

CAPITULO XIV

TERAPIA MÉDICA ESPECÍFICA

Existe un número de terapias médicas específicas disponibles para los pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primarias. La terapia efectiva para estos desórdenes se ha hecho una realidad para la mayoría de los pacientes, mejorando su calidad de vida y permitiéndoles convertirse en miembros productivos de la sociedad.

TERAPIA MÉDICA ESPECÍFICA

Introducción: Existe un número de terapias médicas específicas disponibles para los pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primarias. La terapia efectiva para estos trastornos se ha hecho una realidad para la mayoría de los pacientes, mejorando su calidad de vida y permitiéndoles convertirse en miembros productivos de la sociedad. Cuatro tipos de terapias establecidas (reemplazo de gammaglobulina, trasplante de médula ósea, terapia con interferón gamma y tratamiento con adenosina teaminasa) y una nueva terapia experimental (terapia génica) se considerarán en éste capítulo. Sus indicaciones específicas y los trastornos para los que pueden ser de beneficio deben ser discutidos con el médico.

TERAPIA DE GAMMAGLOBULINA

El término gammaglobulina, se refiere a la fracción del plasma sanguíneo que contiene inmunoglobulinas o anticuerpos. Los individuos que no pueden producir cantidades adecuadas de inmunoglobulinas o anticuerpos, tales como los pacientes con Agammaglobulinemia Ligada al X, Inmunodeficiencia Común Variable, u otras formas de hipogammaglobulinemia, se pueden beneficiar con la terapia de reemplazo de gammaglobulina. La terapia de gammaglobulina reemplaza temporalmente los anticuerpos faltantes y previene infecciones. Desgraciadamente, aproximadamente la ½ de la gammaglobulina infundida que contiene los anticuerpos es eliminada a lo largo de 3 a 4 semanas, por lo que los pacientes deben recibir infusiones cada que pasan un par de semanas para mantener niveles adecuados.

Tal como se explica en otros capítulos de éste libro (véase capítulo Sistema Inmune Normal), los linfocitos B maduros (células plasmáticas), producen anticuerpos y liberan estas moléculas en el torrente sanguíneo cuando se encuentran antígenos tales como bacterias o virus. Existen literalmente millones de anticuerpos distintos en cada persona normal, pero ya que existen tantos tipos de gérmenes diferentes, ninguna persona ha producido anticuerpos para cada germen. La mejor forma de asegurarse que la gammaglobulina contiene una amplia variedad de anticuerpos es hacer un fondo común de sangre de muchos individuos.

Para preparar comercialmente la gammaglobulina que puede ser dada a pacientes con inmunodeficiencia, la gammaglobulina debe primero purificarse (ser extraída) del plasma sanguíneo de individuos normales y sanos. Cada donador debe ser aceptable como donador sanguíneo de acuerdo con las reglas estrictas reforzadas por la Asociación Americana de Bancos de Sangre. Los donadores son tamizados para ver si existen comportamientos o viajes que puedan incrementar el riesgo de adquirir enfermedades infecciosas. Después, la sangre de cada donador se analiza cuidadosamente para ver si se encuentra evidencia de enfermedades transmisibles, tales como SIDA o hepatitis, y cualquier prueba de la que se sospeche que tenga alguna de estas enfermedades es desechada. La sangre se colecta de unos 60,000 personas y se hace entonces un fondo común.

El primer paso de la producción de gammaglobulina es centrifugar la sangre para remover todos los glóbulos rojos y blancos. Después, las gammaglobulinas se purifican químicamente del líquido plasmático en una serie de pasos que involucran tratamiento con alcohol. Este proceso resulta en la purificación de anticuerpos de inmunoglobulinas clase G (IgG), pero en la fracción final quedan solo rasgos de cantidades de IgA e IgM (véase capítulo Sistema Inmune Normal). El proceso de purificación remueve otras proteínas de la sangre y es también muy eficiente para destruir virus y otros gérmenes que puedan encontrarse en la sangre.

