

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 9:
INMUNOLOGÍA

Tema 9.6:
TERAPIA EN INMUNOLOGÍA

Dra. Paola Toche P.



La inmunoterapia se define como un conjunto de métodos para estimular o modular el sistema inmune. Se aplica principalmente en enfermedades de origen alérgico, autoinmune, neoplásico e infeccioso. La inmunoterapia es un concepto amplio, en el presente capítulo abordaremos las indicaciones del uso de Inmunoglobulina intravenosa, la utilización de Anticuerpos monoclonales en enfermedades autoinmunes y neoplásicas y la inmunoterapia específica con alérgenos indicada en patología alérgica.

INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA

Recordemos que el sistema inmune humoral está representado principalmente por los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) que son sintetizados por los linfocitos B. Existen 5 clases de inmunoglobulinas: la IgG, IgA, IgM, IgE e IgD. A su vez la inmunoglobulina G posee subclases: IgG1 e IgG2. Las Igs poseen una fracción variable (Fab) mediante la cual se unen al antígeno (exógeno o endógeno) y una fracción constante (Fc) mediante la cual ejerce sus funciones efectoras.

La función de los anticuerpos es la defensa antimicrobiana para lo cual realiza sus funciones de neutralización, opsonización y activación del complemento y mantener una homeostasis interna para lo cual utiliza las redes tipo anti-idiotipo.

La Inmunoglobulina endovenosa (IgEv) es un concentrado de IgG, su preparación se realiza mediante la obtención de sangre de un pool de donantes (> 10.000 donantes) de donde se extrae la IgG. Debido a que es un producto biológico la sangre de los donantes es analizada con el fin de obtener un producto seguro.

La IgG obtenida posee anticuerpos (Acs) contra agentes infecciosos, Acs anti citoquinas, Acs anti Superantígenos y Acs anti factores de crecimiento.

MECANISMO DE ACCIÓN

La IgEv al poseer Acs anti infecciosos (IgG anti bacterias y virus) tiene un rol defensivo que ejerce a través su fracción unidora de antígeno (Fab) uniéndose directamente a él y realiza funciones efectoras (mediante su fracción constante o Fc) tales como la activación del complemento y la opsonización.

Además la IgEv posee Ac naturales que se unen mediante Fab a proteínas propias y que poseen una función homeostática controlando la aparición de patología autoinmune, alérgica y tumoral.

El efecto inmunomodulador de la IgEv se explica por la presencia de Acs anti super Ag (que constituyen eventuales gatillantes o perpetuantes de autoinmunidad), Acs que se unen a Acs patogénicos (Guillain Barre, Miastenia gravis, Púrpura Trombocitopénica Idiopática), inhibición de la síntesis de Ac patogénicos por parte de los linfocitos B (mediante fracción Fc los Acs). Además por la presencia de Acs anti CD4, anti Fas y anti citoquinas que inhiben la proliferación de los linfocitos T y de Acs que inhiben factores proinflamatorios (Ac anti citoquinas, anti proteínas del complemento).



INDICACIONES

En suma la IgEv está indicada como terapia de reemplazo en patología que curse con déficits de Acs y como terapia inmunomoduladora en patología en la que se ha observado éxito. Cuando la indicación es por déficit de Acs la dosis es de 0,4-0,8 mg por Kg cada 3 a 4 semanas según la patología de base, si el efecto buscado es la inmunomodulación la dosis es de 1 a 2 g por Kg.

A continuación se enumeran las indicaciones de IgEv según su utilidad de acuerdo a la evidencia científica.

UTILIDAD PROBADA

1- **Substitución de Acs** (Por enfermedades con déficit de anticuerpos)

- Inmunodeficiencias primarias que cursan con hipogamaglobulinemia.
- Inmunodeficiencias secundarias que cursan con hipogamaglobulinemia: SIDA pediátrico, leucemia linfocítica crónica B ,Transplante médula ósea

2-Inmunomodulación

Autoinmunidad

- Púrpura Trombocitopénico Idiopático, neutropenia
- Oftalmopatía de Graves

Enfermedades Infecciosas

- Vasculitis Kawasaki
- Infección por Citomegalovirus en transplante de órgano sólido

