

M.A. Martín Mateos*, F. Muñoz López**

An Esp Pediatr 1999;51:313-323.

Avances en inmunología pediátrica. Avances en alergología

Avances en inmunología pediátrica

Los descubrimientos en inmunología ocurridos en los últimos años han sido espectaculares, en el diagnóstico de diversas enfermedades (infecciosas, inmunológicas, neoplásicas) y en el terapéutico: síntesis de fármacos, descubrimiento de inmunomoduladores, síntesis de gammaglobulina, tratamiento del rechazo o terapéutica génica. El presente trabajo analiza como aspectos de especial relevancia: el conocimiento de la respuesta inmune y su control génico; la identificación de la alteración génica de algunas inmunodeficiencias congénitas, de las que se conocía o sospechaba un patrón hereditario; el diagnóstico precoz, en el período prenatal y neonatal de las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas; los avances terapéuticos amplios, presididos por la gammaglobulina endovenosa, el trasplante de células progenitoras de médula ósea y la terapéutica génica de las inmunodeficiencias.

I. Avances en regulación de la respuesta inmune

Se lleva a cabo por mecanismos muy diversos, unos propiciados por el propio antígeno, otros por las células con las que reacciona (macrófagos, linfocitos T y B, subpoblaciones de linfocitos T cooperadores/supresores), receptores de superficie de estas células, antígenos de histocompatibilidad de clases I y II y liberación de sustancias por las células que intervienen en la regulación inmunitaria. En los últimos años se ha asistido a un mayor conocimiento de estas sustancias, que actúan de forma parecida a las hormonas.

Las células que intervienen en las reacciones inmunológicas, en el curso de las mismas segregan factores solubles, de naturaleza proteica o glucoproteica, que regulan el crecimiento, la diferenciación y activación de los linfocitos y otras células. Estas sustancias se denominan citocinas, en general; las secretadas por los monocitos/macrófagos, monocinas; las secretadas por linfocitos, linfocinas. De algunas de estas sustancias se ha identificado su estructura mediante tecnología de ADN recombinante, son las interleucinas.

Las citocinas actúan sobre diferentes tipos celulares (efecto paracrino) e incluso sobre las mismas células productoras (efecto autocrino). Si los niveles de secreción son altos, pasan a la cir-

culación general actuando como las hormonas. Existen mecanismos reguladores de su producción, aunque no del todo conocidos. Las funciones de las citocinas son: 1) regular el crecimiento, proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B; 2) inducir la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas, tales como el factor estimulador de la formación de colonias celulares (CSF-1), la eritropoyetina y factor estimulador de los granulocitos (G-CSF), que no son producidos por las células T; y 3) promover la producción del factor estimulador de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) a cargo de las células T activadas.

Existen las siguientes citocinas bien caracterizadas: 18 interleucinas, tres interferones (alfa, beta y gamma), tres factores estimuladores de colonias (GM-CSF, C-CSF, M-CSF), algunas linfocinas linfotóxicas (linfotóxina) y dos factores de necrosis tumoral (FNT α y FNT β).

Interleucinas

- Interleucina 1 (IL-1). Es una proteína de 17.000 daltons, con dos fracciones IL-1 α e IL-1 β , codificada por un gen situado en el cromosoma 2 (2q14). Está producida por monocitos y macrófagos sobre todo, pero también por otras células nucleadas.

Son factores inductores de la secreción de IL-1: antígenos, mitógenos, toxinas, procesos inflamatorios, lesión tisular, citocinas, como los interferones o el factor de necrosis tumoral. Los receptores para la IL-1 se expresan en la superficie de determinadas células. Se han identificado dos tipos de receptores: el I situado en células del músculo liso y fibroblastos; el receptor II corresponde a células endoteliales, células epiteliales, células de la médula ósea, células T y B, macrófagos, granulocitos y queratinocitos. Las células que poseen el receptor II también tienen receptores I.

Los efectos de la IL-1, una vez reacciona con su receptor, son muy variados: a) proliferación y diferenciación de las células T; b) proliferación, diferenciación y síntesis de anticuerpos por las células B; c) aumento de actividad de las células NK; d) liberación de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos (fibrinógeno, proteína C); e) liberación de sustancias hormonales, como ACTH, cortisol, insulina, vasopresina, glucagón y hormona de crecimiento. La unión de IL-1 con su receptor en las células del hipotálamo anterior, produce un aumento del calcio intracelular, que activa una cadena metabólica, que termina con la síntesis y liberación de prostaglandina E₂, productora de la fiebre. La ciclosporina A, la cortisona y la prostaglandina E₂

*Profesora Titular de Pediatría. Presidenta de la SEICAP. Hospital Clínico-Hospital San Juan de Dios. Universidad de Barcelona. **Director de la revista *Allegología et Inmunopatología*.

inhiben la producción de IL-1⁽⁴⁾.

- Interleucina 2 (IL-2). Tiene un peso molecular de 15.420 daltons. Está codificada por un gen del cromosoma 4 (q26-28) y es producida por los linfocitos T₄ activados sobre todo, aunque los linfocitos T₈ y los timocitos medulares también la producen. El receptor de la IL-2 es una glucoproteína de 75.000 daltons codificada por un gen del cromosoma 10, situada en la superficie de los linfocitos T y B, así como monocitos y células NK. Después de la unión de la IL-2 con su receptor se produce: a) estimulación de las propias células T, que secretan linfocinas y al mismo tiempo aumentan la expresión de su propio receptor; b) estímulo de la proliferación de células B y la secreción de inmunoglobulinas; c) aumento de la actividad de las células NK, incremento de la citotoxicidad de linfocitos y monocitos y de la síntesis de interferones alfa y beta por las células mononucleadas. La ciclofosfamida, ciclosporina A y la cortisona inhiben la producción de IL-2⁽²⁾.

- Interleucina 3 (IL-3). Está producida por las células T activadas y sus efectos son: regulación y diferenciación de la *stem cell* de la médula ósea; estímulo para la formación de megacariocitos, células eritroides, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. Se ha sintetizado IL-3 recombinante humana, que permitirá avanzar en su conocimiento. La ciclosporina A y la cortisona también inhiben la función de la IL-3⁽³⁾.

