

MESA REDONDA: AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON BASE INMUNOLÓGICA

(Moderador: J.M. García)

Historia, y clasificación. Gammaglobulina subcutánea

J.M. García Martínez

Sección de Alergia e Inmunología clínica. Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

RESUMEN

La intervención inmunológica más antigua conocida es la variolización, y en el siglo XVIII se inicia la vacunación de modo empírico. Desde el siglo XIX se adquieren progresivamente conocimientos y técnicas (atenuación e inactivación de gérmenes, cultivo de virus en tejido vivo, técnicas recombinantes) que han hecho de la vacunación uno de los métodos más costo/efectivos en prevención de enfermedades, y se esperan novedades en este campo (vacuna de VIH, CMV, rotavirus, estreptococo grupo B...). En el siglo XX se van conociendo progresivamente las inmunodeficiencias primarias, y con Bruton se inicia el tratamiento específico de las mismas, con gammaglobulina, y más tarde mediante trasplante de médula ósea. El conocimiento del sistema inmune adquirido a raíz de diversos avances técnicos (anticuerpos monoclonales, citometría de flujo, fraccionamiento de médula ósea, determinación de HLA, etc.) en el contexto "estimulante" de la epidemia de SIDA desde los 80 ha permitido nuevos avances terapéuticos en sustitución, modulación, reconstitución y supresión inmunológica sin precedentes (vacunas, inmunoterapia antialérgica, fármacos inmunosupresores, diferentes formas de gammaglobulinas, citocinas, enzimas, anticuerpos monoclonales, trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia génica).

En breve se va a comercializar en España un preparado de gammaglobulina para uso subcutáneo (Vivaglobin®), con alto contenido de IgG y perfil de subclases de IgG fisiológico. Se recomienda administración semanal, dosis de 100 a 200 mg/kg, a 20 ml/hora, y se consiguen niveles más estables que con gammaglobulina IV. Indicado en inmunodeficiencias de anticuerpos, se propugna su uso domiciliario. Con pocos efectos adversos de índole local, hay

datos sobre seguridad, eficacia, costo/efectividad y calidad de vida en relación a su uso, en adultos y niños. Queda por determinar en nuestro contexto socio sanitario aspectos como qué pacientes son candidatos a este tratamiento, su formación, aspectos logísticos, etc.

Palabras clave: Gammaglobulina subcutánea. Inmunodeficiencias. Tratamiento.

APUNTES HISTÓRICOS

En el siglo VII aparecen las primeras referencias a variolización en China y Turquía, técnica que se traslada a Inglaterra en el siglo XVIII¹ y Jenner en 1798 inicia de modo empírico la vacunación (introducción de material de pústulas de viruela de las vacas en la piel de individuos sanos)². En la segunda mitad del siglo XIX Pasteur observó la atenuación de los gérmenes infecciosos al mantenerlos *in vitro*, lo que condujo a la obtención de la vacuna de la rabia (1885) y vacunas frente a gérmenes muertos (fiebre tifoidea, cólera, peste).

En el primer tercio del siglo XX se desarrollan nuevas técnicas que posibilitan nuevas vacunas: inactivación de gérmenes (toxoides tetánico y diftérico, y bacilo de Calmette-Guérin), cultivo de virus en embrión de pollo (fiebre amarilla y gripe), y en la década de 1940 cultivo de fibroblastos humanos (sarampión...). En la segunda mitad del siglo XX se han obtenido más de 50 vacunas, con nuevas técnicas como las recombinantes, y se trabaja en la actualidad más vacunas (VIH, CMV, rotavirus, estreptococo grupo B), siendo la vacunación una de las medidas con mejor relación coste-beneficio en prevención de enfermedades³.

La inmunización activa requiere capacidad de respuesta del organismo frente a la infección (o a otros antígenos, como los tumorales). Hasta 1950 se habían descrito algunas *inmunodeficiencias primarias* (candidiasis mucocutánea crónica en 1929, ataxia te-leangiectasia en 1926, síndrome de Wiskott-Aldrich en 1937)⁴. En 1952 Bruton describe un niño de 8 años con infecciones recurrentes y ausencia de fracción gamma en el proteinograma, que mejoró al administrarle *gammaglobulina* humana por vía intramuscular⁵. El conocimiento actual del defecto genético y funcional de la mayoría de las más de 100 inmunodeficiencias primarias descritas se ha acompañado de avances en tratamiento, como son los preparados de gammaglobulina cada vez más eficaces y seguros, para uso intramuscular y posteriormente intravenoso⁶, y gammaglobulinas específicas de diversos orígenes frente a VRS, hepatitis A y B, rabia, tétanos, varicela-zóster, CMV, anti-Rho, y anticuerpos monoclonales frente a VRS.