Desde la primera vez que se utilizó gammaglobulina en 1952 hasta principios de los 1980, la única forma que se encontraba disponible para uso tenía que ser administrada directamente al músculo (intramuscular, IM). Los productos de gammaglobulina para inyección intramuscular se continúan usando para aumentar en individuos normales los anticuerpos después de haber sido expuestos a algunas enfermedades como el sarampión y hepatitis. La cantidad de gammaglobulina que se necesitan para prevenir estas enfermedades es pequeña, alrededor de 5ml (1 cucharadita). Desgraciadamente, los pacientes inmunodeficientes requieren inyecciones frecuentes con dosis mucho más altas de gammaglobulina que aquellas usadas en individuos normales. Estas inyecciones intramusculares eran muy dolorosas, y únicamente se podían administrar cantidades modestas de gammaglobulina de esta forma. Simplemente no existía mucho espacio dentro del músculo para más.

A principios de la década de los 1980 se desarrollaron nuevos procesos de manufactura para productos de gammaglobulina que podían ser administrados por inyección intravenosa, o directamente a la vena. Existen ahora muchos tipos de preparaciones de gammaglobulina con licencia en Estados Unidos para uso intravenoso. La mayoría de las veces, los productos son equivalentes. Pero existen algunas diferencias menores, las cuales pueden hacer una preparación particular más adecuada para un individuo dado. El médico es la mejor fuente de información acerca de cual es el mejor producto para usted.

Otra alternativa a inyectar gammaglobulina dentro del músculo o la vena es infundirla lentamente, de forma directa por debajo de la piel. Esto es conocido como infusión subcutánea y se hace con una pequeña bomba que puede ser usada bajo el cinturón. Es una alternativa para aquellos pacientes que presentan dificultad para el acceso venoso y para algunos que presentan reacciones adversas a la gammaglobulina intravenosa. Típicamente, las infusiones son administradas una o dos veces a la semana y resulta en niveles de gammaglobulina en sangre que son tan altos como si fueran suministrados de forma intravenosa.

La gammaglobulina purificada ha sido usada por cerca de 50 años y tiene un récord de seguridad excelente. Nunca ha habido un caso de SIDA debido al uso de gammaglobulina. Sin embargo, en 1993 hubo una epidemia de hepatitis C asociada con una de las preparaciones de gammaglobulina. Desde aquel tiempo, todas las preparaciones de gammaglobulina son tratadas con métodos adicionales para destruir específicamente virus tales como el virus del SIDA y el de la hepatitis. Otros pasteurizan con calor para destruirlos. La FDA ha demostrado que ambos métodos destruyen todos los virus de SIDA y hepatitis.

Los pacientes usualmente toleran los productos nuevos de gammaglobulina muy bien. Pueden ser administrados ya sea en una clínica o en la casa del paciente. Una infusión típica tomará de dos a cuatro horas de principio a fin. El uso de los productos intravenosos permite al médico administrar dosis más grandes de gammaglobulina que aquellas que pueden ser administradas por vía intramuscular. De hecho, pueden ser administradas dosis tan grandes que eleven los niveles de inmunoglobulina del suero del

paciente y volverlos normales, aún justo antes de la siguiente infusión cuando el nivel sería el más bajo.

La mayoría de los pacientes no presentan efectos secundarios por las infusiones IV, pero algunas veces pueden ocurrir fiebres bajas y dolores de cabeza. Estos síntomas pueden usualmente ser aliviados o eliminados al infundir la gammaglobulina más lentamente y/o administrar tylenol más o menos una hora antes de la infusión. Con menor frecuencia los pacientes experimentan urticaria y jadeos. Estos síntomas usualmente responden a antihistamínicos tales como difenhidramina (Benadryl). Los dolores de cabeza algunas veces pueden ser severos, especialmente en pacientes con una historia de migraña. Estos dolores de cabeza pueden ocurrir durante la infusión o hasta 3 a 5 días después. A algunos pacientes con dolores de cabeza más severos y persistentes se les ha encontrado un aumento en el número de células blancas en el fluido espinal del cerebro, que es el líquido que rodea al cerebro. Esto es conocido como meningitis aséptica. La causa de esta inflamación no es conocida, pero no es una infección y los pacientes no han tenido lesión permanente. Sin embargo, es molesto y usualmente requiere tratamiento. En algunos pacientes el hecho de sólo cambiar la marca de IVIG eliminará el problema. Frecuentemente es necesario tratar con un esteroide, antes, durante, o después de la infusión. Se debe notificar al médico si se experimentan dolores de cabeza que no responden a medicaciones estándar tales como Motrin o Tylenol.

