

Inmunomoduladores: Usos clínicos y perfil farmacodinámico de los inmunoestimulantes biológicos.

Antonio Salas Riczker

Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad Central del Ecuador. Sociedad Ecuatoriana de Farmacología. Sociedad Ecuatoriana de Alergología, Inmunología y Ciencias Afines.

Resumen

Se presentan y analizan las sustancias biológicas capaces de amplificar o restaurar la función inmunitaria en diversas enfermedades autoinmunitarias, infecciosas, inmunodeficiarias o neoplásicas. Estos fármacos incluyen: bacilo Calmette-Guérin y otros adyuvantes, hematopoyetinas, hormonas tímicas, inmunoglobulina intravenosa, interferones y aldesleuquina. **Rev Fac Cien Med (Quito) 2001; 26(2-3): 3-10**

Palabras clave: Inmunología, inmuno-farmacología, inmuno-moduladores, inmuno-estimulantes.

Abstract

It is presented the biological substances capable of amplifying or restoring the immune response in various autoimmune diseases, infectious diseases, immunodeficiency, and malignancies. These pharmacological products include: Calmette-Guerin's bacillus and others adjuvant, hematopoyetins, thymus hormones, intravenous immunoglobuline, interferon and aldesleukine. **Rev Fac Cien Med (Quito) 2001; 26(2-3): 3-10**

Key words: Immunology. Immuno-pharmacology, immuno-modulators, immuno-stimulants.

Introducción

Los inmunoestimulantes son capaces de: 1) Aumentar o restablecer los mecanismos efectores o mediadores de defensa del huésped, 2) Disminuir o restablecer los mecanismos de la reacción inmunitaria, 3) Reemplazar al efector del daño o a sus mecanismos mediadores con derivados biológicos naturales o sintéticos, o 4) Aumentar la respuesta del huésped a las vacunas y agentes quimioterápicos.¹

Para comprender con precisión la farmacodinamia de los inmunoestimulantes es recomendable revisar la interacción entre las diversas células y mediadores químicos que protagonizan la respuesta inmunitaria, para lo cual remitimos al lector a publicaciones didácticas previas.²⁻⁵ La respuesta inmunitaria es un proceso de armónica interacción celular que permite combatir a la gran variedad de noxas citolesivas en los diversos tipos de enfermedades infecciosas, autoinmunitarias o neoplásicas. Las células y mediadores solubles que participan en aquella respuesta constan en la tabla 1.

Tabla 1. Elementos que protagonizan la respuesta inmunitaria.

CÉLULAS	MEDIADORES SOLUBLES
<p>1) Linfocitos: 2 poblaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T (capacitados por el timo) • Linfocitos B (procedentes de la médula ósea) <p>Subpoblaciones de linfocitos T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T^H: Ayudadores/inductores y de hipersensibilidad retardada • T^S (Supresores/citotóxicos) <p>Los linfocitos T^S son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TH₁ (secretan IL-2, γ-IFN, TNF-β, IL-3, GM-CSF) • TH₂ (producen IL-4,5,6,10 y 13) <p>2) Fagocitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema fagocítico mononuclear: <ul style="list-style-type: none"> -Monocitos (circulantes) -Macrófagos (tisulares): células de Langerhans (piel), células dendríticas o interdigitantes (ganglios linfáticos), macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado), macrófagos esplénicos (bazo), mesangio intraglomerular (riñón), células A sinoviales (articulaciones) y microglia (cerebro) • Neutrófilos • Eosinófilos <p>3) Tercera población de células linfoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células NK (natural killer) • Células K (killer) • Células LAK (killer activadas por linfocitos). <p>4) Células accesorias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basófilos (circulantes) • Mastocitos (tisulares: del tejido conectivo y de las mucosas) • Plaquetas 	<p>1) Citoquinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interleuquinas: IL-1 a IL-10 • Interferones; α-IFN y γ-IFN • Factores de necrosis tumoral: α-TNF, β-TNF • Hematopoyetinas: G-CSF; GM-CSF y M-CSF <p>2) Inmunoglobulinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgM • IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) • IgA (IgA1, IgA2) • IgAs (secretoria) • IgE <p>3) Complemento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vía alternativa (de la properdina; innata) • Vía clásica (del C1q; adaptativa) • Complejo de ataque (formado por C5 a C9) <p>4) Mediadores inflamatorios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cininas: bradicinina y lisil-bradicinina (calidina) • Histamina • Factor quimiotáctico de neutrófilos • IL-8 • Anafilotoxinas: C3a y C5a • Lisozima • Eicosanoides: prostaglandina E2, leucotrienos B1 y D1 • Factor activador de plaquetas (PAF) • Proteínas reactivas de fase aguda: proteína C reactiva de unión a lipopolisacáricos, proteína A amiloide sérica, transferrina, lactoferrina, factor B del complemento y α-1 antitripsina • Sistema de coagulación: factor XII (de Hageman) • Sistema fibrinolítico: Plasmina

Dirección para correspondencia: Dr. Antonio Salas Riczker. Conclinas Calle A No. 19 y Av. Mariana de Jesús, Edificio O.R.L., 3er. piso, oficina 302, Quito - Ecuador.

La regulación del sistema inmunitario y los métodos que modifican selectivamente la función inmunitaria para el tratamiento de las enfermedades humanas es estudiada por la inmunofarmacología que incluye en su estudio a los inmunoestimulantes biológicos (Tablas 2 y 3) que brindan la esperanza de amplificar la respuesta inmunitaria o de restaurarla.⁶⁻¹³

Tabla 2. Clasificación de los inmunoestimulantes biológicos.