Enfermedades Neurológicas

- Sd Guillan Barré
- Polineuropatía desmielinizante crónica
- Neuropatía Multifocal motora

UTILIDAD PROBABLE

Necrosis epidérmica o Sd. Steven Johnson

Dermatomiositis

Miastenia gravis

Vasculitis ANCA +

LES

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los Anticuerpos monoclonales (AcMc) están dirigidos contra una proteína determinada. Estos se obtuvieron por primera vez de Híbridomas que son células producto de la fusión entre un linfocito B de ratón que ha sido inmunizado contra un antígeno y que produce anticuerpos contra un sólo epítipo y una célula de mieloma humana que tiene las características de inmortalidad y producción casi sin límites de estos anticuerpos

Debido a reacciones contra algunas proteínas de ratón presente en los AcMc se ha logrado obtener mediante ingeniería genética dos tipos de AcMc que son los actualmente más utilizados en la práctica clínica. Los AcMc quiméricos que se caracterizan por poseer la fracción unidora de antígeno (Fab) de origen murino y la fracción Fc de origen humano y los AcMc humanizados que contienen más del 90% de proteína humana (incluyendo la fracción Fc) y permaneciendo solamente una mínima fracción de origen murino en la porción de unión al antígeno (Fab). Fig 1

PENDIENTE FOTO

1.- *Región constante (Fc) / Región unidora de Antígeno*
ANTICUERPO MURINO (de ratón)

2- *Regiones unidoras de antígeno de ratón ANTICUERPO QUIMÉRICO*

Existen otros subtipos de AcMc: los fragmentados que corresponden a la fracción Fab, utilizados en prevención de trombosis y degeneración macular en el ojo y los AcMc conjugados a los que se les ha unido otras moléculas marcadas que se utilizan en el tratamiento de linfomas refractarios. Los AcMc humanizados y quiméricos son los más utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tumorales, autoinmunes, en el manejo de los trasplantes y prevención de enfermedades infecciosas entre otros.

En las enfermedades neoplásicas existe sobreexpresión tisular de factores de crecimiento celular, los AcMc se dirigen contra las proteínas oncogénicas (moléculas de superficie) y los factores de crecimiento tumoral induciendo una respuesta citotóxica antitumoral directa e indirecta (ADCC, activación del complemento). Además los AcMc inhiben la proliferación celular y la angiogénesis.

Los AcMc se utilizan como coadyuvantes de la quimioterapia en algunas neoplasias tales como leucemias y linfomas B y cáncer colorrectal metastático entre otras.

En las enfermedades autoinmunes se produce una activación anómala de los linfocitos con una producción excesiva de mediadores proinflamatorios como las citoquinas. Los AcMc se unen a los receptores de superficie presentes en los linfocitos inhibiendo su activación. Además son capaces de unirse a citoquinas relevantes en la patogenia de la enfermedad como es el caso de los AcMc anti TNF alfa utilizados en Artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn.

Los AcMc son utilizados como inmunosupresores en la prevención y tratamiento del rechazo de trasplante de órganos. Además en patología infecciosa los AcMc se utilizan como prevención de la infección por virus respiratorio sincicial en niños prematuros (Plimizumab) y como prevención frente a exposición de virus hepatitis B

La tabla 1 muestra los AcMc utilizados en la práctica clínica

Nombre genérico	Nombre comercial	Tipo de Anticuerpo	Antígeno al cual se une el Ac	Uso terapéutico	Fecha aprobación FDA
Muronomab	OKT3®	IgG2a murino	CD3	Inmunosupresión (trasplantes)	1986
Abxicimab	ReoPro®	Fab quimérica	GP1Ib/IIla	Prevención de trombosis	1994
Rituximab	Rituxan®	IgG1 quimérica	CD20	Linfoma No-Hodgkin	1997
Daclizumab	Zenapax®	IgG1 humanizada	CD25	Inmunosupresión (trasplantes)	1997
Basiliximab	Simulect®	IgG1 quimérica	CD25	Inmunosupresión (trasplantes)	1998