- Interleucina 4 (IL-4). Procede, tanto de las células T₄ activadas (posiblemente por los T₄ de memoria), como de los mastocitos. Los receptores para ella se encuentran en los linfocitos T y B, lo mismo que en los monocitos, promielocitos, mastocitos y fibroblastos, pero su acción principal es sobre los linfocitos B en reposo: tras su estímulo, aumentan su función y volumen, incrementando la expresión del CMH-II y la secreción de IgM y, sobre todo de IgE. Esta función está regulada por el interferón gamma, que bloquea o contrarregula la producción de IgE e IgM. Además, actúa como factor de crecimiento de las células T, de los precursores eritroides, mielomonocíticos y megacariocíticos, aumentando la actividad bactericida de los neutrófilos^(4,5).

- Interleucina 5 (IL-5). Es realmente un conjunto de factores producidos por las células T activadas. Su función estriba en aumentar la capacidad de la IL-4, para estimular la función de los linfocitos B. Aumenta la producción de IgA y de IgM por las células B activadas. Interviene también en la diferenciación de los eosinófilos⁽⁶⁾.

- Interleucina 6 (IL-6). Es sintetizada por distintos tipos celulares: células T, monocitos, fibroblastos, células endoteliales, células tumorales, etc. Estimulan su producción las infecciones virales y otras linfocinas e interferones. Los receptores de la IL-6 se sitúan en células hematopoyéticas, linfocitos B y linfocitos T. Tras la interacción de la IL-6 con los receptores, se produce una diferenciación de los linfocitos T y B con producción de IgE. También induce la producción de reactantes de la fase aguda por los hepatocitos.

- Interleucina 7 (IL-7). Es un factor soluble aislado de los cultivos celulares de médula ósea. Actúa sobre las células inmaduras pre-B induciendo su proliferación, y sobre las células

T inmaduras para diferenciarlas en timocitos T₄ y T₈⁽⁷⁾.

- Interleucina 8 (IL-8). Está producida por varias células: linfocitos T activados, monocitos, células endoteliales, etc., y su función sobre los neutrófilos incluye estimulación de la quimiotaxis, así como aumento de liberación de enzimas lisosomiales.

- Las interleucinas 9 a la 18, son de identificación muy reciente. Están producidas por diversas células y sus funciones son, en general, como factor de crecimiento y proliferación celular.

Otras citocinas

- Interferones. Son proteínas producidas por las células tras un estímulo viral o antigénico. Se conocen tres tipos de interferones: IFN- α , IFN- β y IFN- γ . Los dos primeros son secretados por cualquier tipo de célula infectada por virus, leucocitos y fibroblastos. El IFN- γ es producido por los linfocitos T₄ y T₈ tras activarse por estímulos antigénicos y regulados por la IL-1 y la IL-2. Una vez secretados se unen a los receptores celulares para ejercer una serie de funciones comunes: 1) acción antiviral, debida a la activación de enzimas que inhiben la síntesis de proteínas virales; es ejercida, sobre todo por los IFN- α y β , 2) inhibición de la proliferación celular de células normales y neoplásicas (IFN- α y β), 3) estímulo de la actividad de las células NK y de la actividad antimicrobiana y antineoplásica de monocitos y macrófagos, 4) el IFN- γ disminuye la activación de los linfocitos B, inducida por la IL-4, para producir IgE^(8,9). Del conocimiento de estas funciones de los interferones se han derivado importantes efectos terapéuticos: antivirales, antineoplásicos e inmunorreguladores.

- Factor de necrosis tumoral (FNT). Se trata de una proteína secretada por monocitos y macrófagos activados, codificada por un gen situado en el cromosoma 6. Tiene una acción variable según el tipo de célula sobre la que actúa: citotóxica sobre células tumorales, de crecimiento y diferenciación sobre fibroblastos, células endoteliales y granulocitos, en los que aumenta la adherencia y la fagocitosis⁽¹⁰⁾.

- Linfotóxina (LT). Es una proteína producida por los linfocitos activados con funciones similares al FNT. Actúa, fundamentalmente, sobre diversas líneas tumorales⁽¹¹⁾.

Moléculas de adhesión

Intervienen en la respuesta de inmunidad celular o tardía y en concreto en la fase precoz de migración de los leucocitos hacia los focos inflamatorios. La interacción entre las células presentadoras de antígeno con las células T y B, requiere la colaboración de moléculas de adhesión, que son de descubrimiento reciente. Se han descrito: VCAM-1 (molécula de adhesión a la célula vascular-1), miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, facilita la unión de las células T de memoria y la adherencia de linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos al endotelio vascular; ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1), produce activación del linfocito T y adherencia de unos leucocitos a otros leucocitos y al endotelio vascular; E. selectina (molécula de adhesión endotelio-leucocito) estimula los leuco-