BACILOS Y OTROS ADYUVANTES	
<ul style="list-style-type: none"> • Bacilo Calmette-Guérin • <i>Corynebacterium parvum</i> • Dipéptido muramílico Lys¹⁸ • Lentinano • Paquimarano • Picibanilo 	
CITOQUINAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Hematopoyetinas: <ul style="list-style-type: none"> - Factor estimulante de colonias granulocíticas (Filgrastim y Lenograstim) - Factor estimulante de colonias granulocítico / macrofágicas (Molgramostim, Regramostin y Sargramostin) - Interleuquina 6 - Interleuquina 11 ó Oprelvequina • Interleuquina 2 ó Aldesleuquina 	
HORMONAS TÍMICAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Timoestimulina • Timopentina • Timosina alfa-1 • Factor humoral tímico • Timalfasina 	
INMUNÓGENOS ARTIFICIALES	
<ul style="list-style-type: none"> • "Pasivos" <ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulinas intravenosas (polivalentes e hiperinmunes) - Inmunoglobulinas intramusculares (polivalentes e hiperinmunes) • "Activos" <ul style="list-style-type: none"> - Vacunas 	
INTERFERONES	
<ul style="list-style-type: none"> • Interferones tipo I <ul style="list-style-type: none"> - Interferón alfa (2a, 2b, n1, n3) - Interferón beta (1a, 1b) • Interferones tipo II <ul style="list-style-type: none"> - Interferón gamma (1b) 	

Bacilo Calmette-Guérin y otros adyuvantes

El bacilo Calmette-Guérin es una cepa viable atenuada de *Mycobacterium bovis*; el dipéptido muramílico es un componente activo del BCG. El efecto del BCG contra el carcinoma no está completamente entendido. Podría estar relacionado tanto con una respuesta inflamatoria como con una respuesta inmunitaria. La administración intravesical de BCG en suspensión produce una respuesta granulomatosa local así como de los ganglios linfáticos regionales; la respuesta inflamatoria estimula la producción de macrófagos con efecto tumoricida. La presencia de interleuquina-2, producida por los linfocitos

T ayudadores activados y que activan a las células NK, también se ha visto en la orina de los pacientes que responden al tratamiento con BCG. No obstante, se desconoce la relación de estos fenómenos con el efecto antineoplásico.⁹

Extractos lipídicos de BCG (v.gr., residuo extraíble por metanol) así como preparaciones de *Corinebacterium parvum*, no patógenas, podrían tener similares propiedades inmunoestimulantes no-específicas.

El dipéptido muramílico Lys¹⁸, un derivado químicamente definido de la pared celular del BCG, permite inducir la recuperación de la médula después de quimioterapia antineoplásica.¹⁴

Tabla 3. Inmunoestimulantes biológicos: vías de administración y presentaciones.

Nombre genérico (nombre comercial)	Vías de administración	Presentaciones
BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN (ImmuCyst., PACIS, TheraCys, TICE BCG.)	Intravesical	Cepa Connaught: Vial 81 mg (peso seco) ó 10.5 x 10 ⁸ unidades formadoras de colonias (CFU). Vial aproximadamente 3 x 10 ⁸ CFU. Cepa Montreal: Vial 2 a 10 x 10 ⁸ CFU. Vacuna BCG cepa Tice: Vial 1 a 8 x 10 ⁸ CFU ó (1 a 8 x 10 ⁸ CFU ó aproximadamente 50 mg (peso seco).
G-CSF: FILGRASTIM (Neupogen) ; LENOGRASTIM (Granocyte) ;	SC, IV	Vial 300 mcg (30 MU)/ml Vial ≥ 63 mcg (33.6 MU)/ml
GM-CSF: MOLGRAMOSTIM (Leucomax) ; SARGRAMOSTIM (Leukine)	Infusión IV	Vial 150 mcg (1.67 x 10 ⁶ U), 300 mcg (3.33 x 10 ⁶ U), 400 mcg (4.44 x 10 ⁶ U)
INMUNOGLOBILINA INTRAVENOSA (Gamimune N, Gammagard, Gammagard-IV, Iveegam, Polygam, Sandoglobulin, Venoglobulin-I)	Infusión IV	Vial 250 mcg (1.25x10 ⁷ U), 500 mcg (2.5x10 ⁷ U) Viales 0.5g/10 ml, 1g/20ml, 1g/33 ml, 2.5g/50ml, 3g/100 ml, 5 g / 100 ml, 6g/200ml, 10g/200ml
INTERFERÓN ALFA-1 (Infergen)	Parenteral	Viales 9 mcg/0.3 ml y 15 mcg/0.5 ml
INTERFERÓN ALFA-2a (Roferon-A) ; INTERFERÓN ALFA-2b (Intron A, Intron Pen) ;	IM, SC I M, S C, intralesional	Viales 3 millones UI/ml Viales 3, 5, 10 y 25 millones UI
INTERFERÓN ALFA-n1 (Wellferon)	IM, SC	Viales 3 y 10 millones UI
INTERFERÓN ALFA-n3 (Alferon N)	Intralesional	Vial 5 millones UI/ml
INTERFERÓN BETA-1a (Avonex)	IM	Vial 33 mcg (6.6 millones UI)
INTERFERÓN BETA-1b (Betaseron)	SC	Vial 0.3 mg (9.6 millones UI)
INTERFERÓN GAMMA-1b (actimmune)	SC	Vial 100 mcg (3 millones UI)/0.5 ml
INTERLEUQUINA-2 ó ALDESLEUQUINA (Proleukin ;, Tecleukin)	Infusión IV	Proleukin, Vial 22 millones UI (1,3 mg) + 1.2 ml agua estéril (concentración final = 18 millones UI/ml)
INTERLEUQUINA-11 ó OPRELVEQUINA (Neumega)	SC	Vial 5 mg (actividad específica aproximada a 8 x 10 ⁶ unidades/mg)
INTERLEUQUINA-11 ó OPRELVEQUINA (Neumega)	SC	Vial 50 mg