Por otro lado, en 1968 se practican los primeros *trasplantes de médula ósea* en inmunodeficiencias primarias (Wiskott Aldrich e inmunodeficiencia combinada grave ligada a X)⁷, a finales de los 70 el conocimiento de los antígenos de histocompatibilidad y poco después el desarrollo de técnicas de fraccionamiento de médula ósea con extracción de linfocitos maduros del donante facilitó el trasplante de donantes idénticos y haplo idénticos respectivamente en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias⁸.

La obtención de *anticuerpos monoclonales* por Milstein en los primeros 80^{9,10} fue clave en el desarrollo de técnicas de estudio del sistema inmune (*citometría de flujo* entre otras), que con la epidemia de SIDA generó un conocimiento del mismo (auténtica disección a nivel subcelular y bioquímico) que incluye descripción de citocinas, receptores de membrana, factores de transcripción citoplásmicos, vías de activación celular, genes codificadores, reguladores..., y sus correspondientes estimuladores e inhibidores. Y se han obtenido citocinas, anticuerpos monoclonales como bloqueantes de las mismas o sus receptores, y medicamentos inmunosupresores, para uso terapéutico en todo tipo de enfermedades relacionadas (inmunodeficiencias, autoinmunidad...).

La *terapia génica* ha tenido relativo éxito reciente en los primeros ensayos en humanos (inmunodeficiencia combinada grave ligada a X por defecto de cadena gamma común de receptor de interleucinas)¹¹ aunque la aparición de leucemia en algunos pacientes (por inserción del gen transferido cerca de un oncogén que resultó activado) ha obligado a replantearse aspectos técnicos del procedimiento.

La reconstitución inmunológica se ha impulsado con el *trasplante de progenitores hematopoyéticos*

extraídos de sangre periférica tras estimulación de los donantes con factores de crecimiento (G-CSF) o de sangre de cordón^{12,13} y el uso de técnicas de condicionamiento de intensidad reducida para evitar el rechazo y los fallos tardíos de injerto¹⁴. Y estamos frente a una nueva explosión de conocimientos, ahora sobre los mecanismos de la *inmunidad innata*.

POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN INMUNOLÓGICA

Es difícil clasificar de un modo simple y exhaustivo la intervención sobre un sistema estructural y funcionalmente complejo. Podemos basarnos en:

¿PARA QUÉ? Para corregir insuficiencias, errores o efectos deletéreos de la respuesta inmunológica:

- Infección.
- Alergia.
- Autoinmunidad/inflamación.
- Inmunodeficiencia.
- Cáncer.
- Rechazo.

¿QUÉ hacer y CÓMO?

1. Inmunoestimulación: Vacunas.

– Anticuerpos monoclonales.

2. Inmunosupresión: farmacoterapia: corticoides, inhibidores de la calcineurina.

– Ablación hematológica: quimioterapia, radioterapia.

– Inhibición de la activación: anticuerpos monoclonales (anticitocinas IL-4, IL-5 anti-TNF- α , antirreceptor de citocinas).

3. Inmunomodulación: Inmunoterapia con alérgenos (clásica, alérgoides y adyuvantes, péptidos y alérgenos recombinantes, secuencias inmunoestimuladoras de ADN CpG, anticuerpos monoclonales anti-IgE).

4. Inmunoglobulinas intravenosas a dosis altas (autoinmunes).

5. Inmunorreconstitución: trasplante de progenitores hematopoyéticos:

– Terapia génica.

6. Inmunosustitución: Inmunoglobulina (intravenosa, subcutánea).

- Anticuerpos monoclonales anti-VRS, inmunoglobulinas específicas (tétanos, varicela-zóster...).
- Citocinas: IFN- γ , IL-2.peg.
- Enzimas: ADA.peg.

EN RESUMEN:

- Vacunas antiinfecciosas.
- Inmunoterapia antialérgica.
- Farmacoterapia (inmunosupresores).
- Gammaglobulinas (intravenosa/subcutánea, estándar o específicas).
- Citocinas.
- Enzimas.
- Anticuerpos monoclonales.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia génica.