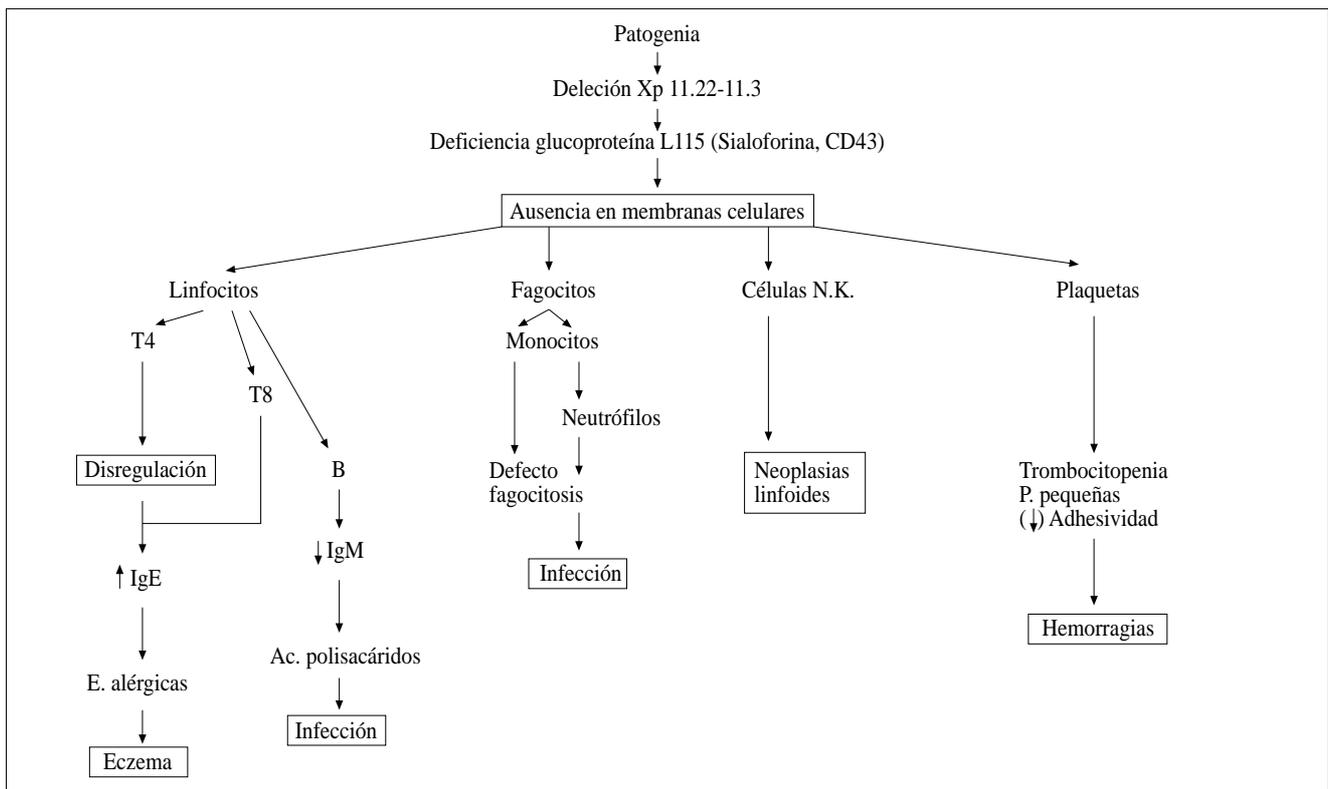


Figura 1. Patogénesis del síndrome de Wiskott-Aldrich.

citocitos polimorfonucleares para unirse al endotelio vascular y contribuye a la unión inicial de otros tipos de células inflamatorias.

Otras moléculas de adhesión de reciente descubrimiento son las integrinas.

Enzimas

Se han identificado nuevas enzimas que intervienen en la regulación de la respuesta inmune, y cuya alteración se manifiesta clínicamente como graves inmunodeficiencias. Cabe destacar la disrupción de P-56 que da lugar a una anómala maduración del timo. Disrupción de P-59 que afecta a la función de LT periféricos. Deficiencia de ZAP-70 que produce deficiencia funcional de LT_4 y LT_8 . Deficiencia de las cadenas γ y ϵ del receptor CD_3 que produce depresión de inmunidad celular. Anomalía de NFAT que es necesaria para la síntesis de IL-2 y otras citocinas.

II. Avances diagnósticos

La sospecha de que la inmunidad, igual que otras funciones y características del organismo, tenía una regulación genética, existía desde hace tiempo. Ya en la segunda mitad del siglo XIX, Jacobi observó durante una epidemia de difteria, que la enfermedad afectaba a determinadas familias, deduciendo que un posible factor hereditario protegía a otras. En 1943 se demuestra que la producción de la toxina antidiftérica está controlada por un gen que se hereda con carácter dominante. En 1960 se iden-

tifica el gen Ir situado en el cromosoma 6 cerca del gen que codifica el complejo mayor de histocompatibilidad (6 p 21); dichos genes controlan la respuesta inmune de antígenos T-dependientes. Hoy se sabe que la respuesta a gran variedad de antígenos se encuentra bajo un control poligénico. Se conocen ya los genes responsables de la síntesis de polipéptidos de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Son 9 grupos funcionales constantes, que se corresponden con los 9 isotipos de inmunoglobulinas, estando situados en el cromosoma 14^(9,3-2,12).

1) **Genética de las inmunodeficiencias congénitas ligadas al cromosoma X.** Se ha identificado la localización del defecto génico en las siguientes: a) agammaglobulinemia (Xq 21.3-22); b) inmunodeficiencia combinada grave (Xq 13.1-13.3); c) síndrome de Wiskott-Aldrich (Xp 11.22-11.3); d) enfermedad granulomatosa crónica (Xp 75% 21-1); e) inmunodeficiencia con hiper IgM (Xq 26-27); f) enfermedad linfoproliferativa (Xq 26); y g) deficiencia de properdina (Xp 11-23)⁽¹³⁾.

De este grupo de enfermedades cabe destacar la agammaglobulinemia de Bruton: el inicio de la enfermedad es hacia los 6-12 meses, en forma de infecciones bacterianas, virales y parasitarias y otros síntomas asociados de presentación más tardía, apreciables en la actualidad, al aumentar la supervivencia de estos pacientes: artritis, dermatomiositis, granulomas y reacciones secundarias a fármacos en el 70% de los niños. Existe una forma clínica asociada a enanismo por déficit de hormona de crecimiento. El tratamiento sustitutivo con gammaglobuli-

na endovenosa ha mejorado ostensiblemente el pronóstico de estos pacientes⁽¹⁴⁾.

En el síndrome de Wiskott-Aldrich se han efectuado nuevos hallazgos que permiten explicar de manera clara la patogenia de la enfermedad y su sintomatología clínica (Fig. 1). La delección de un gen situado en los brazos cortos del cromosoma X (Xp 11.22-11.3)⁽¹⁵⁾ condiciona el déficit de una glucoproteína L 115, llamada sialoforina y también proteína CD 43⁽¹⁸⁾.

En condiciones normales se encuentra situada en las membranas celulares de linfocitos, células fagocitarias, células naturales citotóxicas y plaquetas. La ausencia de esta glucoproteína da lugar a una mala función de estas células. Los linfocitos T₄ y T₈ están alterados, se produce un trastorno de la regulación de la inmunidad, aumento de IgE, aparición de alergopatías como alergia alimentaria y eczema atópico. Los linfocitos B alterados no producen anticuerpos específicos antipolisacáridos y la IgM está descendida; aparecen por ello infecciones bacterianas. Los fagocitos, monocitos y neutrófilos muestran un defecto en la fagocitosis, lo que contribuye a la infección repetida y grave. El déficit funcional de las células naturales citotóxicas encargadas de la defensa antitumoral, facilita la aparición de neoplasias y en los megacariocitos produce plaquetas pequeñas, con alteración de la adhesividad, lo que facilita su destrucción por el bazo: clínicamente se presentan hemorragias y trombocitopenia⁽¹⁷⁾.

