroblastosis fetal grave; 500 mg/kg/día durante 1 o varios días hasta desaparecer la incompatibilidad debida al Rh.

Síndrome de Guillain-Barré. Enfermedad autoinmune de etiología desconocida que cursa con debilidad muscular aguda y progresiva, caracterizada por infiltrados inflamatorios en zonas de desmielinización. Se consideran las IGiv tan efectivas como la plasmaféresis en dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

Existen otros casos donde las IGiv parecen tener un papel importante aunque se requieren más estudios: miastenia gravis, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, prematuros, anemia hemolítica autoinmune, neutropenias autoinmunes, aplasia de células rojas, púrpuras postransfusionales, dermatomiositis y polimiositis, transplante de órganos, epilepsia intratable, síndrome de vasculitis sistémica, lupus eritematoso, etc.

La administración IM de estas inmunoglobulinas también se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva en individuos susceptibles expuestos a ciertas infecciones cuando no hay vacuna disponible o no haya tiempo suficiente para la vacunación:

- Profilaxis de hepatitis A, previa exposición en viajeros a zonas endémicas o dentro de las 2 semanas tras el contacto.
- Profilaxis o atenuación del sarampión, si no se dispone de Ig específica (en un plazo menor a 1 semana).
- Profilaxis de la rubeola en embarazadas susceptibles.

4.1.1.2. Inmunoglobulinas específicas

4.1.1.2.1. Inmunoglobulina anti Rh (D)

Contiene anticuerpos específicos frente al antígeno D de los eritrocitos humanos. Se utiliza en profilaxis de inmunización en mujeres Rh(-) y D(+) durante el embarazo, tras el parto, o en caso de aborto. Se emplea también para la profilaxis de inmunización en perso-

nas Rh (-) tras recibir transfusiones incompatibles de sangre o concentrados de eritrocitos Rh(+).

4.1.1.2.2. *Inmunoglobulina antihepatitis B*

Contiene AC frente al antígeno de la hepatitis B. Se emplea en casos de profilaxis en no vacunados tras exposición o alto riesgo de contraer hepatitis, dentro de las 24h y simultaneándose con la vacunación y en caso de profilaxis de recién nacido en madre positiva en un plazo de 12 horas junto con la primera dosis de vacuna.

4.1.1.2.3. *Inmunoglobulina humana antitetánica*

Contiene antígenos frente a la toxina de *Clostridium tetani*. Se utiliza en el tratamiento y profilaxis del tétanos.

4.1.1.2.4. *Inmunoglobulina humana antirrábica*

Se emplea en profilaxis de la rabia después de un contacto directo, simultaneándose con la vacuna.

4.1.1.3. Anticuerpos monoclonales

Un antígeno complejo presenta múltiples epítomos frente a las cuales los linfocitos producirán una gran variedad de anticuerpos (AC) o inmunoglobulinas específicas para cada una de dichas regiones o epítomos. Estos anticuerpos se denominan policlonales. La obtención y purificación de un único tipo de anticuerpo tras inmunización es por ello una labor costosa y de baja eficiencia.

Sin embargo, en 1975, Milstein y Kohler demostraron la posibilidad de obtener experimentalmente un anticuerpo mono específico para un epítomo, un anticuerpo monoclonal, mediante la técnica del hibridoma. Los AC monoclonales se obtienen en el laboratorio (casi siempre a partir de ratones), a los que se le inyecta el antígeno frente al que se pretende desarrollar el correspondiente anticuerpo. A las pocas semanas se extirpa el bazo del animal, y se fusionan los linfocitos procedentes del bazo con ciertas variantes celulares de mieloma capaces de proliferar de forma indefinida, dando lugar a un hibridoma, célula capaz de producir un determinado tipo de anticuerpo y además de reproducirse continuamente. Posteriormente se realiza una selección, investigación y clonación con el fin de producir AC monoclonales uniformes. Naturalmente, las inmunoglobulinas producidas por el hibridoma serán de tipo

murino puesto que provienen de linfocitos B de ratones, hecho que provoca ciertas dificultades a la hora del tratamiento con esto AC, porque el organismo humano reacciona con la formación de anticuerpos dirigidos contra la proteína murina produciendo anticuerpos HAMA (Human Anti-mouse Antibodies).

En algunos casos se han empleado fragmentos de AC monoclonal en lugar del AC entero (región Fab variable) con el fin de lograr una inmunogenicidad menor en el paciente, pero la capacidad neutralizante del AC también disminuye. Este problema se ha solventado en parte mediante la obtención de los denominados anticuerpos monoclonales humanizados o AC quiméricos (mantienen las regiones variables murinas acopladas a regiones constantes humanas). Actualmente se están empezando a producir por técnicas de ADN recombinante AC monoclonales completamente humanos con lo que se resuelve en buena parte el problema de la inmunogenicidad y la pérdida de actividad por la formación de Ac anti-Ac.

4.1.1.3.1. *Aplicaciones terapéuticas de los AC monoclonales*^(24, 27)

Los AC monoclonales se utilizan con fines terapéuticos (antiinfecciosos, inmunosupresores, anticancerígenos, etc) y diagnósticos. Su uso comercial en pruebas diagnósticas se remonta a 1981 (ELISA y RIA). Su empleo con fines terapéuticos fue autorizado en EEUU en 1986.

Los mecanismos a través de los cuales los AC monoclonales son útiles son variados:

- Transportadores de toxinas (inmunotoxinas).
- Transportadores de fármacos.
- Agentes terapéuticos en sí mismos (como ejemplo, AC anti-receptores presentes en células cancerígenas).
- Transportadores de radionúclidos para radioinmunoterapia y radiodiagnóstico en formas avanzadas o metastásicas de cáncer.

En este momento hay en curso cientos de ensayos clínicos con AC monoclonales, la mayoría para tratamiento de diversas formas de cáncer, y presentan perspectivas esperanzadoras en terapia inflamatoria e infecciosa(28-33). Existen sin embargo todavía algunos problemas que limitan su potencial utilidad terapéutica: son proteínas de alto peso molecular por lo que su cinética es más len-

ta que la de medicamentos tradicionales y su capacidad de penetración en los tejidos es mucho menor, disminuyendo la eficacia esperada en proceso cancerosos o infecciosos. Por otro lado, se requiere alta tecnología con costes generalmente muy elevados. La

respuesta inmunológica producida en su tratamiento ha dado lugar a casos de pérdida de eficacia (por formación de Ac anti-AC) o bien una respuesta inmune generalizada y potencialmente grave. La Tabla 6 recoge los aprobados actualmente en España.