∴ Productos disponibles en el Ecuador

Una variedad de productos microbianos (incluyendo microorganismos completos y extractos) se los ha utilizado como inmunomoduladores adyuvantes de los tratamientos antineoplásicos estándares. Entre ellos podemos mencionar al **picibanilo (OK432)**, **lentinano** y **paquimarano**. Estos agentes preparan a los macrófagos para la liberación de varias citoquinas (incluyendo IL-1, factores estimulantes de colonias y factor de necrosis tumoral alfa). El TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) se libera hacia el suero de los animales tratados con BCG, después de la injuria por endotoxinas; también se considera que el TNF-alfa es un mediador importante de la reacción hipotensiva del shock endotóxico asociado a las bacteremia por gram-negativos.

Aplicaciones terapéuticas: El bacilo Calmette-Guérin se lo aplica para profilaxis y tratamiento del cáncer vesical. BCG se usa por vía intracavitaria para profilaxis y tratamiento del carcinoma vesical de células transicionales superficiales, tanto de la enfermedad primaria (multifocal, de alto grado) como de la recaída. Se usa para reducir la frecuencia de la recurrencia tumoral después de resección transuretral y para eliminar los tumores existentes, incluyendo los tumores Ta y T1 y el carcinoma in situ (CIS) asociado o no a tumores papilares. No está indicado para tratar tumores papilares que ocurren solos. La posología consta en la Tabla 4.

Tabla 4. Bacillus Calmette-Guérin: formas tópicas de administración.

Cepa viva Connaught
Vía intracavitaria, 1 vial (81 mg) reconstituido y luego diluido en 50 ml de cloruro de sodio al 0.9% para inyección, estéril y libre de preservativos, hasta un volumen final de 53 ml (menos en pacientes con capacidad vesical reducida), instilando dentro de la vejiga vacía y reteniendo por 1 a 2 horas (según los síntomas irritativos y la habilidad del paciente para retener la solución). El procedimiento se repite 1 vez por semana durante 6 semanas, seguidas por administraciones a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses posteriores al tratamiento inicial o de acuerdo a la respuesta.
Cepa viva Montreal
Vía intracavitaria, dosis única de 120 mg reconstituidos y luego diluidos en 50 ml de cloruro de sodio al 0.9% para inyección, estéril y libre de preservativos, instilando dentro de la vejiga 1 vez por semana durante 6 semanas. La vejiga debería ser drenada por medio de un catéter uretral bajo condiciones asépticas antes de administrar la dosis recomendada. La terapia de inducción podría ir seguida por una instilación a las 3, 6, 12 y 24 meses posteriores al tratamiento inicial o de acuerdo a la respuesta.
Vacuna cepa Tice
Vía intracavitaria, 1 vial (1 a 8 x 10 ⁹ CFU: unidades formadoras de colonias) reconstituido y luego diluido hasta un total de 50 ml (menos en pacientes con capacidad vesical reducida) de cloruro de sodio al 0.9% para inyección, estéril y libre de preservativos, instilando dentro de la vejiga vacía y reteniendo por 1 a 2 horas (según los síntomas irritativos y la habilidad del paciente para retener la solución). El procedimiento se repite 1 vez por semana durante 6 semanas; podría repetirse 1 vez si las circunstancias lo garantizan. Este es seguido por un tratamiento mensual por un lapso de al menos 6 a 12 meses o de acuerdo a la respuesta.

Hematopoyetinas

Las hematopoyetinas (**factores estimulantes de colonias -CSF-** o **factores de crecimiento hematopoyético -HGF-**) son una familia de glicoproteínas que regulan la autorrenovación, proliferación, maduración, diferenciación, integridad funcional y activación de las células sanguíneas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos T y B, monocitos-macrófagos, eritrocitos y plaquetas). Los **factores de crecimiento mieloideo** son producidos en forma natural por diversos tipos de células (fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células T) y, para uso clínico, se obtienen por ingeniería genética. Son activos a concentraciones extremadamente bajas. El control sistémico de estos factores in vivo es un aspecto extremadamente complejo. Los datos experimentales sugieren que los HGF siguen el siguiente orden de participación en el desarrollo de las células progenitoras (desde la célula progenitora más "ancestral" hasta la más "madura"): SCF (factor de células madre o ligando C-kit), IL-6, IL-3, GM-CSF, G-CSF. Los CSF ejercen su acción uniéndose a un número reducido de receptores específicos de alta afinidad sobre las diferentes células diana. Esta unión da lugar a una acción sobre los segundos mensajeros que, a su vez, actúan sobre los genes y finalmente producen la replicación del ADN. Las interleucinas y los CSFs actúan sobre la célula progenitora en proceso de renovación en un estado relativamente "latente" y sobre las células en proceso de diferenciación.