2) Inmunodeficiencias congénitas de herencia autosómica recesiva. Se ha identificado el defecto génico en las siguientes: inmunodeficiencia combinada grave, con dos formas de deficiencias enzimáticas, deficiencia de adenosina-deaminasa ADA (20q 13-ter) y deficiencia de purina nucleótido fosforilasa, PNP, (14q, 13.1); deficiencia de adherencia de los leucocitos 1(22q, 22.3); ataxia-telangiectasia (11q, 23.1); enfermedad granulomatosa crónica (16q 24, 7q 11.23, 1q 25); deficiencia de cadenas pesadas de inmunoglobulinas (14q 32.3); deficiencia de cadenas ligeras Kappa (2p 11); deficiencia de ZAP-70 (2q 12); deficiencia de JAK-3 (19p 13.1); deficiencia de cadenas α del receptor del INF- γ (6q 16-21); síndrome de Chediak-Higashi (1q 4.3)⁽¹³⁾.

La ataxia-telangiectasia debuta con ataxia progresiva hacia los 18 meses, las telangiectasias se evidencian hacia los 6 años; las infecciones de localización respiratoria en senos paranasales y broncopulmonares, son recidivantes, graves y condicionan la formación de bronquiectasias; degeneración cerebelosa y de glándulas endocrinas se aprecian de forma más tardía, y hacia los 20 años se han descrito la aparición de linfomas. Se conoce hoy que, además de la delección del gen localizado en 11q 23.1, es frecuente la fragilidad de los cromosomas 7, 14 y X, que presentan roturas espontáneas y tras exposición a radiaciones ionizantes⁽¹⁸⁾. El 80% de estos pacientes tiene ausencia de IgA y de ellos algunos presentan deficiencia de IgG₄ e IgG₂: son los que tienen más susceptibilidad para presentar infecciones⁽¹⁹⁾.

La inmunodeficiencia combinada grave por déficit de adenosina-deaminasa (ADA) ha sido la primera inmunodeficiencia

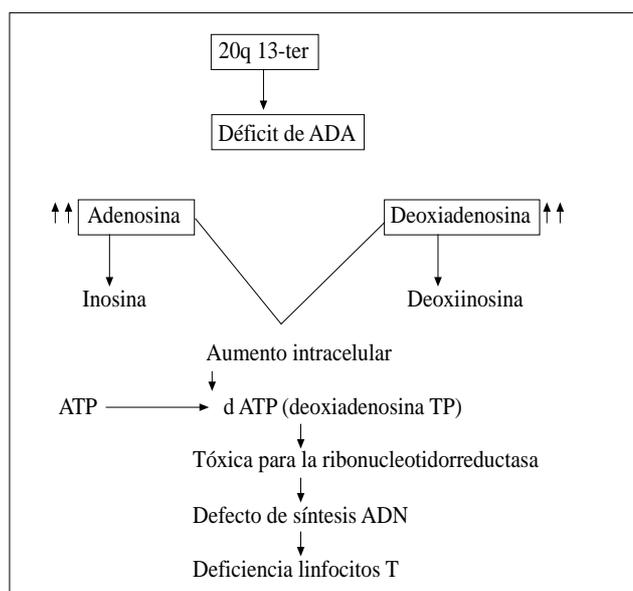


Figura 2. Patogenia de la deficiencia de ADA.

congénita en la que se ha efectuado terapéutica génica. El defecto génico es una delección en los brazos largos del cromosoma 20, región 13.1 (20q 13-ter), que codifica la enzima ADA. Al no producirse esta enzima se interrumpe la cadena metabólica de la degradación de adenosina a inosina y deoxiadenosina a deoxiinosina, se produce un acúmulo intracelular de adenosina y deoxiadenosina, que son convertidos en adenosina trifosfato y deoxiadenosina trifosfato. Esta última resulta especialmente tóxica para la ribonucleotidorreductasa, enzima imprescindible para la síntesis de ADN, lo que es nocivo para los linfocitos. Las infecciones se presentan desde los 3 meses de vida, afectan a piel, mucosas, intestino y pulmón, o bien, son generalizadas (sepsis) y son producidas por hongos, virus herpes, adenovirus y *Pneumocystis carinii*. Es frecuente la aparición de enfermedad injerto contra huésped después de transfusiones, así como enfermedad vacunal si se procede a las inmunizaciones habituales. En las exploraciones inmunológicas se detecta deficiencia de T y B linfocitos, falta de respuesta a mitógenos, linfopenia inferior a 3.000/mm³, ausencia o descenso acusado de IgA e IgM con cifras de IgG inferiores a 200 mg/100 ml, paraproteínas monoclonales M, falta de formación de anticuerpos y depleción de linfocitos T y B en la histología del timo y ganglios linfáticos (Fig. 2)⁽²⁰⁾.

El síndrome de Di George se clasifica según la OMS como inmunodeficiencia asociada a defectos mayores. Se consideró inicialmente como una embriopatía, al asociar malformaciones cardíacas, faciales, digestivas, endocrinas y renales. En la actualidad se ha identificado una lesión génica, consistente en la delección por mutación de genes contiguos situados en el cromosoma 22(q 11-ter). Estos genes están relacionados con el desarrollo de los arcos branquiales. Se han descrito siete casos familiares con alteración cromosómica y padres sanos, portadores

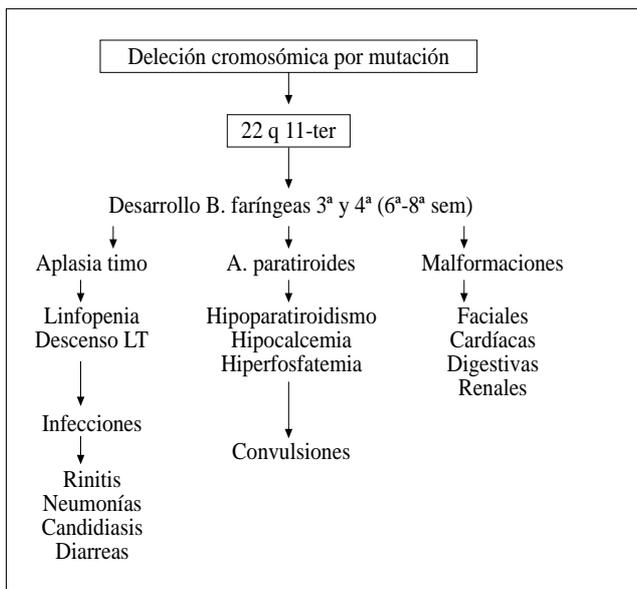


Figura 3. Patogenia del síndrome de Di George.