Tabla 6. Anticuerpos monoclonales comercializados

ANTICUERPO	TIPO	ACCIÓN	INDICACIÓN
Abciximab (Reopro)	Humanizado	Dirigida contra el receptor de la glucoproteína IIb/IIIa de la superficie de las plaquetas, inhibiendo su agregación.	Prevención de trombosis coronaria aguda en pacientes de alto grado sometidos a angioplastia coronaria trasluminal percutánea
Anticuerpos Antimelanoma (Tecnemab K1)	Fragmentos marcados con tecnecio radiactivo Tc99	Frente a células cancerígenas	Diagnóstico de estadios de melanoma cutáneo y diagnóstico diferencial de melanoma ocular
Arcitumonab (Ces Scan)	Murino marcado con Tc99	Contra el antígeno carcinoembrionario (CEA), presente en una serie de enfermedades neoplásicas (en más del 90% de las colorrectales)	Diagnóstico de la detección, localización y tamaño de cánceres colorrectales recurrentes y/o metastásicos
Basiliximab (Simulect)	Humanizado	Se une selectivamente a las cadenas alfa del receptor de la IL-2 receptor CD25, bloqueando la activación de los linfocitos T	Inmunosupresor. Prevención del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón
Daclizumab (Zenapax)	Recombinante quimérico humano-murino	Dirigido contra la cadena alfa del receptor del IL-2	Profilaxis de rechazo agudo en trasplante renal
Infliximab (Remicade)	Humanizado	Se une de forma selectiva al factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNFalfa)	Tratamiento de enfermedad de Crohn y artritis reumatoide
Palivizumab (Synagis)	Humanizado	Dirigido a un epitopo en el espacio antigénico A de la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VSR), inhibiendo su fusión y neutralizando al virus tipo A y cepas del B	Profilaxis de la infección por el VSR (Administración durante los meses de invierno)
Rituximab (Mabthera)	Humanizado	Se une a receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos, presentes en más del 90% de los linfomas no Hodgkin. Lisis celular.	Tratamiento de linfomas no Hodgkin de células B.
Sulesomab (Leukoscan)	Humanizado marcado con Tc99	Anticuerpos antigranulocitos humanos NCA 90	Diagnóstico de cuadros infecciosos o inflamatorios localizando rápidamente (en una hora) lesiones espinales o en médula ósea normal
Trastuzumab (Herceptin)	Humanizado	Dirigido contra receptor HER2, presente en células tumorales como el cáncer de mama.	Tratamiento de cáncer de mama metastásico avanzado

4.1.2. Citocinas

La tecnología del ADN recombinante ha permitido la producción de citocinas purificadas, posibilitando a su vez su utilización como inmunorreguladores. Las principales citocinas reconocidas son: interferones, factores estimulantes de colonias, interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa.

4.1.2.1. Interferones (INF)⁽³⁴⁾

Existen tres clases principales de INF de utilización clínica: alfa, beta y gamma. Según los receptores extracelulares a los que se unen se dividen en tipo I (alfa y beta) y tipo II (gamma)

Presentan actividad antiviral, antineoplásica e inmunomoduladora:

- a. Limitan la replicación viral promoviendo la apoptosis celular y generando un estado antiviral.
- b. Inhiben el crecimiento celular, tanto en las células normales como en las tumorales, por la prolongación del ciclo celular y la disminución de la transcripción y expresión de varios oncogenes (c-myc, c-mos, c-abl, c-Haras, c-sis, c-src). Esta actividad antiproliferativa, dosis-dependiente y reversible, es la responsable de la mielosupresión reversible secundaria a la terapia con INF, ya que afecta a las células hematopoyéticas progenitoras.
- c. Presentan acción inmunomoduladora (fundamentalmente el INF gamma), ya que inducen, en la superficie de la célula tumoral la expresión de antígenos asociados al tumor incluidos en el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), de tipo I o de tipo II, incrementando la actividad de las células asesinas y la capacidad fagocitaria de los macrófagos.

Se administran por vía parenteral debido a que la absorción oral de proteínas intactas no es viable. Otro de sus inconvenientes son sus efectos secundarios frecuentes que limitan su utilización, sobre todo a dosis altas ya que, en cierta medida, ejercen también su acción sobre células sanas. Los efectos más comunes son de tipo gripal en el 98% de los pacientes. Tras varios meses de terapia suele desarrollarse tolerancia, pero aparecen los efectos secundarios crónicos como fatiga, mialgia, dolor de cabeza, depresión y mielosupresión.

Indicaciones terapéuticas:

INF gamma-1B Imukin

Se utiliza como tratamiento coadyuvante en pa-

cientes con enfermedad granulomatosa crónica para reducir la frecuencia de infecciones graves. Es una inmunodeficiencia genética muy rara caracterizada por la incapacidad de los fagocitos para producir superóxidos y digerir de esta forma las bacterias. Se produce una alta incidencia de infecciones y la formación de granulomas como mecanismo de defensa.

El tratamiento es crónico, administrándose 3 veces por semana dosis de 50 mcg/m² en pacientes con superficie corporal >0,5 m² y de 1,5 mcg/kg si es menor.

INF beta -1a (Rebif y Avonex) INF beta-1b (Betaferon)

Se utilizan en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria crónica del SNC, de origen autoinmune que cursa con desmielinización de zonas blancas del cerebro y médula espinal dando lugar a la aparición de episodios recurrentes de disfunción neurológica de carácter multiforme. En España se utilizan estos tres INF en el tratamiento de la EM, la variante beta-1b (variante no glucosilada del INF natural) y el beta-1a (idéntico al natural). Las dosis son diferentes y los resultados de los ensayos también con lo que resulta difícil su comparación exacta (Tabla 7). De todas formas el medicamento ofrece un beneficio pequeño aunque ha demostrado eficacia frente a placebo de reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas, retrasando la progresión de la enfermedad, lo que ya no es poco en estos momentos en los que no hay otras alternativas eficaces. Se desconoce durante cuánto tiempo se deben tratar estos pacientes.