La dosis de gammaglobulina varía de paciente a paciente. En parte, la dosis es determinada por el peso del paciente. Es también determinada al medir el nivel en sangre de IgG en el paciente en algún intervalo después de la infusión, y al determinar qué tan bien una dosis dada de gammaglobulina trata o previene síntomas en un paciente individual. Las infusiones intravenosas de gammaglobulina son administradas usualmente cada tres o cuatro semanas, pero pueden ser administrados con mayor o menor frecuencia dependiendo de las necesidades del paciente individual.

Es importante recordar que aún cuando los productos actuales de gammaglobulina son muy buenos, no duplican exactamente lo que la naturaleza provee de forma natural. La gammaglobulina producida es casi IgG puro, así que esencialmente no se transfiere al paciente ningún IgA o IgM. Las funciones protectoras específicas de estas inmunoglobulinas por lo tanto no son reemplazadas. El IgA en las superficies mucosas del tracto respiratorio no está siendo reemplazado, lo cual puede ser parte de la razón por la que los pacientes con deficiencias de anticuerpos siguen siendo susceptibles a infecciones respiratorias, aún cuando estén recibiendo gammaglobulina en una cantidad suficiente para mantener los niveles normales de IgG en sangre.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE

El trasplante de células madre de un donador normal a un receptor inmunodeficiente es un procedimiento altamente especializado que puede ser utilizado para tratar algunas enfermedades de inmunodeficiencia primarias. Tradicionalmente, las células madre eran obtenidas de la médula ósea, pero ahora la sangre periférica y la sangre obtenida de la placenta en el nacimiento (sangre del cordón) son alternativas excelentes. Las enfermedades de inmunodeficiencia primarias para las que el trasplante de médula ósea se realiza más comúnmente incluyen aquellas enfermedades que se caracterizan por déficit de linfocitos T o deficiencias combinadas de linfocitos B y linfocitos T. El trasplante de médula ósea se utiliza frecuentemente para tratar la Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID). El trasplante de médula ósea ha sido también utilizado en algunos pacientes para tratar algunas otras enfermedades de inmunodeficiencia

primarias tales como el síndrome de Wiskott-Aldrich, el Síndrome Hiper IgM ligado al X, y la Enfermedad Crónica Granulomatosa.

Tal como se menciona en el capítulo del Sistema Inmune Normal, la médula ósea es el órgano en el que las células inmaduras del sistema inmune, las células madre, aparecen y comienzan su jornada de desarrollo hacia linfocitos T y linfocitos B maduros o neutrófilos. Estas células inmaduras se lanzan fuera de la médula hacia la sangre del feto en desarrollo, así que la sangre del feto y la sangre del cordón umbilical son también una rica fuente de células madre.

El trasplante de médula ósea de un individuo normal a un individuo inmunodeficiente tiene el potencial de reemplazar el sistema inmune deficiente del paciente con un sistema inmune normal. Sin embargo, existen dos problemas para efectuar un trasplante de médula ósea o células madre.