de traslocación equilibrada¹². Como consecuencia de la alteración génica hay una falta de desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, hacia la 6ª-8ª semana de gestación, lo que conduce a la ausencia de timo (deficiencia de inmunidad celular), aplasia de paratiroides (hipocalcemia, convulsiones) y malformaciones (faciales, cardíacas, digestivas y renales) (Fig. 3). Por lo que se denomina CATCH 22, acrónimo de Cardiopatía, Anomalías faciales, hipoplasia Tímica, fisura (Cleft) palatina e Hipocalcemia.

3) Diagnóstico prenatal y detección de portadores.

Constituye un avance importante en este grupo de enfermedades, que ha permitido el tratamiento precoz de estos niños, lo que conlleva más éxito en los resultados.

También ha evitado el nacimiento de otros pacientes después del informe genético a los portadores. El diagnóstico prenatal durante el primer trimestre de la gestación en biopsia corial permite la localización del gen defectuoso en agammaglobulinemia ligada al X, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome variable común de inmunodeficiencia ligada al X, y en menor proporción en la enfermedad granulomatosa crónica ligada al X, la deficiencia de ADA, la inmunodeficiencia con hiper IgM y el síndrome linfoproliferativo ligado al X⁽²¹⁾. Es posible también determinar la falta de proteínas o enzimas que debían ser codificadas por el gen defectuoso. Así se puede medir el nivel de ADA y de PNP en líquido amniótico o sangre fetal, las proteínas de superficie de los linfocitos y otras células en vellosidades coriales⁽²²⁾. El estudio de la disfunción celular de los granulocitos en la enfermedad granulomatosa crónica se puede efectuar a las 18 semanas de gestación, tras estímulo con nitroazul de tetrazolio. En la ataxia-telangiectasia se puede evidenciar la fragilidad cromosómica tras exposición de células de fibroblastos amnióticos o

linfocitos de sangre fetal a radiaciones^(23,24).

En el segundo trimestre de la gestación es posible estudiar los linfocitos de sangre fetal e identificar los marcadores de superficie mediante anticuerpos monoclonales. Estos identifican las distintas poblaciones de linfocitos T y B, permitiendo el diagnóstico de diversas inmunodeficiencias, así como catalogar las poblaciones afectadas⁽²⁵⁾. La técnica de inactivación del cromosoma X permite conocer las mujeres portadoras de defectos génicos en dicho cromosoma, que pueden transmitir la inmunodeficiencia a la mitad de sus hijos varones. A pesar de ello, algunas formas hereditarias de inmunodeficiencia son debidas a mutaciones génicas nuevas y difíciles de predecir⁽²⁶⁾.

Las técnicas de amplificación de la polimerasa (PCR) y las técnicas de fertilización *in vitro* plantean la posibilidad del estudio génico de embriones y la implantación selectiva de embriones normales, con garantía de obtener un recién nacido no afecto de inmunodeficiencia⁽²⁷⁾.

III. Progresos en terapéutica

Los avances de los últimos años en el tratamiento de las inmunodeficiencias han sido espectaculares y amplios, favorecidos por el conocimiento de nuevas tecnologías, el desarrollo enorme de la farmacología y la posibilidad técnica de realizar determinados protocolos que requieren métodos muy sofisticados. Las técnicas de síntesis de ADN recombinante han permitido la producción de interferones e interleucinas que tienen ya aplicación clínica, en forma sustitutiva cuando está ausente, o como terapéutica en infecciones virales (hepatitis B y C), neoplasias (leucemias, linfomas), enfermedades autoinmunes (artritis crónica infantil, esclerodermia), síndrome de hiper IgE o dermatitis atópica.

La gammaglobulina equina antitimocito y los anticuerpos monoclonales antilinfocito (OKT₃), con intensa acción inmunosupresora, junto con la ciclosporina A y otros inmunosupresores de nueva síntesis, han permitido tratar el rechazo de los trasplantes y entre ellos el de médula ósea y timo de utilidad en las inmunodeficiencias primarias.

Pero en el campo de la pediatría cabe destacar tres avances: el uso de gammaglobulina endovenosa de tercera generación⁽²⁸⁾, el trasplante de células progenitoras y la terapéutica génica de las inmunodeficiencias.

1) Gammaglobulina endovenosa. Está disponible desde 1981. La vida media es de 18-25 días, el contenido de anticuerpos es alto, la IgG está intacta en un 90%, contiene sus cuatro subclases y son mínimas, tanto su actividad complementaria, como de IgA, comprobándose la ausencia de HbsAg y de VIH.

Las indicaciones de la IGIV están presididas por las inmunodeficiencias (Tabla I) de todo tipo, a dosis medias de 400/500 mg/kg/mes, hasta alcanzar un nivel sérico mínimo de > 600 mg/dl.

Un segundo gran grupo de indicaciones de la IGIV, por otra parte uno de los aspectos más modernos y atractivos, lo constituyen los procesos autoinmunes o con trastornos de la inmunoregulación: en la púrpura trombocitopénica idiopática crónica

Tabla I IGIV: Indicaciones en inmunodeficiencias*

- Deficiencias de anticuerpos
 - Agammaglobulinemia ligada al X
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Hipogammaglobulinemia transitoria
 - Deficiencia de subclases de IgG
 - Déficit de anticuerpos con nivel sérico normal de IgS
- Inmunodeficiencias combinadas
- Inmunodeficiencia combinada severa
 - S. Wiskott-Aldrich
 - Ataxia-telangiectasia
 - I.D. con hiporecambio de extremidades cortas
 - Síndrome linfoproliferativo ligado al X
- Inmunodeficiencias secundarias
 - SIDA
 - Enteropatía pierde proteínas
 - Neoplasias, leucemia, mieloma
 - Nefrosis
 - Quemaduras
 - Prematuridad

* Dosis: 400 mg/kg/mes (hasta alcanzar nivel sérico de > 600 mg/dl)

consigue evitar la terapéutica inmunosupresora, en un 50% la esplenectomía y el porcentaje de casos resistentes, comprobándose la disminución de anticuerpos antiplaquetarios y otros efectos inmunológicos, al mismo tiempo que se produce la elevación de plaquetas. Después de un tratamiento de choque inicial (400 mg/kg) durante tres a cinco días, conviene una dosis única de recuerdo cada 15 días durante 3 meses^(33,334). Otras trombocitopenias inmunes, como las del recién nacido hijo de madre con PTI o asociadas a diversos procesos autoinmunes son subsidiarias también de esta terapéutica.