INF alfa-2a (Roferon A) e INF alfa-2b (Intron)

Se emplean fundamentalmente como antivirales y anticancerígenos

- a) Se utiliza el INF alfa con resultados dispares en la erradicación viral en cuadros crónicos de hepatitis B y C. El mecanismo parece diferente: con

Tabla 7.

INF	Posología
Rebif	22 mcg (6MUI) tres veces por semana vía sc
Avonex	30 mcg (6 MUI) una vez por semana vía im
Betaferon	0,25 mg (8 MUI) días alternos vía sc

potenciación de defensas inmunitarias y mediante acción antiviral respectivamente.

En hepatitis B se utilizan dosis de 10 MUI 3 veces por semana vía sc durante cuatro meses obteniéndose un índice de respuesta del orden del 30-40%. En la hepatitis C se recomiendan 3 MUI 3 veces por semana durante 6 a 12 meses. Se obtienen respuestas iniciales del 50% pero no sostenidas por los que actualmente se combina con ribavirina.

Actualmente está disponible una variedad de INF alfa 2a combinado con polietilenglicol (INF pegilado) que permite administrarse una vez por semana.

- b) En el sarcoma de Kaposi, se necesitan dosis muy altas de INF (dosis escalonadas hasta 36 MUI/día sc). La duración óptima del tratamiento se desconoce, y suele presentar recaídas frecuentes.
- c) En caso de leucemia mieloide crónica, la eficacia depende del estadio de la enfermedad, escasa en fase aguda pero alta en fase crónica, con remisiones completas en el 70% de los pacientes. Se emplean dosis de 3 a 9 MUI/día escalonadas, vía sc ó im hasta respuesta completa o un máximo de 18 meses.
- d) En el Mieloma múltiple la eficacia es muy escasa, parece reducir el tiempo de remisión tras quimioterapia pero no alarga la supervivencia.
- e) Para los tumores renales, se emplean dosis escalonadas semanales de 3 a 18 MUI 3 veces por semana vía sc/im con tasas de respuesta muy bajas que parecen mejorar asociando otras citocinas como la interleucina-2
- f) Melanoma maligno. Se observan tasas de respuesta de sólo 16% utilizando INF alfa-2, con un 5% de respuestas completas si se utiliza como coadyuvante tras excisión quirúrgica.
- g) Se utilizó con eficacia alta en la tricoleucemia, pero no induce a una remisión completa ya que en la mayoría de los pacientes la enfermedad progresaba al finalizar el tratamiento. Actualmente el tratamiento de elección es la cladribina con un índice de respuestas completas de un 80%.

4.1.2.2. Interleukina-2 (Proleukin)

IL-2/Factor de crecimiento de linfocitos T/Aldesleukina

Es una linfocina con estructura glucoproteica capaz de inducir la proliferación y diferenciación de linfocitos, así como activar otros mediadores de la respuesta inmune como las células citotóxicas (NK). El

efecto antitumoral es debido a que intensifica la toxicidad de estas células asesinas, así como por la activación de otras citocinas que pueden destruir el tejido neoplásico. Presenta por lo tanto actividad inmunomoduladora y antineoplásica.

Se ha mostrado eficaz en el tratamiento de carcinoma de células renales en dosis de 18 MUI/m²/24 h de infusión durante 4-5 días alternándose con periodos de descanso y repetición del ciclo mensual. Se administra vía sc, para reducir su toxicidad que afecta fundamentalmente al riñón y al sistema cardiopulmonar.

Los efectos adversos son frecuentes e importantes, con un índice de mortalidad de un 1%. Produce hipotensión, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, diarrea, artralgia, y disnea en el 50% de los casos; ocasionalmente produce alteraciones cardíacas como infarto de miocardio por lo que se debe monitorizar al paciente durante la administración del medicamento y suspenderlo en caso de hipotensión intensa.

La progresión de la infección por el VIH se acompaña de una disminución de la secreción de la IL-2, por lo cual se han publicado algunos estudios acerca de su posible utilización en el tratamiento de esta infección. Se han utilizado dosis de 9MUI/día vía sc 5 días a la semana dando lugar a un aumento en la tasa de CD4 estadísticamente significativo. En este momento se están llevando a cabo ensayos clínicos en esta enfermedad.

4.1.2.3. Eritropoyetina y factores estimulantes de colonias

Son linfocinas de gran interés terapéutico utilizadas en tratamiento de procesos que cursan con deficiencia de eritropoyetina y en casos de anemia ocasionada por procesos neoplásicos. Los factores estimulantes se utilizan para reducir los periodos de neutropenia que pueden aparecer en distintas situaciones clínicas como por ejemplo tras el trasplante de medula ósea, tratamiento con quimioterapia o radioterapia, etc.

4.1.3. Vacunas. Inmunoterapia activa

Las inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales y citocinas constituyen para el paciente sistemas de inmunización "pasiva". Las nuevas tecnologías están permitiendo desarrollar nuevos fármacos que intentan lograr una inmunización "activa" en el paciente, buscando la activación de su sistema inmune. Se conocen como vacunas activas.

La investigación y el desarrollo de las vacunas curativas se han centrado fundamentalmente en el tratamiento del cáncer. La célula tumoral suele sobreexpresar algunas moléculas que también están presentes en tejido normal pero a distinta concentración (antígenos asociados al tumor TAA). Algunos de estos antígenos, por su limitada expresión en tejido normal, y sobreexpresión en tejido tumoral son candidatos para la vacunación activa. Como ejemplos tenemos a los antígenos GD3 y GM2 intensamente expresados en las células tumorales del melanoma maligno. Son escasamente inmunogénicos, y gran parte de su desarrollo como vacunas estriba en dotarlos de un vehículo que facilite que puedan ser vistos por el sistema inmune, para que éste pueda presentar tales antígenos a las células inmunocompetentes. Actualmente están en fase de investigación dos vacunas para el melanoma constituidas por GD3 tumoral vehiculizado en liposomas y GM2.

En Canadá se ha autorizado el uso clínico de una vacuna denominada Melacine, constituida por un lisado celular procedente de dos líneas celulares humanas de melanoma.