El primer problema es el hecho de que con excepción de los niños con la forma más completa de Inmunodeficiencia Severa Combinada, todos los pacientes (donador o receptor) continuarán con la suficiente función inmune para provocar que ellos reconozcan a la médula transplantada como extraña, reaccionen contra esta y la rechacen. Este primer problema se conoce como rechazo de injerto. Sin embargo, la mayoría de los pacientes deben ser tratados con quimioterapia y/o terapia de radiación para prevenir el que ellos rechacen la médula transplantada. Aunque la quimioterapia y/o la terapia de radiación previene al paciente (receptor) de rechazar la médula transplantada, puede causar efectos secundarios serios. Estos incluyen la pérdida de todas las células de la médula ósea, incluyendo los glóbulos rojos que llevan el oxígeno, los glóbulos blancos que ayudan a combatir infecciones, y las plaquetas que ayudan a la coagulación de la sangre. De hecho, existe un riesgo muy alto de contraer infecciones serias durante las semanas inmediatas después del trasplante. La quimioterapia también puede provocar la formación de ampollas en la boca u otras membranas mucosas lo cual hace que el comer y beber sean imposibles. Es por estas complicaciones serias que los trasplantes se reserven para aquellos pacientes con los defectos inmunes más severos.

El segundo problema es el hecho de que la médula ósea transplantada (o injerto) contiene el sistema inmune del donante y puede por lo tanto reconocer al paciente (receptor o huésped) como extraño, reaccionar contra el paciente y atacarlo. Este segundo problema se llama enfermedad trasplante contra huésped (GvHD).

Para poder sobreponer los problemas duales de rechazo del injerto por el huésped y, de forma más importante, la enfermedad de trasplante contra huésped, siempre que sea posible, se transplanta médula ósea “compatible” (véase el párrafo siguiente). De forma alternativa, la médula puede ser tratada para remover la mayoría de los linfocitos T capaces de provocar GvHD, sin embargo esto retrasa el desarrollo del nuevo sistema inmune.

SELECCIÓN DEL DONADOR. Una médula compatible es aquella que proviene de un donador cuyo tipo de tejido (o antígenos de trasplante) es muy similar o idéntico al receptor. Estos antígenos de trasplante son llamados antígenos de histocompatibilidad ya que ellos determinan si el tejido transplantado es “compatible”. Cada uno de nosotros tiene una colección de estos antígenos de histocompatibilidad en la mayoría de nuestras células incluyendo las células del sistema inmune y las células de la médula ósea. Las características de estos antígenos de histocompatibilidad son determinadas por series de genes agrupados en un par de cromosomas conocido como los sextos (6to) cromosomas humanos. Ya que los genes para los antígenos de histocompatibilidad se encuentran agrupados en el cromosoma se heredan como una sola unidad llamada un haplotipo. Existen tantas formas distintas de estos antígenos de histocompatibilidad que

el haplotipo (o colección de estos genes) de una persona es relativamente única. Sin embargo, ya que las personas que se encuentran cercanamente relacionadas (como hermanos y hermanas) comparten algunos genes pueden algunas veces compartir las combinaciones de genes (sus haplotipos) las que determinan los antígenos de histocompatibilidad.

Tal como se menciona en el párrafo anterior, los genes de histocompatibilidad de cada persona se agrupan en un solo par de cromosomas y pueden ser divididos en cuatro grupos mayores enlazados muy de cerca designados HLAA, HLAB, HLAC y HLAD. El diagrama que aparece abajo muestra cómo se agrupan en el 6to cromosoma y cómo los padres lo pasan a sus hijos. Como cualquier otra característica genética, los genes que determinan nuestro tipo de tejidos (o antígenos de trasplante) son pasados en forma aleatoria.

Existen varios puntos importantes relacionados con la Figura 1:

1. Cada uno de los antígenos de trasplante es numerado de manera arbitraria del 1 al 16. Cada grupo de 4 antígenos en cada uno de los cromosomas es llamado haplotipo y es heredado como una sola unidad. Estos haplotipos han sido designados arbitrariamente W, X, Y y Z en la Figura 1.
2. Como con cualquier otra característica genética los padres pasan sólo un cromosoma y por lo tanto un solo set (juego) de genes de trasplante (haplotipo) a cada niño.
3. Cada niño recibe un set de genes de trasplante (o un haplotipo) de cada padre.
4. Existen solo cuatro posibles combinaciones de haplotipos en niños. Cada una de las cuatro combinaciones están representadas en la Figura 1.
5. En situación común, un hermano o hermana del paciente inmunodeficiente se selecciona como donador. Cada hermano tiene una probabilidad del 25% de tener los mismos genes de trasplante que el paciente inmunodeficiente, y ser por lo tanto posiblemente compatible, ya que existen solo 4 combinaciones posibles de genes.