Se deben destacar igualmente los resultados favorables y esperanzadores obtenidos en otras series de afecciones de este tipo: inmunoneutropenia y anemia hemolítica autoinmune (incluido el síndrome de Evans). Destaca el interés de la enfermedad de Kawasaki, donde asociada durante 3-5 días al ácido acetilsalicílico mejora sus resultados, tanto para acortar la fase aguda, como para prevenir e incluso hacer regresar los aneurismas coronarios. Hay también pautas de administración sólo un día⁽³⁵⁾. Todavía hay que citar en este grupo: la miastenia *gravis*; la hemofilia con autoanticuerpos frente al factor VIII; el lupus eritematoso sistémico, en especial casos que presentan crisis de vasculitis aun en pleno tratamiento inmunosupresor; artritis reumatoide, en pacientes graves resistentes a otros tratamientos; y otras colagenosis, como polimiositis o púrpura trombótica trombocitopénica. En la diabetes mellitus reciente y en la epilepsia intratable se han apreciado algunos resultados alentadores.

2) **Trasplante de médula ósea.** Los primeros intentos se ini-

Tabla II Indicaciones del trasplante alogénico de médula ósea en niños

- Inmunodeficiencias
 - Agammaglobulinemia ligada al X
 - Combinada severa
 - Disgenesia reticular
 - Deficiencia de adenosín-desaminasa (ADA)
 - Deficiencia de purín-nucleótido-fosforilasa (PNP)
 - E. granulomatosa crónica
 - S. de Wiskott-Aldrich
 - S. del linfocito desnudo. Déficit MHC II
 - S. de Chediak-Higashi
 - Agranulocitosis de Kostman
 - Deficiencia de adhesión leucocitaria
- Metabolopatías congénitas
 - Mucopolisacaridosis
 - Osteopetrosis
 - Lipidosis

cian en la década de los 40 y con aplicación práctica y éxito parcial a partir de 1955. Se realizó en enfermos en los que se habían agotado las posibilidades terapéuticas y que padecían aplasia medular por irradiación accidental y discrasias sanguíneas. Más tarde se aplicó como tratamiento en neoplasias hematológicas y posteriormente al tratamiento de las inmunodeficiencias congénitas. En la actualidad se han ampliado considerablemente las indicaciones del trasplante de médula ósea en la edad infantil, mejorando además el éxito del trasplante y la tasa de supervivencia. En la actualidad, se utilizan cada vez más, células progenitoras de médula ósea (*stem cells*) obtenidas de sangre periférica de donantes HLA compatibles y de sangre de cordón umbilical, almacenada en bancos.

Requisitos precisos para el éxito del trasplante son: antígenos de histocompatibilidad I y II HLA idénticos (HLA-A, HLA-B, HLA-C), pero, sobre todo del HLA-DR, estado clínico aceptable sin excesivo deterioro de sus funciones vitales y del estado nutritivo; cultivo mixto de linfocitos entre donante y receptor, negativo. Es deseable que no hayan recibido transfusiones previas ni el donante ni el receptor, para evitar la sensibilización a antígenos de grupo sanguíneo o leucocitarios. El número de células nucleadas medulares trasplantadas debe ser suficiente para asegurar un correcto implante: un promedio de 4×10^8 células por kilo de peso del receptor⁽³⁶⁾.

Las indicaciones del trasplante de médula ósea en niños se han ampliado en los últimos años (Tabla II), y en la actualidad se admiten las relacionadas. En las inmunodeficiencias combinadas, y por defectos enzimáticos, es muy efectivo, desapareciendo totalmente la sintomatología con recomposición de la inmunidad celular (LT), pero el implante de LB es más lento, a veces no se consigue, y los niños deben ser tratados con GGEV.

Las complicaciones del TMO son el rechazo del trasplante

y la enfermedad injerto contra huésped (GVHD). El rechazo es poco frecuente por estar el paciente inmunodeprimido por su enfermedad de base (inmunodeficiencia, aplasia medular), o por la aplicación de inmunosupresión farmacológica o radiológica. No obstante, cuando los antígenos HLA-DR no son idénticos o existe sensibilización previa por transfusiones, se presenta rechazo; es posible controlarlo con gammaglobulina antitímocito, pero otras veces se precisa un nuevo trasplante. La enfermedad injerto contra huésped se presenta con mayor frecuencia en los niños con inmunodeficiencias congénitas, y se manifiesta clínicamente con lesiones cutáneas, alteraciones digestivas y hepáticas de variable intensidad. Tiene elevada mortalidad, sobre todo la forma aguda; la forma crónica es controlable con tratamiento. En la actualidad se realiza profilaxis a base de ciclosporina A, metotrexato y deplección de células T del donante. La profilaxis de infecciones oportunistas y el tratamiento de las mismas con aciclovir, ganciclovir, gammaglobulina antivari-celazoster y gammaglobulina endovenosa, han mejorado enormemente el pronóstico de estos niños.

El diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias congénitas en el primero y segundo trimestres de la gestación, permite el tratamiento y curación definitivos con el trasplante de médula ósea en el feto, lo que conlleva escaso riesgo de rechazo y mejor implantación de las células madre de la médula ósea en el hígado fetal y médula ósea del feto⁽³⁹⁾.

3) Terapéutica génica. El tratamiento por manipulación genética de enfermedades en las que ha sido identificado el locus génico se inicia en la década de 1980 a 1990, de forma experimental en animales de laboratorio. Ha sido intentado en enfermedades como la fenilcetonuria, drepanocitosis, enfermedad de Gaucher, mucopolisacaridosis, leucodistrofia metacromática y en algunas inmunodeficiencias por déficit enzimático (ADA, PNP), enfermedad granulomatosa crónica y deficiencia de adherencia de los leucocitos⁽⁴⁰⁾.