Además de la hematopoyesis, los CSF actúan como mediadores de la inflamación; participan en los siguientes mecanismos de defensa del huésped: Adherencia, quimiotaxis, movilización, fagocitosis, metabolismo oxidativo y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En otro ámbito, IL-3 y GM-CSF permiten que la célula madre pluripotencial (stem cell) se diferencie en célula unipotencial de la progenie eosinofílica la cual, a su vez, por acción de IL-5 se diferencia en promielocito eosinófilo y eosinófilo maduro. Las eosinofilopoyetinas IL-5, IL-3 y GM-CSF contribuyen también a la activación de los eosinófilos tisulares y circulantes; es decir, que constituyen estímulos patogénicos importantes de la reacción alérgica.¹⁵⁻¹⁸

Aplicaciones terapéuticas: Los HGF constituyen un recurso poderoso para modificar la evolución de los efectos causados por la **quimioterapia antineoplásica** y estados asociados con **disfunción de la médula ósea**.¹⁵ El espectro clínico de aplicación de los CSF en patología humana es amplio, siendo los campos más importantes los siguientes: 1) Falla o daño de la médula ósea, 2) Oncología, 3) Hematología (agranulocitosis congénita, anemia asociada con enfermedad crónica, anemia por prematuridad, disfunción neutrofílica heredada, neutropenia cíclica, trombocitopenia), 4) Enfermedades infecciosas (con

énfasis particular en la infección por HIV) y 5) Enfermedad granulomatosa crónica.

Entre las aplicaciones de los **G-CSF** podemos mencionar a las siguientes: 1) Acelerar la **recuperación mieloide** en pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico de médula ósea. 2) Reducir la duración de las **neutropenias** severas y sus complicaciones en pacientes con neoplasia maligna no-mieloide, durante el curso de la quimioterapia asociada a incidencia significativa de neutropenias febriles. 3) Facilitar la **recolección de PBPC** (células progenitoras de sangre periférica) o **células CD34+**, como coadyuvante o como alternativa al trasplante de médula ósea (TMO) autólogo posterior a quimioterapia mieloablative. Asimismo, la administración subcutánea de lenograstim (10 mcg/Kg/día) puede movilizar células CD34+ (células progenitoras tempranas) durante la recuperación de la quimioterapia.

La **IL-6** (factor-2 estimulante de células B, interferón β_2 , factor de crecimiento hibridoma/plasmocitoma o factor estimulante de hepatocitos) al parecer puede mejorar la trombocitopenia asociada a quimioterapia. Todavía debe definirse su habilidad para disminuir las transfusiones plaquetarias y las complicaciones hemorrágicas luego de quimioterapia.

La **IL-11 u oprelvequina** está indicada a una dosis de 50 mcg/Kg/una vez al día para prevenir la trombocitopenia severa y reducir la necesidad de transfusiones plaquetarias luego de quimioterapia mielosupresiva en pacientes con neoplasias malignas no-mieloides en riesgo de trombocitopenia severa.

El **sargramostim** (GM-CSF) se indica para acelerar la reconstitución mieloide después del trasplante autólogo de médula ósea en pacientes con linfoma no-Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda y enfermedad de Hodgkin. La dosis recomendada es de 250 mcg/m²/día por 21 días administrados en 2 horas de infusión IV comenzando 2 a 4 horas después de la infusión de médula ósea autóloga, y no menos de 24 horas después de la última dosis de quimioterapia y 12 horas después de la última dosis de radioterapia. Se disminuirá la dosis o se interrumpirá el tratamiento con sargramostim si el conteo celular sanguíneo diferencial excede de 20.000 células/mm³.

Hormonas tímicas (timosinas y otros péptidos tímicos)

Las timosinas son un grupo de hormonas proteicas sintetizadas por las células epiteliales del timo. Los niveles de timosinas son elevados durante la infancia, la adolescencia y adultez temprana, pero tienden a disminuir conforme avanza la edad (inician su descenso en la tercera o cuarta década de la vida), paralelamente a la involución de la glándula timo, hasta ser prácticamente indetectables en el hombre después de los 60 años de edad.^{5,14} Los niveles séricos de hormonas tímicas también se encuentran bajos en el Síndrome de DiGeorge. Las hormonas timi-

cas desempeñan un importante papel fisiológico: inducen la maduración de las células pre-tímicas y aceleran y amplifican las funciones celulares específicas de los linfocitos T.

La farmacodinamia de la timoestimulina (TP1) incluye:¹⁹⁻²¹ Aparición de marcadores de células T e incremento de sus funciones específicas (en animales inmunosuprimidos y en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias). Elevan el número de linfocitos formadores de rosetas-E (en pacientes con deficiencias de linfocitos T por aplasia o hipoplasia tímica y en pacientes con infecciones serias por herpesvirus, citomegalovirus y adenovirus). Aumenta el porcentaje de linfocitos que presentan en su superficie el marcador HLA. En pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias (cáncer o infecciones virales) produce mejoría "in vitro" de la respuesta a mitógenos. La acción antiviral de la timoestimulina puede deberse no sólo a su efecto antiviral directo, sino también a su capacidad estimulante de la producción de interferón y linfoquinas y a la potenciación de la actividad NK. La timoestimulina induce la diferenciación de los linfocitos T inmaduros hacia linfocitos funcionalmente maduros. Restaura -al menos parcialmente- la capacidad de respuesta de los linfocitos a la actividad citotóxica inducida. Mejora la citotoxicidad de las células natural killer (NK).

Aplicaciones terapéuticas:

1) Inmunodeficiencias: Síndrome de DiGeorge (hipoplasia o aplasia tímica). Defectos primarios funcionales y numéricos de los linfocitos T.