Ya que menos del 25% de los pacientes tienen un hermano compatible se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar métodos alternativos para transplantar células madre “no compatibles”. Una alternativa es la de tratar de encontrar un donador “compatible” a través de alguno de los registros de médula ósea o sangre del cordón umbilical basados en computadora. Se necesitan métodos muy precisos de tipificación, ya que los antígenos de histocompatibilidad que superficialmente se parecen pueden ser diferentes si se utilizan métodos precisos de tipificación de ADN. Esto no representa un problema dentro de las familias, pero es un problema mayor cuando se buscan donadores no relacionados. Sin importar que tan “compatible” sea el donador no relacionado sea (llamado Donador Compatible no Relacionado o MUD), él/ella nunca serán tan compatibles como un hermano ya que existe un número de antígenos menores que no pueden ser tipificados. Sin embargo, estos donadores han sido de gran utilidad para pacientes que no tienen hermanos compatibles.

Otra alternativa es la de remover los linfocitos T maduros de la médula ósea antes de infundirla en el paciente, De esta manera, la médula infundida es menos capaz de reconocer al paciente como extraño y la reacción de injerto contra huésped se reduce de forma marcada y a veces se elimina. Aunque los linfocitos T maduros han sido removidos de la médula injertada, los linfocitos T originarios del donador pueden aún desarrollarse de las células madre y por lo tanto reconstruir la inmunidad de los linfocitos T. El riesgo de la enfermedad injerto contra huésped de estos linfocitos T se reduce de forma marcada porque estas células se desarrollan a partir de células precursoras inmaduras en la médula injertada, y han sido “educadas” durante su maduración a no reconocer al receptor (huésped) como extraño. Estas médulas tratadas

no son injertadas tan fácilmente como las médulas “compatibles” no relacionadas y en algunas ocasiones se tiene que realizar más de un trasplante. El donador usual para este tipo de trasplante es un padre ya que comparten la mitad de los antígenos de trasplante de sus hijos (véase el diagrama en la Figura 1).

PROCEDIMIENTO PARA UN TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: El trasplante de médula ósea se realiza removiendo médula de los huesos de la pelvis. La médula ósea se remueve al extraer médula mediante una aguja que mide alrededor de 1/8 de pulgada de diámetro. Únicamente se toman dos cucharaditas de cada lugar de punción porque, si se toma más, se diluye la muestra con la sangre que baña al espacio de la médula ósea. Usualmente se toman dos cucharaditas por cada 2 libras del peso corporal del paciente. El procedimiento puede ser realizado bajo anestesia general o anestesia de la espina. El malestar después del procedimiento varía de paciente a paciente. Casi todos requerirán algún tipo de medicamento para controlar el dolor durante 2 o 3 días, pero la mayoría son capaces de retomar su actividad total en el transcurso de una semana.

Después de remover la médula ósea del donador, se pasa por un fino tamiz para remover cualquier pequeña partícula de hueso y se coloca en una bolsa de plástico estéril. Se le suministra al paciente inmunodeficiente a través de una aguja en una vena de la misma forma que se transfundiría sangre.

RESULTADOS DE UN TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: El trasplante de médula ósea de un hermano compatible HLA ha sido empleado satisfactoriamente en el tratamiento de la inmunodeficiencia desde 1968. El primer niño (un paciente con SCID) se encuentra vivo y en buen estado. Este caso sugiere que, tan bien como se puede determinar, el injerto tiene larga duración y parece ser permanente. En el paciente común con inmunodeficiencia, el trasplante de médula ósea que involucra una médula “compatible” presenta una mínima enfermedad de trasplante contra huésped y se asocia con un porcentaje de éxito tan alto como el 90%. Sin embargo, mucho depende de la salud del paciente al momento del trasplante. Si el paciente se encuentra relativamente sano y libre de infección en el momento del trasplante, el panorama es bueno. El porcentaje de éxito para los trasplantes incompletamente compatibles cuando están reducidos los linfocitos T no es tan bueno, aunque el rango de supervivencia en niños con SCID es mayor al 80%. El porcentaje de supervivencia es menor en pacientes con enfermedades tales como el Síndrome de Wiskott-Aldrich o la Enfermedad Granulomatosa Crónica que requieren quimioterapia antes del trasplante para permitir que se injerte la nueva médula ósea. De nueva cuenta, la salud inicial del paciente es extremadamente importante, y la mayor supervivencia es en niños menores de 5 años que se encuentran relativamente libres de infecciones.