La terapia génica en las inmunodeficiencias congénitas ha sido efectuada desde septiembre de 1990 en niños afectados de deficiencia ADA⁽⁴¹⁾. La técnica consiste en la extracción de linfocitos de sangre periférica del paciente que presentan la falta o descenso de ADA, se estimula su crecimiento *in vitro* tras contacto con IL-2, y anticuerpos antirreceptor de células T. Durante los 4 primeros días se obtiene una proliferación de los linfocitos en el cultivo celular y entonces los linfocitos son infectados repetidamente por un virus vector que contiene en su genoma el gen del ADA. Queda incorporado dicho gen en los linfocitos del paciente, que se mantienen en cultivo 12 días, durante los cuales se reproducen los linfocitos y quedan injertados con el gen entre el 5 y el 10%. Se seleccionan los linfocitos injertados con el gen, y 6×10^7 de dichos linfocitos/kg de peso del paciente son perfundidos de nuevo por vía endovenosa, con buena tolerancia y sin especiales complicaciones clínicas. El paciente recupera el número de linfocitos normal, se produce la reconstitución inmunológica, las funciones de defensa inmune se normalizan, así como la producción de ADA. Los pacientes

mantienen dos poblaciones linfocitarias: las modificadas por el gen y las que no han sido tratadas. No se conoce aún la duración de la modificación génica. En la actualidad, los pacientes precisan continuar con transfusiones linfocitarias mensuales durante 8 meses y después una por año para mantener niveles elevados de linfocitos T funcionales⁽⁴²⁾.

Además de la anterior terapia génica somática, existen otros avances, aún en el terreno experimental, sobre la terapia génica germinal, es decir, la inserción del gen defectuoso en las células germinales de los portadores, lo que conduciría a la corrección definitiva del defecto en los descendientes. Esto presenta en la actualidad dificultades, entre otras, las derivadas de la ausencia de control del lugar en que se incorpora el gen, lo que puede interferir con la función de otros genes normales o activar oncogenes⁽⁴³⁾.

Avances en alergología

El descubrimiento de la IgE al final de la década de los 60, constituyó un hito en la historia de la Alergología, por cuanto fue de base para el desarrollo posterior de los conocimientos sobre la patogenia de las enfermedades de causa alérgica, así como de los métodos diagnósticos y de nuevas orientaciones terapéuticas.

Otra piedra angular, referida, sobre todo a las enfermedades alérgicas del aparato respiratorio, el asma fundamentalmente, ha sido el centrar la patogenia de las mismas en la reacción inflamatoria, lo que ha dado lugar a importantes descubrimientos, basados en la biología de las células implicadas en la reacción y en las sustancias que interactúan entre ellas, las distintas citoquinas, de las que cada vez se amplían los conocimientos.

Es en la patología respiratoria donde se han producido más avances, posiblemente porque estas enfermedades son, con mucho, más frecuentes y prolongadas y en cierto modo, más graves, si se excluyen las reacciones anafilácticas por medicamentos u otras sustancias.

Avances en la etiopatogenia

Alergenos

Es obvio que los agentes que causan las enfermedades alérgicas, son los alergenos, aunque en determinadas circunstancias otros elementos pueden contribuir a la aparición de las reacciones alérgicas o a los síntomas que caracterizan la enfermedad, como puede ocurrir con los contaminantes ambientales, en el caso de la patología respiratoria.

Aparte de que se van detectando sustancias cuyo poder alérgico no se conocía o era poco relevante, como ocurre con los aditivos alimentarios o de los medicamentos, o con el látex, que en los últimos años ha llegado a ocupar un lugar destacado en reacciones graves⁽⁴⁴⁾, lo más destacado en relación con los alergenos, es que cada vez se conocen más y mejor las proteínas capaces de provocar la producción de reagentes (IgE) en individuos predispuestos. Esas proteínas, alergenos propiamente dichos, se identifican mediante un grupo de tres letras, que corresponde al género a que pertenecen, otra letra a la especie y, por último, un número por el orden de identificación en un mis-

mo elemento alergizante (ej.: *Dermatophagoides pteronyssinus*: Del p 1; *Lolium perenne*: Lol p 1)⁽⁴⁵⁾. La identificación de estas proteínas, así como los epítomos o determinantes antigénicos dentro de las mismas, tiene como finalidad práctica disponer de extractos de alérgenos más eficaces y estables con finalidad diagnóstica y terapéutica⁽⁴⁶⁾.

Reacción inmunológica. Inflamación

El elemento clave de la reacción alérgica inmediata, mediada por IgE (reacción tipo I o anafiláctica de Gell y Coombs). Lo más destacado recientemente en relación a la misma, es el mecanismo por el cual se regula su producción, aunque aún persisten ciertas lagunas⁽⁴⁷⁾ se sabe que a partir de un linfocito T inactivo (T₀), derivan dos líneas de linfocitos cooperadores (helper), la Th1 y Th2. De los linfocitos Th1 derivan una serie de citocinas que intervienen, fundamentalmente, en la defensa frente a microorganismos (virus y bacterias): interleucina 2 (IL-2), IFN β , IFN γ . A los Th2 parece estar encomendada la defensa frente a los parásitos, para lo que producen otras interleucinas, fundamentalmente IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 estimula los linfocitos B productores de IgE, acción que potencia la IL-13, mientras que el IFN frena su producción al inhibir la actividad de los Th2. A su vez, la IL-5 es quimiotáctica para los eosinófilos, que intervienen de manera destacada en la defensa parasitaria y también en las reacciones alérgicas. Del equilibrio en la función de ambos tipos de linfocitos, alterado en los individuos atópicos, depende la producción de reagentes o anticuerpos específicos frente a alérgenos.

En años recientes se van identificando cada vez más citocinas que participan en el estímulo de las diversas células (presentadoras de antígeno: Langerhans, células dendríticas, linfocitos B; linfocitos B y T, mastocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, neutrófilos), todo lo cual constituye un verdadero *puzzle*, que todavía está por aclarar en su complejidad⁽⁴⁸⁾. Todos estos elementos participan en la reacción inflamatoria, que, sobre todo en el árbol bronquial es el elemento patogénico más destacado en la reacción alérgica a este nivel.