La última generación de vacunas biotecnológicas la constituyen las llamadas vacunas ADN, actualmente también en investigación. Están constituidas por un plásmido bacteriano que transporta un gen productor de proteínas antigénicas. El mecanismo de acción parece ser doble desencadenando una respuesta inmunológica antitumoral y una defensa inmunológica frente a microorganismos intracelulares.

4.2. Fármacos inmunosupresores⁽³⁵⁻³⁹⁾

4.2.1. Inhibidores de la activación de los linfocitos T

4.2.1.1. Inhibidores de la calcineurina

4.2.1.1.1. Ciclosporina

Pertenece a una familia de polipéptidos cíclicos obtenidos del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams.

Mecanismo de acción. Afecta preferentemente a la célula T activada, no en reposo, en un estadio precoz del proceso de activación, inhibiendo la producción de linfocinas. El efecto inmunosupresor aparece tras la formación de un complejo con una proteína citoplasmática: la ciclofilina. Este complejo se liga a la calcineurina, inhibiendo su actividad fosfatasa dependiente de Ca, y

ello impide la transcripción de genes para la síntesis de citocinas, en particular la IL-2 y receptores de IL-2, IL-4 e IFN γ .

En cuanto a su farmacocinética, la ciclosporina se puede administrar por vía oral o iv. La antigua formulación oral presentaba grandes inconvenientes desde el punto de vista farmacocinético, ya que se absorbía con lentitud y de modo incompleto y su biodisponibilidad variaba del 20 al 50%. La nueva formulación en microemulsión proporciona un perfil de absorción más uniforme y una menor variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos.

Las interacciones se producen fundamentalmente por la metabolización hepática de la ciclosporina a nivel del citocromo P450. La ciclosporina y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por la bilis y de ahí a las heces, por lo que en presencia de disfunción hepática puede ser necesario ajuste de dosis. Disminuyen los niveles de ciclosporina: fenobarbital, fenitoína, cotrimoxazol, rifampicina e isoniacida. Aumentan sus niveles: ketoconazol, anfotericina B, eritromicina y cimetidina. Es necesaria, por tanto, una monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina para evitar los efectos adversos que veremos a continuación, y para asegurar su efecto terapéutico.

Las indicaciones de la ciclosporina son: prevención del rechazo en el trasplante alógeno de riñón, corazón, pulmón, corazón-pulmón e hígado y trasplante de médula ósea. También se utiliza en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como uveítis endógena, psoriasis, síndrome nefrótico, artritis reumatoide y dermatitis atópica.

Entre sus efectos adversos cabe destacar fundamentalmente la nefrotoxicidad, que requiere un estricto control de los niveles de creatinina. Los efectos renales son dosis dependientes y reversibles. Otros efectos adversos que produce la ciclosporina son hirsutismo, hipertensión (que requiere un especial control), hiperplasia gingival, alteraciones hepáticas y gastrointestinales.

4.2.1.1.2. Tacrolimus

El Tacrolimus presenta una estructura tipo macrólido con un mecanismo de acción similar al de ciclosporina, inhibe la activación de las células T al unirse a una inmunofilina citoplasmática (FKBP12) que también se asocia a la calcineurina inhibiendo su acción, y por tanto la activación de la producción de linfocinas que depende de ella. Es aproximada-

mente 100 veces más potente que la ciclosporina en inhibir selectivamente la producción de diversos tipos de citocinas. Al igual que ciclosporina presenta una biodisponibilidad muy variable, se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la bilis. Las indicaciones del tacrolimus son el tratamiento del rechazo en el aloinjerto de hígado, riñón y corazón en pacientes que no han respondido previamente a otros inmunosupresores y la profilaxis del rechazo en trasplante alogénico de hígado. Posee un espectro de toxicidad semejante a ciclosporina, el principal problema es la nefrotoxicidad, pero también puede producir neurotoxicidad, problemas gastrointestinales, cardiovasculares y metabólicos.

4.2.1.2. Inhibidores de la proteína TOR: sirolimus o rapamicina

El sirolimus o rapamicina(40) es un antibiótico derivado del *Streptomyces hygroscopicus*, de estructura similar a tacrolimus.

Mecanismo de acción: al igual que el tacrolimus, la rapamicina se une a la proteína FKBP12, pero el complejo que se forma no inhibe la actividad de la calcineurina, sino que se liga a una proteína TOR (Target Of Rapamycin). La inhibición de TOR no bloquea la síntesis de IL-2, ni la de su receptor, pero sí impide la entrada de las células T activadas a la fase G1 de replicación mediada por el complejo IL-2/receptor de IL-2. Además sirolimus inhibe la proliferación endotelial y la migración de las células musculares lisas, lo que constituye un beneficio potencial en el tratamiento del rechazo crónico.

En cuanto a sus indicaciones, está aprobado por la FDA para el rechazo agudo del trasplante de riñón, aunque debe ser utilizado conjuntamente con ciclosporina y corticosteroides. Sólo está disponible en presentación oral, aunque su biodisponibilidad es bastante mala.

Su toxicidad es fundamentalmente hematológica y puede ocasionar importantes alteraciones lipídicas.

4.2.2. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos

4.2.2.1. Inhibidores síntesis de purinas

4.2.2.1.1. Azatioprina

La azatioprina es un análogo de la 6-mercaptopurina, que actúa como metabolito inespecífico de la fase de síntesis (S) del ciclo celular, inhibiendo el metabolis-

mo de purinas y alterando por tanto la síntesis de DNA y la proliferación de los linfocitos T y B.

Farmacocinética. Su absorción intestinal es buena y el fármaco y sus metabolitos se excretan fundamentalmente en orina.

La interacción más destacable se produce con el alopurinol, la administración conjunta de ambos fármacos puede intensificar la toxicidad de la azatioprina, ya que el alopurinol inhibe la xantina oxidasa, enzima esencial para el metabolismo de la azatioprina y en general de las purinas.

Los efectos adversos más importantes son mielotoxicidad y alteraciones gastrointestinales.

4.2.2.1.2. Micofenolato de mofetilo

Es un producto natural de los hongos del género *Penicillium*, que se convierte in vivo en ácido micofenólico (MPA) que es el metabolito activo.