Palivizumab	Synagis®	IgG1 humanizada	VRS	Profilaxis infección VRS	1998
Infliximab	Remicade®	IgG1 quimérica	TNF α	Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoídea	1998
Trastuzumab	Herceptin®	IgG1 humanizada	Her2	Metástasis de cáncer de mama	1998
Gemtuzumab	Mylotarg®	IgG4 humanizada	CD33	Leucemia mieloide aguda	2000
Alemtuzumab	Campath®	IgG1 humanizada	CD52	Leucemia mieloide crónica	2001
Ibritumomab	Zebalin®	IgG1 murina	CD20	Linfoma No-Hodgkin	2002
Adalimumab	Humira®	IgG1 Humana	TNF α	Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoídea	2002
Omalizumab	Xolair®	IgG1 humanizada	IgE	Asma	2003
Tositumomab	Bexxar®	IgG2a murina	CD20	Linfoma No-Hodgkin	2003
Efalizumab	Raptiva®	IgG1 humanizada	CD11a	Psoriasis	2003
Cetuximab	Erbitux®	IgG1 quimérica	EGFR	Cancer colorrectal	2004
Bevacizumab	Avastin®	IgG1 humanizada	VEGF	Cancer colorrectal	2004
Natalizumab	Tyzabri®	IgG4 humanizada	α 4 integrina	Esclerosis múltiple	2004
Ranibizumab	Lucentis®	Fab humanizada	VEGF	Degeneración macular	2006
Panitumumab	Vectibix®	IgG2 humana	EGFR	Cancer colorrectal	2006
Eculizumab	®Soliris	IgG1 humanizada	C5	Enfermedades inflamatorias	2007
Certolizumab	Cinzias®	Fab PEGylado humanizado	TNF α	Enfermedad de Crohn	2008

EGFR:Receptor del factor de crecimiento epidermal VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa VRS: Virus respiratorio sincicial Fab: Fracción unidora de antígeno PEG : Polietilen glicol



INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS

En las últimas décadas se ha reportado un aumento significativo de las enfermedades atópicas que se manifiestan clínicamente como Rinitis, Asma Dermatitis atópica y Alergia alimentaria.

Las enfermedades atópicas tienen una base genética, que es mediada por inmunoglobulina E (IgE) y se expresan en el tiempo probablemente influenciadas por una exposición ambiental a determinados alergenitos de diferentes orígenes. Algunos ejemplos de alergenitos son los inhalados o respiratorios como los ácaros presentes en el polvo, hongos, fanerios de animales (perro, gato, plumas), cucarachas y los pólenes de árboles, pastos y malezas. También pueden constituir alergenitos los alimentos (maní, huevo, leche entre otros), los venenos de insectos (himenópteros) y fármacos (penicilina)

La inmunoterapia con alergenitos se utiliza en enfermedades alérgicas con el fin de desensibilizar a un determinado alergenito. La inmunoterapia contra enfermedades alérgicas se define como la administración de alergenitos en dosis creciente y repetida hasta alcanzar tolerancia dicho alergenito, por tanto, es alergenito específica.

La inmunoterapia se utiliza en la actualidad (indicada por la OMS) en las siguientes enfermedades alérgicas:

- 1.- Picadura de Himenóptero (abeja o avispa) en la cual se certifique alergia IgE dependiente mediante prick tests o IgE específica y que hayan presentado reacciones generalizadas, es decir, a distancia del sitio de picadura tales como urticaria, angioedema, broncoespasmo o shock anafiláctico.
- 2.- Rinitis alérgica en la cual se certifique alergia IgE dependiente a algún aeroalergenito mediante prick tests o IgE específica.
- 3.- Asma alérgica (leve a moderada) en la cual se certifique alergia IgE dependiente a algún aeroalergenito mediante prick tests o IgE específica.

La inmunoterapia puede de modificar el curso natural de algunas enfermedades alérgicas mediadas por inmunoglobulina E, es así, como numerosos estudios demuestran su capacidad en prevenir el desarrollo de asma en pacientes con rinitis ya que posee un efecto multiorgánico y duradero a largo plazo que persiste largos períodos luego de suspender su administración.

Además se ha observado que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes ya que disminuyen la presencia e intensidad de los síntomas y la dosis de fármacos de mantención y rescate como es el caso del asma.