2) Infecciones virales: La timoestimulina se puede aplicar especialmente en infecciones virales que afectan a pacientes cuyo aparato inmunocompetente está comprometido (citomegalovirus, herpes labialis recurrente, infecciones recidivantes de la vía respiratoria en el niño y el anciano, neumonía viral intersticial, queratitis herpética, varicela hemorrágica). Además, se la ha ensayado para tratar encefalitis (herpética, rubeólica y sarampionosa) y en hepatitis viral aguda tipo B. A la timoestimulina se la puede administrar siguiendo la siguiente recomendación posológica: Iniciar con 0.5 a 1.5 mg/Kg/día por inyección IM durante la primera semana; luego (a partir de la segunda semana) mantener con 0.5 a 1.5 mg/Kg/día, 2 a 3 veces por semana.

La *timosina alfa-1* puede indicarse en el tratamiento de la hepatitis B crónica activa y la timalfasina (*Zadaxin*) se usa para tratar la anomalía de DiGeorge con defectos inmunitarios, acorde a la Farmacopea de Estados Unidos de América ("Appendix VIII, Orphan Drug and Biological Listing").⁹ Cabe seguir evaluando si prestan utilidad clínica o no en el tratamiento del cáncer, SIDA y hepatitis.

Inmunoglobulina intravenosa

Es una **IgG purificada** que se prepara a partir de miles de donadores combinados. Casi todas sus molé-

culas (>90%) están presentes en forma de monómeros, en contraposición con la globulina sérica inmunitaria (ISG), en la cual 10 a 20% de las moléculas se encuentran como agregados. Ésta es en parte la causa de la incidencia reducida de reacciones adversas a inmunoglobulina intravenosa (IVIG).

Cuando la porción Fab (que determina la especificidad antigénica) se une al antígeno, se activa la porción Fc y media reacciones inmunitarias. Los mecanismos básicos por los cuales la IVIG actúa en diversas enfermedades son: 1) Reemplazo de anticuerpos deficientes (demostrado por vez primera por Bruton para el tratamiento de la agammaglobulinemia), 2) Bloqueo del receptor Fc de las células reticuloendoteliales (según demuestran estudios en púrpura trombocitopénica inmunitaria), 3) Inactivación de autoanticuerpos gracias a la acción de anticuerpos anti-idiotipos, y 4) Interferencia con las cascadas de citoquinas (según demuestran estudios en enfermedad de Kawasaki).²⁰ También opsoniza bacterias y ayuda en la bacteriolisis mediante las vías clásica y alternativa del complemento.^{5,22}

Aplicaciones terapéuticas:

1) Inmunodeficiencias: *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X* (enfermedad de Bruton) a dosis de 200 mg/kg cada 3 semanas en infusión IV lenta (también puede administrarse por vía IM a una dosis de sobrecarga de 1.4 ml/kg seguidos de 0.7 ml/kg cada 4 semanas. Por vía SC se da 100 mg/kg por semana). *Otras indicaciones* son la inmunodeficiencia ligada a X con hiper-IgM, deficiencia de anticuerpos con concentraciones casi normales de inmunoglobulinas, todas las formas de inmunodeficiencia severa combinada (SCID) y la inmunodeficiencia tumoral primaria.

2) Enfermedades autoinmunitarias: Hemopatías como la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) y la anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA).

3) Enfermedades infecciosas: Prevenir hepatitis A y B, sarampión y varicela (que pueden causar enfermedades devastadoras en pacientes con inmunosupresión). Profilaxis y tratamiento de infecciones virales específicas causadas por citomegalovirus (CMV) y virus sincitial respiratorio (RSV). Por vía intratecal es eficaz para el tratamiento de meningitis enteroviral recurrente en huéspedes con inmunodeficiencia. Tratamiento o profilaxis en neonatos, prematuros o de peso bajo, en alto riesgo de infección. Coadyuvante para evitar infecciones en la leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple y enfermedad de Kawasaki (síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneo).

4) Otras: Tratamiento de la polineuritis desmielinizante inflamatoria crónica.

Se *desaconseja* el tratamiento con inmunoglobulinas humanas en las deficiencias de IgA, debido a la frecuencia de aloinmunización anti-IgA. Únicamente la deficiencia de IgA asociada a un intenso déficit de IgG₂ puede beneficiarse de las inmunoglobulinas inyectables.

Interferones

Familia de proteínas o glicoproteínas producidas en células humanas y animales como respuesta inmunitaria temprana (previa a la formación de anticuerpos) a diferentes estímulos (exposición a virus, bacterias, células extrañas y tumorales, o agentes mitógenos). Pueden ser agrupados en 2 tipos y 3 familias:²² El tipo I incluye a las familias IFN-alfa e IFN-beta y el tipo II a la familia IFN-gamma. Los interferones son citoquinas que actúan a través de receptores específicos y que ejercen actividades antiviral, antiproliferativa (prolongan el ciclo celular), inmunomoduladora (aumentan la actividad de las células citotóxicas, de los polimorfonucleares y de los macrófagos), antiangiogénica, antifibrótica e inductora de la diferenciación celular. Modulan la actividad de diversos oncogenes y la síntesis de otras citoquinas. Todas éstas son acciones de carácter general que pertenecen a funciones inmunitarias primitivas muy conservadas en la filogenia.