Mecanismo de acción: el MPA actúa inhibiendo de forma selectiva, reversible y no competitiva la inosina fosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima que interviene en la síntesis de novo de purinas; como consecuencia se produce inhibición de la síntesis de ADN y de la proliferación de los linfocitos T y B. Estas células son más sensibles a la acción del MPA que otras, ya que dependen más de la síntesis de novo y no de la recuperación de fragmentos para la biosíntesis de purinas. Actúa también alterando la glucosilación de manosa y fructosa, constituyentes de membrana necesarios para la activación del linfocito.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente por vía oral hidrolizándose para obtener el MPA. Presenta un alto grado de unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y se elimina mayoritariamente por orina.

Indicaciones: se utiliza para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante alogénico renal o cardiaco, en asociación con ciclosporina y corticosteroides.

Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones gastrointestinales y hematológicas, aunque parece ser menos mielotóxico que la azatioprina.

Hay que destacar las interacciones que se producen al administrarlo conjuntamente con antiácidos que contengan hidróxidos de Al o Mg o colestiramina, ya que se produce una disminución de la absorción del micofenolato. También se ha descrito una disminución de los niveles de MPA en la utilización conjunta con ciclosporina, pero no se conoce exactamente el mecanismo.

4.2.2.1.3. *Mizoribina*

Es un nucleótido aislado del hongo *Eupenicillium brefeldianum*. Produce la inhibición de la síntesis de purinas por un mecanismo de acción parecido al del micofenólico, inhibiendo varias enzimas, entre ellos también el inosín monofosfato deshidrogenasa. Inhibe la proliferación de los linfocitos más eficazmente que en las otras células de rápida división como el epitelio intestinal. Parece producir menos efectos adversos que la azatioprina. Se ha utilizado fundamentalmente en Japón.

4.2.2.2. Inhibidores de la síntesis de pirimidinas

4.2.2.2.1. *Brequinar sódico*

Inhibe de forma no competitiva la síntesis de novo de pirimidinas y en consecuencia bloquea de forma reversible la proliferación celular y la respuesta de linfocitos T y B. Se ha utilizado en trasplantes experimentales de distintos órganos, pero presenta frecuentemente toxicidad hematológica y parece tener un estrecho margen terapéutico, por lo que se ha utilizado muy poco en clínica.

4.2.2.2.2. *Leflunomida y malononitriloamidas*

Son un nuevo grupo de inmunosupresores que están todavía en investigación, aunque debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras ya han sido utilizados en pacientes con artritis reumatoide.

La malononitriloamida es el metabolito activo estable de la leflunomida, presenta una biodisponibilidad oral cercana al 100%. El mecanismo de acción es a través de la proteín tirosinasa, enzima necesaria para la síntesis de bases pirimidínicas de novo. Los efectos adversos son gastrointestinales, reacciones alérgicas y pérdida de peso.

4.2.3. Inmunosupresores con mecanismos múltiples o poco conocidos

4.2.3.1. Deoxipergualina o gusperimus

Fue investigado inicialmente como fármaco antitumoral. El mecanismo de acción exacto no se conoce, parece ser que aumenta la concentración intracelular de ornitina, lo que frena la maduración de los linfocitos T citotóxicos, la de los linfocitos B a células plasmáticas y también afecta a las células dendríticas en su capacidad

para presentar los antígenos del injerto a las células T. Su uso en clínica ha sido escaso y se ha utilizado sobre todo en pacientes con trasplante renal con rechazo corticorresistente. Sólo se utiliza por vía intravenosa y sus efectos adversos son fundamentalmente disestesias faciales, anorexia, depresión de la médula ósea e hipotensión arterial reversible.

4.2.3.2. Corticosteroides

Impiden la activación del complejo NF-KB, regulador de la síntesis de multitud de moléculas de adhesión y citocinas, responsables en parte de sus potentes efectos antiinflamatorios. Actúan también sobre las células presentadoras de antígenos inhibiendo la producción de IL-1, IL-2 e IL-6, lo que provoca un bloqueo en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T. Aunque son ampliamente utilizados en todos los regímenes de inmunosupresión, presentan efectos secundarios importantes y muy conocidos, por lo que siempre se están experimentando protocolos que permitan prescindir de ellos o reducir las dosis.

5.1. El paciente inmunodeprimido.

Prevención y tratamiento de las infecciones ⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾

Se considera paciente inmunodeprimido o inmunocomprometido a todo aquel que presenta alguna alteración del sistema inmunitario. La causa puede ser debida a una anomalía cualitativa o cuantitativa, congénita o adquirida. La consecuencia fundamental de dicha alteración es que los pacientes que la padecen son particularmente susceptibles a las infecciones.

Las inmunodeficiencias pueden ser primarias (congénitas) o secundarias (adquiridas), estas últimas son de gran relevancia en la actualidad debido al gran número de pacientes con procesos neoplásicos y trasplantes de órganos sometidos a pautas terapéuticas depresoras que originan episodios infecciosos con una importante morbi y mortalidad. El grado en que un enfermo se vuelve susceptible a la infección depende de los mecanismos alterados, de la causa de la inmunosupresión y de la gravedad del proceso y de sus interacciones recíprocas. El tipo de infección y los posibles gérmenes responsables varían según la alteración específica del sistema inmunitario. En la Tabla 8 se muestran los patógenos específicos según el tipo de inmunodeficiencia.

Tabla 8.

Inmunodeficiencia	Enfermedades (adquiridas)	Germen
Sistema fagocítico		
Neutropenia	Quimioterapia, radioterapia, fármacos, anemia aplásica, hiperesplenismo, enfermedades autoinmunes	Bacterias: estafilococos estreptococos, Pseudomonas enterobacterias
Disfunción de neutrófilos	Leucemia aguda, TMO	Hongos: Candida, Aspergillus
Defectos quimiotácticos	Cirrosis, enf. autoinmunes, malnutrición, quemaduras, sarcoidosis	
Inmunidad celular	Linfomas, leucemias, insuficiencia renal, diabetes mellitus, sarcoidosis, malnutrición, ca. escamoso de cabeza y cuello, TMO. Corticoides, ciclosporina, radioterapia Infección VIH, CMV, TBC, brucelosis, gripe etc.	Bacterias intracelulares (Listeria, Nocardia, Legionella Micobacterias) Hongos (Cryptococcus, Candida, Histoplasma) Virus (CMV, VHS, VVZ VEB, adenovirus) Protozoos (P. carinii, Cryptosporidium, Strongyloides, Toxoplasma Leishmania, Trypanosoma)
Inmunidad humoral		
Déficit de anticuerpos	Mieloma múltiple, leucemia linfática crónica etc.	Bacterias encapsuladas (S. pneumoniae, H influenzae, N. meningitidis) enterobacterias, estafilococos, enterovirus Protozoos (P. carinii, Giardia)
Déficit de complemento	Esplenectomía, LES, glomerulonefritis, anemia falciforme	

Es importante identificar las defensas específicas o inespecíficas del paciente que están deterioradas, a fin de desplegar estrategias clínicas que sirvan para predecir el probable comienzo de una infección y los microorganismos causales más frecuentes, para formular un enfoque terapéutico adecuado y para iniciar el plan profiláctico y terapéutico más idóneo.