En el caso los pacientes alérgicos a abejas o avispa se ha comprobado que la inmunoterapia a himenópteros es capaz de evitar reacciones anafilácticas severas frente a nuevas picaduras. Sin embargo, debido a que la inmunoterapia no ejerce su efecto de inmediato, los pacientes deben además portar un kit de urgencia en caso de picaduras que consta de un autoinyector de adrenalina indicada en hipotensión y angioedema de laringe, corticoides (indicado siempre en reacciones alérgicas para prevenir fase tardía, antihistamínico (indicado siempre en reacciones).

El mecanismo por el cual ejercería su acción es un cambio de la respuesta Th2 hacia una respuesta Th0 y Th1 lo que se traduciría en una tolerancia al alergenito es cuestión.

En la actualidad se utilizan dos modalidades de administración: subcutánea y oral con efecto probablemente similar. En ambos tipos de administración pueden presentarse reacciones

adversas, en el caso de la inmunoterapia subcutánea debe administrarse por un médico en medio hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Orange J, Hossny E, Weiler C, Ballow M, Berger M, Bonilla F et al Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-53.
- 2- James B. Bussel, MD,a Lisa Giulino, MD,a Susan Lee, MD,c Vivek L. Patel, BS Update on Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:118-135
- 3- Martin-Mateos MA. Monoclonal antibodies in Pediatrics: use in prevention and treatment. *Allergol et Immunopathol* 2007;35(4):145-50
- 4- Aires da Silva F, Corte-Real S and Goncalves J. Recombinant Antibodies as Therapeutic Agents Pathways for Modeling New Biodrugs *Biodrugs* 2008; 22 (5): 301-314
- 5- Bousquet P J, Demoly P, Passalacqua G, Canonica W and Bousque J Immunotherapy: clinical trials – optimal trial and clinical outcomes *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:561–566.
- 6- Halken S, Lau S and Valovirta E New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (Suppl. 19): 60–70

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, sano con antecedente de angioedema de mano por picadura de avispa en pulgar en 2002. En el 2006 refiere urticaria de tronco y extremidades por picadura de un insecto (al parecer una avispa) en la planta del pie. Durante el verano del 2008 presenta nuevamente 5 minutos posterior a picadura en el brazo de una avispa, cuadro de urticaria generalizada, angioedema facial, dolor abdominal intenso y sensación de mareo.

¿Cuál es el diagnóstico de este paciente y qué estudio y tratamiento le indicaría?

- a- Reacción de hipersensibilidad retardada a avispa, solicito prick tests a avispa e indico corticoides en caso de nueva picadura
- b- Anafilaxia (reacción alérgica generalizada) por picadura de himenóptero, solicito IgE específica a avispa y abeja e indico inmunoterapia específica más portación de kit de urgencia.**
- c- Reacción autoinmune inducida por avispa, solicito IgE específica a avispa e indico corticoides
- d- Anafilaxia por picadura de avispa, solicito IgE específica a avispa e indico portación de kit de urgencia
- e- Ninguna de las anteriores



Fundamento

a.- Se trata de reacción de hipersensibilidad inmediata pues se presenta minutos posterior a picadura del himenóptero

b.- Anafilaxia pues comprometa varios sistemas (piel: urticaria y angioedema, gastrointestinal: dolor, y cardiovascular con probable hipotensión arterial que se manifiesta como sensación de mareo. El estudio etiológico debe incluir tests cutáneos (prick tests) y/o IgE específica a Abeja y Avispa.

El tratamiento a indicar de inmediato es portar un **Kit de urgencia** por el riesgo de repetir una nueva reacción generalizada que consta de:

1. Autoinyector de adrenalina indicada en hipotensión y angioedema de laringe.
2. Corticoides: indicado siempre en reacciones alérgicas para prevenir fase tardía
3. Antihistamínico: indicado siempre en reacciones

Además debe indicarse **Inmunoterapia específica** a avispa o abeja según resultado de IgE específica o prick tests en este caso por tratarse de reacción generalizada (a distancia del sitio de picadura)

d.- Esta alternativa no menciona inmunoterapia específica que está indicada el tipo de reacción que presentó este paciente.