Las principales acciones de los **IFN-alfa y beta** (interferones tipo I) son: 1) Aumento de la fagocitosis macrófaga, 2) Potenciación de la citotoxicidad de los monocitos in vitro, 3) Incremento de la actividad antiviral de los monocitos, 4) Aumento de la fagocitosis y de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos de los neutrófilos, 5) El IFN-alfa también es capaz de aumentar la producción de IL-1 en los monocitos procedentes de pacientes portadores de neoplasias. Las acciones del **IFN-gamma** son mucho más complejas: 1) Sobre los linfocitos B: Aumentan su proliferación en sangre y órganos linfoides; aumentan la proliferación y diferenciación de linfocitos B en la leucemia linfocítica crónica (LLC), 2) Sobre otras células: Aumenta la actividad antimicrobiana y tumoricida del sistema mononuclear fagocítico. Induce la secreción de IL-2 y de TNF-alfa por parte del macrófago. Aumenta la actividad de las células NK y de las células T citotóxicas. Aumenta la respuesta quimiotáctica de los polimorfonucleares neonatales.^{5,13}

Los IFN regulan la expresión de receptores de citoquinas (receptor Fc sobre macrófagos) y aumentan la expresión de antígenos MHC-I y II. Pueden inhibir varias etapas del ciclo de replicación viral y ejercen su efecto al unirse a células receptoras, lo que da por resultado señales de transmembrana que inducen la síntesis de proteínas efectoras (2'5'-oligoadenilato-sintetasa, proteína Mx y protein-quinasa) y a la postre causan alteraciones de la conducta celular; interrumpen el ciclo de replicación viral, la síntesis y maduración de proteínas virales y la liberación de viriones de las células infectadas.

Aplicaciones terapéuticas:

Las propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunorreguladoras de los interferones constituyen la base de su utilización en la práctica clínica humana (Tabla 5).^{9,23}

Tabla 5. Interferones: indicaciones aceptadas.

Indicación	Alfa		Beta		Gamma
	2a	2b	n1	n3	1a 1b 1b
Carcinoma de pie		Σ			
Carcinoma ovárico epitelial	Σ	Σ			
Carcinoma renal		Σ	Σ	Σ	
Carcinoma superficial de vejiga			Σ	Σ	
Condilomatosis acuminata		Σ	Σ	Σ	
Enfermedad granulomatosa crónica					Σ
Esclerosis múltiple				Σ	Σ
Hepatitis crónica activa no-A, no-B/C	Σ	Σ	Σ	Σ	
Hepatitis crónica B		Σ			
Leucemia mielocítica crónica	Σ	Σ	Σ	Σ	
Linfoma no-Hodgkin	Σ	Σ	Σ	Σ	
Melanoma maligno	Σ	Σ	Σ	Σ	
Micosis fungoides	Σ	Σ	Σ	Σ	
Mieloms múltiple	Σ	Σ	Σ	Σ	
Papilomatosis laríngea		Σ	Σ	Σ	
Policitemia vera	Σ	Σ			
Sarcoma de Kaposi asociado a Sida	Σ	Σ			
Tricoleucemia	Σ	Σ	Σ	Σ	
Trombocitosis esencial	Σ	Σ	Σ	Σ	
Tumores carcinoides	Σ	Σ	Σ	Σ	

El IFN-alfa podría incrementar la toxicidad, acumulación y concentración plasmática de la vidarabina. Inhibe el metabolismo de la teofilina y exhibe citotoxicidad sinérgica con la zidovudina en el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, *in vitro*. Se ha reportado fiebre inducida por interferón que lleva a incrementar la citotoxicidad del melfalán.²³

Interleuquina 2 o Aldesleuquina

La IL-2 es una proteína inyectable altamente purificada producida por tecnología de ADN recombinante. Posee la actividad biológica de la IL-2 nativa humana. Sus efectos inmunitarios son múltiples y dosis-dependientes. Estos efectos incluyen la activación de la inmunidad celular con linfocitosis profunda, eosinofilia y trombocitopenia, así como la producción de citoquinas (TNF, IL-1 e IFN-gamma). Existen 2 tipos de receptores para IL-2: De alta afinidad y de baja afinidad. A partir de su unión con estos receptores, la IL-2 ejerce una serie de acciones muy importantes: Favorece la activación de diversos tipos de linfocitos (citotóxicos, NK, infiltrantes de tumores, etcétera). Aparte de esta acción antitumoral directa, la IL-2 tiene acciones indirectas, como pueden ser el favorecer la producción de anticuerpos (a través de linfocitos T ayudadores que activan a linfocitos B) y el interactuar con otras células para producir diversas sustancias de acción antitumoral (IFN-gamma y TNF). Los efectos más destacados de la IL-2 son: Proliferación de linfocitos B sanguíneos y

de órganos linfoides, proliferación de linfocitos B en la leucemia linfocítica crónica, proliferación de linfocitos T activados, producción de linfocinas, inducción de actividad citotóxica en linfocitos T, aumento de actividad de las células NK, aumento de actividad de las NK activadas por linfocinas y aumento de la citotoxicidad de los monocitos.^{5,9,13}

Otras acciones y efectos de la aldesleuquina incluyen: Síndrome de filtración capilar (CLS: capillary leak syndrome) como resultado del incremento de la permeabilidad capilar que lleva a extravasación de proteínas plasmáticas y fluidos en el espacio extravascular y contribuyendo a la pérdida de resistencia vascular. Disminución reversible del colesterol sérico. Disminución transitoria de testosterona y dehidroepiandrosterona sérica y aumento transitorio del estradiol plasmático. Incremento transitorio de la secreción de ACTH y cortisol.