Infecciones en el paciente neutropénico

Dentro de las inmunodeficiencias secundarias las alteraciones cuantitativas de los neutrófilos tienen un gran protagonismo en la terapéutica antiinfecciosa actual. La neutropenia es la causa más frecuente pa-

ra el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia antineoplásica. Lo mismo sucede en la leucemia aguda, la anemia aplásica, el trasplante de médula ósea y las reacciones idiosincrásicas a medicamentos. El riesgo de infección en los pacientes neutropénicos se relaciona con los siguientes factores:

1. El número absoluto de neutrófilos en sangre periférica. Si éste es inferior a 500/mm³ las infecciones espontáneas graves son frecuentes.
2. La velocidad de instauración de la neutropenia. La neutropenia de instauración lenta entraña un ries-

go de infección muy inferior que las neutropenias agudas. Los pacientes con neutropenia crónica pocas veces sufren infecciones graves.

3. Defectos cualitativos de la función de los neutrófilos circulantes debidos a la enfermedad de base o a las medidas terapéuticas instauradas (radioterapia, corticoides o citostáticos).
4. Densidad de población bacteriana y especies presentes en las mucosas. La colonización por enterobacterias del grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* y *P. aeruginosa* se asocia con un riesgo mucho mayor de infecciones que la colonización por *E. coli*.

Todas las infecciones en los pacientes neutropénicos pueden comprometer seriamente la vida del enfermo en poco tiempo, de modo que las medidas diagnósticas y terapéuticas deben iniciarse inmediatamente después de que aparezcan los primeros síntomas. El tratamiento global del paciente neutropénico febril se basa en el empleo de antimicrobianos empíricos dirigidos contra un gran número de posibles patógenos y, si es posible el restablecimiento de las defensas inmunológicas debilitadas.

Tratamiento empírico de la fiebre en el paciente neutropénico

Siempre que exista fiebre ($T^a > 38,5^\circ$ en una ocasión o $> 38^\circ$ en tres ocasiones durante 24 horas) en un paciente con una cifra de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ debe iniciarse tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma precoz, mientras se investiga la etiología.

La selección de un régimen específico de antibióticos debe determinarse en cada centro hospitalario, teniendo en cuenta las consideraciones epidemiológicas de dicha institución, los patrones de resistencia, los parámetros clínicos y el coste. La conducta estándar se basa en la utilización de una combinación de antibióticos por vía intravenosa con objeto de conseguir mayor espectro antibacteriano, un efecto sinérgico de los dos fármacos y limitar la aparición de resistencias durante el tratamiento.

- Tratamiento empírico inicial: betalactámico con actividad frente a *Pseudomonas* (ceftazidima, piperacilina/tazobactam, cefepima, carbapenems) + aminoglucósido (amikacina).
- Cuando el proceso está relacionado con catéter central o sospecha de infección por gram positivos: tratamiento empírico inicial + vancomicina (o teicoplanina).

También debe asociarse cuando exista un alto porcentaje de SAMR en un determinado hospital.

- Con mucositis orofaríngea/esofagitis: tratamiento empírico inicial + fluconazol.
- Sospecha de foco abdominal o perirrectal: tratamiento empírico inicial + clindamicina.
- Foco pulmonar: tratamiento empírico inicial + cotrimoxazol + eritromicina.
- Si persiste la fiebre (4 a 7 días) a pesar del tratamiento antibiótico inicial o cuando se detectan infiltrados o cavidades pulmonares en el TAC debe añadirse anfotericina B.
- Monoterapia. La monoterapia con ceftazidima, cefepima, imipenem o meropenem/cilastatina está indicada en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento con fármacos nefrotóxicos, sobre todo si la neutropenia es leve y de corta duración.
- El empleo de factores estimulantes de colonias puede ser útil en pacientes con infecciones graves, en los que se espera neutropenia profunda ($< 100/\text{mm}^3$) y prolongada (> 7 días).

Otros pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes esplenectomizados y los que sufren alteración de la función esplénica tienen un riesgo elevado de padecer infecciones graves por gérmenes capsulados. El agente responsable más frecuente es *Streptococcus pneumoniae* seguido de *H. influenzae* y *N. meningitidis*. Estos pacientes también pueden desarrollar infecciones fulminantes por protozoos intraeritrocitarios como *Plasmodium malarie* y *Babesia*.

El tratamiento con glucocorticoides, radioterapia, endoscopias e intervenciones quirúrgicas contribuyen de forma decisiva al deterioro de los sistemas de defensa y a la aparición de infecciones. La inmunidad celular puede verse disminuida en la insuficiencia renal y hepática crónicas y en la malnutrición importante. La edad avanzada puede alterar varias de las defensas fisiológicas (disminución del reflejo de la tos, pérdida de la acidez gástrica etc.). Otros pacientes que presentan deficiencia en la respuesta inmunitaria son los diabéticos, alcohólicos y pacientes urémicos. En los pacientes hospitalizados con adicción a las drogas intravenosas, la infección es la principal causa de muerte.