INTERFERÓN GAMMA

Las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos, eosinófilos) de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica infantil (CGD) no destruyen algunos tipos de bacterias y hongos (véase capítulo de Enfermedad Granulomatosa Crónica). Un estudio internacional con interferón gamma ha mostrado que los pacientes con CGD a los que se les da interferón gamma tres veces por semana de forma subcutánea tienen aproximadamente 70% menos infecciones serias que aquellos pacientes que no recibieron interferón gamma. De igual forma, cuando aquellos pacientes que reciben interferón gamma presentan alguna infección requieren menos tiempo de estancia en el

hospital. Los beneficios del interferón gamma son más evidentes en niños menores de 10 años, pero existen beneficios en todos los grupos.

El interferón es una sustancia que se encuentra de manera natural en la sangre. Se llama “interferón” debido a que originalmente se descubrió que interfería con el crecimiento de virus. Se han identificado diferentes interferones y se ha mostrado también que ejercen efectos numerosos en el sistema inmune. Los interferones son llamados interferones alfa, beta y gamma. El interferón gamma se relaciona con los interferones alfa y beta por sus actividades antivirales, pero es además un potente estímulo de células fagocíticas. Dentro de las propiedades de activación celular del interferón gamma se encuentra la de estimular la producción de peróxido de hidrógeno. La producción aumentada de peróxido de hidrógeno mejora la capacidad de destrucción de bacterias de las células fagocíticas.

El interferón gamma se suministra en una ampollita de dosis única de 0.5 ml. La dosis para cada paciente se determina por el área de superficie corporal, lo que significa que tanto la estatura como el peso son considerados. Para niños pequeños, el área de superficie no es un método fiable, por lo que se considera únicamente el peso para fijar la dosis. Las ampollitas deben ser refrigeradas, nunca congeladas, y no deben ser agitadas. No existe ningún preservativo en la preparación de interferón gamma, por lo que las ampollitas una vez abiertas deben ser desechadas después de 12 horas a temperatura ambiente. Las ampollitas que han expirado no deben ser utilizadas.

El interferón gamma se aplica por medio de inyecciones subcutáneas tres veces a la semana (puede ser lunes, miércoles y viernes). Los lugares predilectos para inyectar son los muslos y brazos derecho e izquierdo. La administración es similar a la de la insulina para los diabéticos. Las jeringas usadas deben ser desechadas en cajas de basura aprobadas para agujas y las cajas deben ser devueltas al médico o sala de emergencias local para ser incineradas de forma apropiada. Nunca se deben tirar agujas o jeringas en la basura de la casa.

Los efectos secundarios comunes de la terapia con interferón gamma incluyen fiebre, dolores musculares, dolores de cabeza, y ocasionalmente escalofríos. Al tomar el interferón a la hora de dormir puede minimizar los efectos secundarios. Si persisten los dolores de cabeza a la mañana siguiente, el medicamento debe ser administrado más temprano en la noche. Si la severidad de los efectos secundarios es inaceptable, puede ser apropiado el reducir la dosis. Si no se muestran efectos secundarios pero aparecen fiebres después de la dosis de interferón gamma, esto debe ser reportado al médico. En algunas instancias las fiebres que aparecen después del interferón gamma pueden ser un signo de infección subclínica (u oculta). Pocos pacientes experimentan síntomas de depresión provocados por el interferón gamma y si la depresión ocurre, se debe consultar al médico. Los pacientes con historia de convulsiones no deben tomar interferón gamma.