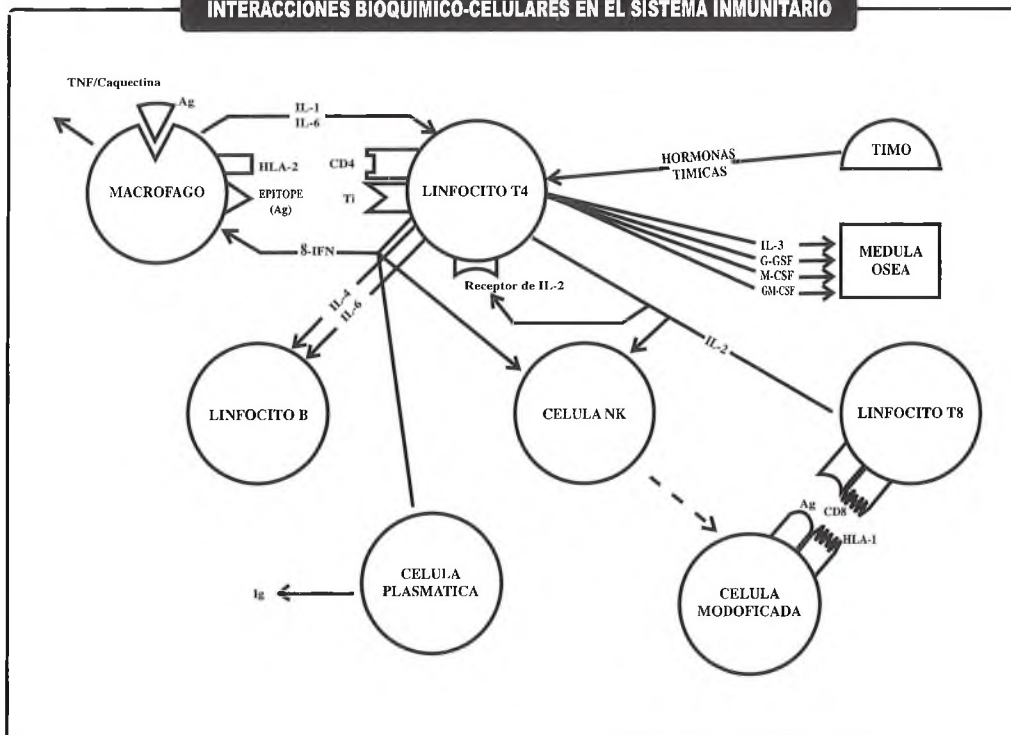
Aplicaciones terapéuticas:

En pacientes desde los 18 años de edad se usa para tratar **carcinoma renal metastásico** y **melanoma metastásico** administrando 600.000 UI/kg (0.037 mg/kg) por infusión IV en un lapso no menor de 15 minutos cada 8 horas por un total de 14 dosis. Luego de 9 días de descanso, se repite el esquema de 14 dosis, hasta un máximo de 28 dosis por curso terapéutico. Posteriormente se efectuará retratamiento dependiendo de las circunstancias.⁹

Se recomienda administrar acetaminofeno y un antiinflamatorio no esteroideo como la indometacina antes de iniciar la terapia con aldesleuquina, para reducir la fiebre; tener en cuenta el riesgo incrementado de nefrotoxicidad por el uso concurrente de indometacina. Se podría añadir meperidina para controlar los rigores asociados con la fiebre. Se podría administrar ranitidina o cimetidina como profilaxis de la irritación y sangrado gastrointestinal.

Es recomendable discontinuar permanentemente la aldesleuquina si aparecen manifestaciones de toxicidad durante el curso temprano de tratamiento: Taquicardia ventricular sostenida (de 5 complejos o más), disrritmias no controladas o que no responden al tratamiento, precordialgia recurrente con cambios electrocardiográficos relacionados con angina de pecho o infarto de miocardio, taponamiento pericárdico, intubación que requirió más de 72 horas, insuficiencia renal que requiere diálisis por más de 72 horas, coma o psicosis tóxica de más de 48 horas de duración, convulsiones repetitivas o difíciles de controlar, isquemia o perforación intestinal, sangrado gastrointestinal quirúrgico, pacientes con aloinjertos y aquellos con pruebas de función pulmonar anormales. Requieren precauciones especiales aquellos pacientes que desarrollaron trombocitopenia como resultado de la administración de la aldesleuquina. Se debe estar muy atentos a los signos de infección, pudiendo ser necesario el soporte antibiótico.

INTERACCIONES BIOQUIMICO-CELULARES EN EL SISTEMA INMUNITARIO



Conclusión

El progreso maravilloso, ágil y profundo de la Inmunología ha permitido instaurar en forma racional el tratamiento de múltiples enfermedades infecciosas, inmunodeficientes, autoinmunitarias y neoplásicas.