INMUNOGLOBULINA SUBCUTÁNEA

En algunos países de Europa y en EE.UU. se ha venido usando la vía subcutánea desde hace tiempo para administrar gammaglobulinas con preparados de uso IV en *ámbito domiciliario*, lo que constituye una ventaja teórica sobre el empleo hospitalario. Recientemente hay en el mercado varios preparados específicos para vía subcutánea, y uno de ellos ha sido “informado favorablemente” por el Comité de Evaluación de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo (reunión del 29 de noviembre de 2005), y será próximamente comercializado en España con el nombre de Vivaglobin®. El mismo preparado ha sido aprobado por la FDA en enero de 2006.

Se trata de inmunoglobulina pasteurizada normal, humana polivalente, en solución al 16 %, con más de 96 % de IgG, y distribución de subclases similar a la presente en plasma normal. Se administra semanalmente y su biodisponibilidad es de 73 % de la IV, Ello significa que se requiere un equivalente a 137 % (entre 103 y 192 %) de la dosis IV, 100 a 200 mg/kg semanal para lograr el nivel estable final a las 10-12 semanas, con niveles de IgG relativamente constantes, entre 800-900 mg/dl, en contraste con los picos observados con la administración IV. Se administra a 20 ml/hora, con máximo de 15 ml, debiéndose repartir en varios pinchazos si se excede dicho volumen.

La *indicación* exclusiva es el tratamiento sustitutivo en las inmunodeficiencias de anticuerpos. No se ha estudiado en menores de 2 años.

El *efecto adverso* más frecuente es reacción local, (edema, eritema y picor) leve a moderado y que tiende a ser menor tras la administración repetida. Se han descrito otros efectos con relación incierta con el

producto (cefalea, alteraciones gastrointestinales...). Se debe tener especial precaución en la primera administración pues pueden aparecer fiebre, escalofríos, náusea y vómitos.

Hay datos sobre *seguridad, eficacia, costo/efectividad y calidad de vida* en relación al uso de gammaglobulina subcutánea, en adultos y niños¹⁶⁻²¹.

Queda por determinar en nuestro contexto socio sanitario el perfil del paciente candidato a este tratamiento (joven, acceso venoso difícil, ambiente rural alejado de centros hospitalarios, aunque no son condiciones imprescindibles), programa de “formación de formadores” (personal sanitario), programa de formación y de supervisión y control clínico de pacientes, suministro de medicación y material²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein AM. A history of immunology. San Diego: Academic Press; 1989:24-37.
2. Plotkin S, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Eds): Vaccines. Philadelphia; WB Saunders; 1999. p. 1-12.
3. Posfay-Barbe KM, Greenberg DP. Immunization. In: Phireman Ph (Ed). Atlas of allergies and clinical immunology. Mosby Elsevier. 2006. p. 379-96.
4. Stiehm RE, Ochs HD, Wilkenstein JA. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkenstein JA (Eds). Immunologic disorders in infants and children. Elsevier Saunders. 2004. p. 289-355.
5. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9:722-8.
6. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH. Use of intravenous gammaglobulin in antibody immunodeficiency. Results of a multicenter controlled trial. Clin Immunol Immunopathol. 1982;22:60-7.
7. Gatti RA, Mmewissen HJ, Allen HD. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet. 1968;2:1366-9.
8. Reinherz EL, Geha R, Rapoport JM. Reconstitution after transplantation with T lymphocyte depleted HLA haplotype mismatched bone marrow, for severe combined immunodeficiency: Prot Natl Acad Sci USA. 1983;79:6047-51.
9. Milstein C. 12th Sir Hans Krebs Lecture. From antibody diversity to monoclonal antibodies. Eur J Biochemistry. 1981;118: 429-36.
10. Galfre G, Milstein C. Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures. Methods in Enzymology. 1981; 73(Pt B):3-46.
11. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science. 2000;288:669-72.
12. Steward CG, Jarisch A. Haematopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. Arch Dis Child 2005; 90:1259-63.
13. Bhattacharyac A, Slatter MA, Chapman CE et al. Single centre experience of umbilical cord stem cell transplantation for primary immunodeficiency. Bone Marrow Transplantation. 2005; 36:156-62.
14. Jacobson DA, Duerst R, Tse W et al. Reduced intensity haematopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. Lancet. 2004;364:156-62.
15. Ficha técnica: Immune Globulin Subcutaneous (Human) Vivaglobin®, ZLB Behring.

16. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345:365-9.
17. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl M, Björkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000;20:94-100.
18. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Quality of Life Research*. 2005;14:1683-91.
19. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:936-42.
20. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:630-3. Cuatro pacientes.
21. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*. 1996;98:1127-31.
22. Aznar J, comunicación personal. Reunión de expertos, Barcelona, mayo de 2005.