PEG ADA

La deficiencia de la enzima desaminasa de adenosina (ADA) provoca una forma de Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID) extraña y que amenaza la vida (véase capítulo de Inmunodeficiencia Combinada Severa). Alrededor de 1 en un millón de niños nacen con deficiencia de ADA.

Los niveles más altos de ADA ocurren en células del sistema inmune (linfocitos). Cuando falta ADA, se acumula una sustancia llamada desoxiadenosina y esto es tóxico para el desarrollo del sistema inmune, mientras que otros tejidos y órganos son resistentes a la desoxiadenosina. La mayoría de los pacientes con deficiencia de ADA carecen tanto de linfocitos B como de linfocitos T y poco tiempo

después del nacimiento son susceptibles a infecciones repetidas y serias de la piel, el tracto digestivo y el tracto respiratorio. En los casos menos graves, la aparición de enfermedades serias puede retrasarse hasta los 23 años de edad. La deficiencia completa resulta en la Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Aunque los antibióticos y los tratamientos regulares con gammaglobulina intravenosa son de ayuda, el SCID es mortal, por lo general alrededor de los 2 años de edad, si la función inmune no es restaurada. Como otras formas de SCID, la deficiencia de ADA puede ser curada transplantando médula ósea de un donador con el mismo tipo de tejido que el paciente (usualmente un hermano o hermana), pero en la mayoría de los casos, no se consigue un donador “compatible”. Existen tres acercamientos para tratar a pacientes de SCID con deficiencia de ADA que no tienen un donador “compatible”: 1) transplantar médula “compatible parcialmente” o haploidéntica, 2) reemplazo de enzimas, y 3) terapia génica experimental. Los diversos métodos de llevar a cabo un trasplante de médula ósea, y algunos acercamientos experimentales a la terapia génica son discutidos en otra parte de este capítulo. Esta sección tratará la terapia de reemplazo de enzimas.

La rápida eliminación de enzimas purificadas por el cuerpo hizo que el reemplazo de enzimas para la deficiencia de ADA no fuera práctico hasta que se descubrió que el unir un polímero llamado polietilén glicol, o PEG, a la enzima podía prolongar de gran manera su efectividad después de ser inyectada. Un ensayo clínico de PEG-ADA, utilizando ADA de vacas purificado, se comenzó en Abril de 1986 en un niño críticamente enfermo que no había podido beneficiarse de dos trasplantes de médula haploidéntica. Basándose en los resultados con este paciente y otros que fueron tratados subsecuentemente, la FDA aprobó en marzo de 1990 el PEG-ADA para el tratamiento de deficiencia de ADA,

Una cucharadita de PEG-ADA tiene tanta actividad como un billón de linfocitos-T normales. Las inyecciones intramusculares de esta cantidad o menos de PEG-ADA una o dos veces a la semana mantienen suficiente actividad de ADA en el torrente sanguíneo de los pacientes para eliminar efectivamente los efectos tóxicos de la desoxiadenosina que causa la deficiencia inmune. Esto le da al sistema inmune una oportunidad para recuperarse en un periodo que va desde algunas semanas a varios meses. Inyecciones continuas de PEG-ADA son necesarias para mantener la mejora clínica.

La función inmune mejora en casi todos los pacientes, pero el grado varía, desde muy poco hasta casi normal. Sin embargo, el beneficio clínico es más uniforme y evidente a los 6 meses del tratamiento aún en el 20% de los pacientes en los que el conteo de linfocitos permanece más deprimido. La neumonía, la diarrea y otras infecciones serias que se encuentran presentes al inicio de la terapia se resuelven, y el crecimiento, que puede estar impedido inicialmente, se reanuda. En el largo plazo, los niños que se han tratado han respondido bien a infecciones comunes de la infancia, lo que les ha permitido mantener contacto normal con otros niños. Los pacientes mayores asisten a la escuela. Por lo que se ha discontinuado el IVIG en cerca de la mitad de los niños que reciben PEG-ADA. Aquellos que han contraído varicela y otras infecciones virales, las que pueden resultar fatales para pacientes con SCID que no son tratados, se han recuperado y han desarrollado, niveles normales de anticuerpos contra el virus.