Prevención

Las medidas profilácticas deben dirigirse a evitar directamente la infección y comprenden:

- *Mantenimiento de la integridad física de las barreras naturales:* deben reducirse al mínimo todas las maniobras diagnósticas y terapéuticas (las punciones venosas repetidas, los catéteres intravenosos permanentes, el sondaje urinario, endoscopias, cirugía, etc.) que lesionen la integridad de la piel y las mucosas y, en caso de ser necesarias, se cuidarán al máximo las medidas de asepsia y antisepsia.
- *Lavado de manos:* la prevención del acceso de nuevos gérmenes se consigue mediante el lavado de manos por parte del personal sanitario. Es la mejor medida para evitar la diseminación de infecciones nosocomiales.
- *Mantenimiento de un estado nutritivo adecuado:* puede mejorar los mecanismos de inmunidad celular y colaborar en la curación de heridas.
- *Factores estimulantes de colonias:* el empleo de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) acorta la duración de la neutropenia (no la previene), por lo que posiblemente reduce el número de complicaciones infecciosas. Su uso profiláctico sólo está justificado en pacientes en los que se prevé neutropenia prolongada (quimioterapia en altas dosis) o que han presentado complicaciones derivadas de ésta en ciclos previos.
- *Administración profiláctica de antimicrobianos:* la profilaxis antimicrobiana prolongada puede ser bastante eficaz en algunas infecciones especiales que tienen una incidencia elevada en grupos concretos de pacientes. La protección que muestra cotrimoxazol o los aerosoles de pentamidina frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* en enfermos con SIDA o con leucemia linfocítica aguda es uno de los ejemplos más espectaculares. La profilaxis de las infecciones fúngicas sistémicas suele utilizarse cuando se considera que el paciente presenta un elevado riesgo de infección, tal es el caso de los trasplantados de médula ósea. Como antifúngicos se emplean fluconazol e itraconazol debido a su mejor perfil de seguridad y a su elevada biodisponibilidad vía oral.
- *Aplicación de pautas concretas de inmunoprofilaxis:* la administración de inmunoglobulinas intravenosas reduce la incidencia de infecciones graves en pacientes con hipogammaglobulinemia. Los enfermos con defectos de la inmunidad celular son candidatos a inmunoprofilaxis contra las infecciones causadas por el virus varicela-zoster y citomegalovirus. La varicela es suprimida o atenuada con la administración de inmunoglobulina

específica o gammaglobulina intravenosa en los 3 días posteriores al contacto. En los pacientes con trasplante renal y trasplante de médula ósea, la administración de gammaglobulina intravenosa hiperinmune reduce la incidencia y la gravedad de las infecciones por citomegalovirus.

Las vacunas compuestas por agentes vivos-atenuados están inicialmente contraindicadas en pacientes que presentan cualquier tipo de inmunodeficiencia. Las vacunas constituidas por agentes muertos o inactivados, las anatoxinas y las vacunas polisacáridicas podrán ser administradas siguiendo las mismas recomendaciones que para las personas inmunocompetentes. Debido a una menor respuesta inmunogénica en el paciente inmunodeprimido pueden ser necesarias dosis mayores de vacuna y mayor frecuencia de refuerzos.

En la Tabla 9 se muestran las recomendaciones vacunales en adultos inmunocomprometidos(47).

5.2. Reacciones inmunitarias a fármacos⁽⁴⁸⁾

Frecuentemente, los fármacos provocan una respuesta inmunitaria, pero sólo algunos individuos presentan reacciones clínicas de hipersensibilidad. Así, la mayoría de pacientes expuestos a la penicilina presentan anticuerpos frente a ésta, pero sin consecuencias clínicas. Los factores que determinan la capacidad de un fármaco para provocar una respuesta inmunitaria son, principalmente, las características moleculares del fármaco y el propio paciente.

La inmunogenicidad del fármaco depende directamente del tamaño y de la complejidad molecular, siendo las proteínas, por ejemplo, muy antigénicas. Sin embargo, la mayoría de los fármacos son pequeños, y su inmunogenicidad depende de la facilidad para actuar como haptenos, es decir, de formar enlaces covalentes con macromoléculas tisulares. La vía de administración influye en el tipo de respuesta. Así, la aplicación tópica tiende a producir hipersensibilidad retardada, la administración oral o nasal estimula la producción de IgA, IgE y, a veces, IgM. Por vía iv, la reacción más frecuente es la anafilaxia. Un factor de riesgo importante para el desarrollo de una alergia a fármacos son los ciclos frecuentes e interrumpidos con dosis elevadas.

Los fármacos más frecuentemente relacionados con anafilaxia son penicilinas y sulfamidas. Los pacientes alérgicos a las penicilinas tienen un 20% de riesgo

Tabla 9. Recomendaciones vacunales en adultos inmunocomprometidos.

VACUNA	Paciente inmunocompetente	VIH/sida	Paciente (No VIH) inmunocomprometido
Difteria-tétanos	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Parotiditis-Rubéola-Sarampión	Usar si indicada	Ver situación	Contraindicada
Poliomielitis inactivada	Usar si indicada	Usar si indicada	Usar si indicada
Haemophilus influenzae b	No recomendada	Ver situación	Recomendada
Hepatitis B	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Neumococo	Recomendada (> 65 años)	Recomendada	Recomendada
Gripe	Recomendada	Recomendada	Recomendada

de alergia a cefalosporinas. La alergia cruzada entre penicilinas es frecuente, sin embargo entre sulfamidas es muy variable e impredecible. En los últimos años ha aumentado las reacciones anafilácticas a IECAs, relajantes musculares y anestésicos locales.

Los pruebas de alergia cutáneas(49,50) pueden ser útiles para el diagnóstico de alergia en algunos fármacos (penicilinas), en otros casos son menos fiables (sulfamidas) o incluso pueden ser falsamente positivos (quinolonas) o falsamente negativos (asparaginasa). Para ciertos fármacos, se dispone de pruebas de laboratorio in vitro, aunque su sensibilidad es menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. McGraw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Part 1. N Engl J Med 2000; 343:37-49.
3. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Part 2. N Engl J Med 2000; 343:108-17.
4. Fernández del Pozo, MB. Principios básicos del sistema inmune. En: Consejo general de colegios farmacéuticos (Ed.): Principios básicos de las enfermedades endocrinas, metabólicas e inmunológicas. Madrid: Acción médica, 2001; 423-444.
5. Roitt IM, Brostoff J, Male, D. Inmunology. Mosby. 4ª ed. London, 1998.
6. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, et al. Farmacología Integrada. Ed. Harcourt Brace España, Madrid, 1988.
7. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet 2001; 357:1777-89.
8. Gallastegui C, Ruiz D. Inmunología y Trasplantes. En: Bonal, J, Domínguez, A. (ed.). Farmacia Hospitalaria. Emisa, Madrid, 1992; 1271-1279.
9. Davidson A, Diamond B. Autoimmune disease. N Engl J Med 2001; 345:340-50.
10. Matamoros N. Inmunodeficiencias primarias. Perspectivas actuales de diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Bare) Jan 29; 114(3):94-95.
11. García Rodríguez MC. Utilidad del estudio molecular para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Inmunología 2000; 19:23-33.
12. Primary immunodeficiency diseases. Report WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol 1997; 109 (Supl):1-27.
13. Primary immunodeficiency diseases. Report of IUIS Scientific group. Clin Exp Immunol 1999; 118(Supl 1):1-28.
14. Milá J, Pons de Ves J, Raga S, et al. Registro Español de inmunodeficiencias primarias. REDIP. Informe de actualización. Noviembre 1999. Inmunología 2000; 19:35-39.
15. Ortega Aramburu JJ. Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias con progenitores hemopoéticos. Inmunología 2000; 19:53-56.
16. Masa C, Negrreira S. Indicaciones actuales del trata-