Bibliografía

1. Esteves Echanique M, Salas Riczker A: Logros de la inmunofarmacoterapia. En: Terán, R (Ed), Educación Médica Continuada, 1996;51:11.
2. Salas Riczker A, Esteves Echanique M: Interacciones bioquímico-celulares en el sistema inmunitario. Microbiología, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 1994;10:6.
3. Esteves Echanique M, Salas Riczker A: La tercera población de células linfocíticas. En: Terán, R (Ed), Educación Médica Continuada, 1993;42:6.
4. Lozano R, Reina P, Santacruz C, Salas Riczker A, et al: Inmunidad humoral en el recién nacido con retardo del crecimiento intrauterino. En: Sempértegui F, et al, Avances en Inmunología: Investigaciones Clínicas y Experimentales en el Recién Nacido. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador-CO-NACYT, Quito, 1989;10.
5. Salas Riczker A: Inmunofarmacología (Inmunomoduladores). En: Samaniego Rojas E, Fundamentos de Farmacología Médica, quinta edición. Editorial de la Universidad Central, Quito, 1999;78:1073.
6. Hadden JW: Immunopharmacology. Immunomodulation and Immunotherapy. JAMA 1987;258(20):3005.
7. Diasio RB, LoBuglio AF: Inmunomoduladores: fármacos inmunosupresores e inmunostimulantes. En: Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, novena edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, México DF, 1996;1371.
8. Georgiev V St, Yamaguchi H (ed): Immunomodulating drugs. The New York Academy of Sciences. New York, 1993.
9. United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP DI: Drug Information for the Health Care Professional, 19th edition. Micromedex, Englewood, CO, 1999.
10. Arky R, Davidson CS, Weld F (Medical Consultant): Physicians Desk Reference, 51 edition. Medical Economics, 1997.
11. Vidal, Le Dictionnaire, 75e édition. Editions du Vidal, Paris, 1999;858.
12. Reynolds JEF (ed). Martindale The Extra Pharmacopoeia, 30th edition. The Pharmaceutical Press, 1993.
13. Salas Riczker A: Inmunoestimulantes: fármacos de vanguardia y actualidad terapéutica. Farmacodinamia y aplicaciones terapéuticas. En: Novedades científicas, Vademécum Edifarm, undécima. edición, 2001;pp847-850.
14. Barbuto JAM, Akporiaye ET, Hersh EM: Immunopharmacology. En: Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology, 7th edition, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1998;33:916-944.
15. Salas Riczker A, Esteves Echanique M, Esteves Echanique E: Factores de crecimiento hematopoyético (hematopoyetinas): Avances sobre su aplicación clínica y experimental. Revista Médica Vozandes, 2000;13:75.
16. Samaniego Rojas E: Fármacos que favorecen la hematopoyesis. Fundamentos de Farmacología Médica, quinta edición. Editorial de la Universidad Central del Ecuador, Quito, 1999;65:903.
17. Salas Riczker A, Esteves Echanique M: Fundamento bioquímico-celular de la hipersensibilidad tipo uno. Revista de la Sociedad Ecuatoriana de Pediatría, Filial Pichincha, 1998;2(1):25.
18. Mathew P, Crist WM, Furman WL: The use of cytokine in children. Current of Pediatrics 1994;6:58.
19. Salas Riczker A, Esteves Echanique M: Timo, hormo-

nas tíficas y linfocitos T. *Pediátrica Baca Ortiz*. 1994;2(2):70.

20. Salas Riczker A, Esteves Echanique M: Hormonas tíficas. *Farmacoboletín, Sociedad Ecuatoriana de Farmacología*, 1994;6:16.
21. Aiuti F: Inmunoterapia con inmunoestimulina y otras hormonas tíficas. *Serono Andina S.A., Caracas*, 31.
22. De Aristegui Fernández J, Corretger Rauet JM, García Martín F, et al: Manual de Vacunas en Pediatría, primera edición latinoamericana. *Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 1998.
23. Santi DV, Ries CA: Agents used in anemias; hematopoietic growth factors. En: *Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology*, 7th edition, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1998;33:533-546.

Glosario de Términos y Abreviaturas

ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity): citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.

Aduvante: Sustancia que amplificada de manera inespecífica la inmunitaria hacia un antígeno.

AIHA: Anemia hemolítica autoinmunitaria.

Autólogo: Parte del mismo individuo

BCG: Bacilo Calmette- Guérin.

Células NK (natural killer): Linfocitos que poseen la habilidad intrínseca de reconocer y distribuir células infectadas por virus y células tumorales.

Citoquinas: Término genérico que designa a las moléculas solubles que median interacciones entre las células.

CLS (capillary leak syndrome): Síndrome de filtración capilar

CMV: Citomegalovirus

CSF (Colony stimulating factor): Factor estimulante de colonias

Clon: familia de células u organismos que tienen una constitución genética idéntica.

Fab: Porción de la molécula de un anticuerpo que contiene el sitio de combinación con el antígeno. Está conformada por una cadena ligera y una parte de la cadena pesada. Se obtiene por digestión enzimática. Determina la especificidad antigénica de la inmunoglobulina.

Fc: Porción de un anticuerpo responsable de la unión a los

receptores del anticuerpo ubicados sobre la superficie celular y el componente C1q del complemento.

G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor): Factor estimulante de colonias granulocíticas.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor): Factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas.

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad humano.

HGFs (haematopoietic growth factors): Factores de crecimiento hematopoyético.

IFNs (interferones): Grupo de mediadores que incrementan la resistencia celular contra la infección viral: actúan como citoquinas.

Ig: Inmunoglobulina

IM: Intramuscular

Interleuquinas (IL-1 a IL-11): Grupo de moléculas involucradas en las señales entre las células del sistema inmunitario.

ISG (immune serum globulin): Globulina sérica inmunitaria.

IV: Intravenoso

IVIG: Inmunoglobulina intravenosa

LLC: Leucemia linfóide crónica.

MHC (major histocompatibility complex): Región genética cuyos productos tienen la responsabilidad primaria del rápido rechazo de injertos entre individuos: funcionan como señal entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos.

Mitógenos: Sustancias que inducen la división celular. La concanavalina A y la fitohemaglutinina son mitógenos.

Opsonización: Proceso que facilita la fagocitosis por medio de la deposición de opsoninas (v.gr. inmunoglobulinas y fracción C3b del complemento) sobre el antígeno.

PBPC: Células progenitoras de sangre periférica. Células CD34+.

PTI: Púrpura trombocitopénica inmunitaria (autoinmunitaria; ya no se puede decir que es idiopática).

RSV: Virus sincitial respiratorio.

SCID (severe combined immunodeficiency): Inmunodeficiencia severa combinada.

TMO: Trasplante de médula ósea.

TNF (tumour necrosis factor): Factor de necrosis tumoral.