Aparte del malestar de una inyección intramuscular, el PEG-ADA no ha tenido efectos secundarios. En un principio existía la preocupación de que, dado que se estaba utilizando una forma no humana de ADA, los pacientes podrían desarrollar anticuerpos que podían neutralizar a la enzima o causar reacciones alérgicas. Los anticuerpos al ADA bovino pueden ser detectados por medio de pruebas sensitivas en la mayoría de los pacientes, pero no han existido reacciones alérgicas y solo en pocos casos ha sido

necesario un incremento en la dosis de PEG-ADA debido al desarrollo de anticuerpos contra el ADA.

Dado que la deficiencia de ADA es tan rara, tomará mucho más tiempo el establecer los beneficios a largo plazo del PEG-ADA. Sin embargo, en los diez años que se ha utilizado, el PEG-ADA ha probado salvar vidas y ser efectivo para revocar el panorama clínico lamentable asociado con el SCID debido a la deficiencia de ADA. Anticipamos que los niños que ahora reciben PEG-ADA serán algún día candidatos para terapia génica de células madre una vez que se demuestre que el procedimiento es seguro, confiable y efectivo.

TERAPIA GÉNICA

Dado que la mayoría de las enfermedades de inmunodeficiencia primarias son causadas por un gen defectuoso, sería lógico corregir el defecto al corregir el gen. Muchos de los genes que causan enfermedades del sistema inmune han sido identificados y la mayoría de los otros podrían serlo en los próximos años. Ahora se encuentran disponibles técnicas para “clonar” o producir grandes cantidades de genes normales y para insertarlos en las células que contienen el gen defectuoso. Afortunadamente, las células sanguíneas, tales como las células del sistema inmune, son el tipo de células más fáciles de usar para la inserción de genes. Los genes se insertan dentro de los virus que normalmente invaden a las células, pero los virus han sido modificados de manera que no pueden ya causar enfermedades o infecciones clínicas. Estos virus modificados que contienen genes normales se conocen como vectores. Los vectores se pegan a las células e insertan el gen normal dentro de la célula. Este entonces se dirige al núcleo donde se une a los demás genes. El primer gen en ser transferido fue el gen para el ADA. Fue posible insertar el gen dentro de células sanguíneas, pero estas células sobrevivieron solo unos pocos meses. Desgraciadamente, no fue posible insertar al gen dentro de células madre, las células que viven en la médula ósea y que son la fuente de todas las células en la médula. Es necesario llevar al gen dentro de estas células madre para obtener una “cura” permanente. Ninguno de los niños que ha tenido el gen de ADA insertado a sus células madre tiene suficiente actividad de ADA como para permitirles frenar el PEG-ADA. Sin embargo, se han comenzado nuevos ensayos que prometen la posibilidad de insertar el gen de ADA dentro de la célula madre.

Recientemente, cinco niños con Inmunodeficiencia Combinada Severa ligada al X han sido sometidos a terapia génica con restauración casi completa de función tanto de linfocitos T como de linfocitos B. Este excitante acontecimiento prueba que la terapia génica puede ser exitosa.

Algunas enfermedades, tales como la deficiencia de ADA, deben ser relativamente fáciles de corregir una vez que la técnica de inserción de genes sea perfeccionada. Otras enfermedades pueden ser más complejas. Muchos de los genes en nuestro cuerpo se encuentran bajo el control de otros genes reguladores que producen una o más proteínas reguladoras. Dado que el nuevo gen normal no se inserta dentro del lugar correcto en el cromosoma, puede no ser propiamente regulado. Los genes que requieren regulación precisa pueden tener que ser insertados con sus genes reguladores como parte del vector. A pesar de estos problemas, es probable que un día la terapia génica sea el procedimiento de elección para la mayoría de las enfermedades de inmunodeficiencia.