- miento con gammaglobulinas intravenosas. *Inf Ter Nac Salud* 1994; 18:201-6.
17. Hahn BH. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL y col (eds). *Harrison Principios de Medicina Interna*, 14ª ed. McGraw Hill, Madrid, 1998.
 18. Uramoto KM, Michet CJ Jr., Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42:46-50.
 19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
 20. Espinosa Garriga G, Cervera Segura R, Font Franco J. Lupus Eritematoso Sistémico (II). Diagnóstico. Tratamiento. Escalas de actividad. Pronóstico. Embarazo y lupus. *Infección en el lupus eritematoso sistémico. Medicine* 2000 ;8:1505-12.
 21. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, ed. *Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos* 2001. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
 22. Stevens RJ, Andújar C, Edwards CJ, et al. Thalidomide in the treatment of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36:353-9.
 23. Lim KK, Su WP, Schroeter AL, et al. Cyclosporine in the treatment of dermatological disease: an update. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:1182-91.
 24. Vallejo I, Socías Ms, López C, et al. Inmunoglobulinas de administración intravenosa. Actualización de sus indicaciones. *Farm Hosp* 1999; 23(5):271-288.
 25. Pirofsky B, Kinzey DM. Intravenous immune globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and autoimmune diseases. *Drugs* 1992; 43:6-14.
 26. Anticuerpos monoclonales. *Panorama Actual Med* 2000; 24(231):144-155.
 27. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355:735-40.
 28. Hjelm Skog A, Ragnhammar P, Fagerberg J, et al. Clinical effects of monoclonal antibody 17-1A combined with granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-2 for treatment of patient with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48:463-70.
 29. Weiner LM. An overview of monoclonal antibody therapy of cancer. *Semin Oncol* 1999; 26:41-50.
 30. Livingston PD, Ragupathi G. Carbohydrate vaccines that induce antibodies against cancer. Previous experience and future plans. *Cancer Immunol Immunother* 1997; 45:10-19.
 31. Stevenson FK. DNA vaccines against cancer: From genes to therapy. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1413-18.
 32. Piulats J. Genómica y High throughput Screening (HTS) en la investigación farmacéutica. *Ibérica Actualidad Tecnológica* 1999; 419:226-7.
 33. Anónimo. *Prescrire* 2000; 20(211):740-44.
 34. Sotoca M. Revisión. Cuarenta años de interferones. *Farm Hosp* 1999; 24(4):205-213.
 35. Diasio RB, LoBuglio AF. Inmunomoduladores: fármacos inmunosupresores e inmunoestimulantes. En: *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Goodman and Gilman. Ed Mc Graw-Hill. Interamericana 9ª ed; 1.371-1.384.
 36. Iglesias Berengue I, Ortega López J. Nuevos fármacos inmunosupresores en el trasplante de órganos sólidos. *El farmacéutico hospitales* 2001, nº 119.
 37. Montes Santiago J, González Fernández A. Mejorando la supervivencia en el trasplante de órgano sólido. De la irradiación total a la utilización de anticuerpos monoclonales. *Inmunología* 2000; 19 (4): 139-147.
 38. Terapia inmunosupresora en los trasplantes. *Archivo del XVI Congreso Internacional de la Sociedad de Trasplantes*. Barcelona, agosto 1996. <http://www.transplantsquare.com> (Consulta: 24 /08/01).
 39. Unclassified Therapeutic Agents. En: *Drug Information* 2000. American Society of Health System Pharmacists 3.348-3.470.
 40. *Sirolimus*. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html> (Consulta: 24/08/01).
 41. Garrido R, Muros B, Mora R, et al. Estudio multicéntrico del tratamiento empírico de la neutropenia febril en el enfermo oncohematológico. *Farm Hosp* 2000; 24(5):304-313.
 42. Barrios Blandino A, González Alegre T, Olalla Sierra J. Infecciones en el paciente inmunocomprometido. En: *Acedo Gutiérrez MS, Barrios Blandino A, Díaz Simón R, Orche Galindo S, Sanz García RM, ed. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*, 4ª ed. Madrid. Hospital Universitario "12 de octubre", 1998:339-48.

43. Masur H, Fauci A. Infections in patients with inflammatory and immunologic defects. En: Isselbacher KJ, Martín JB, Braunwald E, Fauci A S, Wilson JD, Kasper DL, ed. *Harrison's principles of Internal Medicine*, 13ª ed. New York: McGraw-Hill, 1994; 494-8.
44. Pizzo PA. The Compromised Host. En: Bennett JC, Plum F. *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996; 1537-48.
45. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infection. *Drugs* 2001; 61 (Suppl.1):13-25.
46. Mendelson M. Fever in the immunocompromised host. *Emerg Med Clin North Am* 1998 Nov; 16(4): 761-79.
47. Vacunación en situaciones especiales. *Guía Práctica de Vacunaciones*. Centro de Estudios Ciencias de la Salud 2.000.
48. Barone JA, Hermes De Santis ER. Adverse Drug Reactions and Drug-Induced Diseases. En: Herfindal ET, Gourley DR, ed. *Textbook of Therapeutics. Drug and Disease Management*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 21-34.
49. www.anergysa.org/appen9.htm (consulta 15/10/2001).
50. Dávila González I, Salazar Sáez R, Moreno Rodilla E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy drugs. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15:161-181.