Los leucocitos que intervienen en la reacción inflamatoria (eosinófilos, neutrófilos) tienen que extravasarse al lugar donde se producirá el proceso, y esto lo hacen en virtud de otro sistema molecular de reciente conocimiento, las moléculas de adhesión⁽⁴⁹⁾. En primer lugar, las llamadas *selectinas* hacen que los leucocitos se adhieran al endotelio vascular, por el que ruedan ("rolling"), proceso que se potencia al activarse otro grupo de moléculas, las *integrinas*, que potencian la adhesión, para que finalmente se produzca la migración a través de poros abiertos por la acción de dos nuevas moléculas, la ICAM-1 y VICAM-1, fundamentalmente⁽⁵⁰⁾. Todavía más, esta acción, así como la de las células implicadas, se acelera gracias a otro sistema de más reciente conocimiento, las quimiocinas compuestas por un amplio grupo de elementos que de una u otra forma participan en la inflamación (RANTES, IL-8, MIP-1, etc.), estando subdivididas en tres grupos, conocidos por CXC, CC y C, en relación con su composición aminoácida⁽⁵¹⁾.

Además de la inflamación de la pared del bronquio, en la

obstrucción del mismo, que es la base de la clínica del asma, interviene la constricción del músculo liso, que envuelve al bronquio a modo de espiral, con dos bandas musculares enrolladas en sentido opuesto o geodésico. Diversas hipótesis han tratado explicar en que consiste la alteración de la función del músculo bronquial. Recientemente se han comprobado diversas alteraciones en la cadena proteica de los receptores β_2 del músculo, que predisponen a la mayor contractilidad, presentes en los individuos asmáticos. Estas alteraciones corresponden a mutaciones a nivel de los codones 16 y 27 y, en menor proporción al 164. En el codón 16, la presencia de glicina (Gly-16) en lugar de arginina (Arg-16) aumenta la contractilidad, del músculo y, por ende, la broncolabilidad, dando lugar a hiperreactividad bronquial, predominando esa mutación en los pacientes que aquejan, fundamentalmente, asma nocturna. En el codón 27, la sustitución de la glutamato (Glu-27) por glutamina (Gln-27) igualmente confiere mayor sensibilidad a los agentes constrictores. La presencia de treonina (Thr-164) en lugar de isoleucina (Ile-164) del mismo modo aumenta la susceptibilidad bronquial al estímulo constrictor⁽⁵²⁾.

Genética

Todo lo anterior conduce a considerar el factor genético, familiar, que concurre en la determinación de la enfermedad alérgica. La transmisión genética de la predisposición atópica se ha tratado de localizar en diversos cromosomas, sin que aún esté totalmente dilucidado. Es cierto, se trata de un polimorfismo, de tal modo que los distintos factores que intervienen en esta predisposición y en la enfermedad alérgica, pueden encontrar su asentamiento genético en distintos cromosomas. De hecho, hace pocos años se publicaron estudios sobre siete familias británicas, llegando a establecer en el cromosoma 11q13 el gen receptor de alta afinidad para la IgE, observando que era activo preferentemente en los alelos derivados de la línea materna. Estos estudios no se corroboraron por otros investigadores, pero aún no ha quedado descartada la participación de ese gen en la enfermedad alérgica. Posteriormente, un amplio estudio en tres generaciones de familias atópicas y asmáticas, permitió localizar genes en el cromosoma 5 (5q31-33) que regularían de una parte la producción de IL-4, entre otras citocinas y de otra parte en este cromosoma, en un locus próximo se encontraría localizado el gen del que dependería la hiperreactividad bronquial⁽⁵³⁾.

Otros cromosomas puede que estén implicados, señalándose actualmente el cromosoma 6, en relación con los antígenos HLA de clase II y el cromosoma 12, con el IFN γ y algunos factores de crecimiento celular⁽⁵⁴⁾.

Métodos diagnósticos

Las pruebas de provocación siguen siendo el método diagnóstico idóneo para el diagnóstico de la alergia alimentaria y por medicamentos. Su realización no está exenta de riesgos, por lo que sólo se llevarán a cabo cuando la reacción prevista no sea grave o, en especial con los medicamentos, cuando se prevea que la reacción va a ser negativa, para demostrar la inocuidad

del medicamento sospechado, ante el temor de los pacientes o los padres del niño. Siempre estas pruebas se harán en medio hospitalario, previo consentimiento firmado por los padres o tutores del niño.

En relación con los alimentos, se ha llegado a establecer que la prueba a doble ciego, cruzada con placebo es la más fiable, si bien su práctica es sumamente laboriosa, a prueba de paciencia por parte del paciente y del médico⁽⁵⁵⁾.

Igualmente laboriosas son la provocación conjuntival, nasal o bronquial, que se reservan para cuando existen dudas diagnósticas por los resultados poco concluyentes con las pruebas cutáneas o *in vitro*. En todos estos casos, los avances han consistido en establecer la metodología y en disponer de extractos de alergenios muy purificados y valorados biológicamente⁽⁵⁶⁾.

Igualmente las pruebas cutáneas se han beneficiado de la calidad de los extractos actuales. La novedad, todavía en su inicio, es la posibilidad de emplear rayo láser para la inoculación y posterior lectura de los resultados, lo que proporcionará aún mayor fiabilidad a la prueba⁽⁵⁷⁾.

Los mayores logros en este apartado, corresponden a la determinación en suero de IgE específica, gracias a disponer de los ya citados extractos de alergenios, además de anticuerpos monoclonales que dan mayor especificidad a la prueba. Se ha simplificado y automatizado la determinación de estas reagentes, siempre basándose en la clásica prueba por radio e inmunoensayo (RAST), pero se ha mejorado el soporte donde se adhiere el alergenio y se han reducido los tiempos de ejecución de cada uno de los pasos que, por lo demás, ejecuta la máquina automáticamente, teniendo tan sólo que seleccionarse los alergenios. Los métodos más recientes reciben los nombres de ImmunoCAP®, UniCAP® o AlaSTAT®⁽⁵⁸⁾. Un nuevo sistema, aún no muy experimentado, se basa en la valoración de sulfidoleucotrienos (LTC₄ y sus metabolitos LTD₄ y LTE₄), que, como se sabe, proceden del metabolismo del ácido araquidónico de la membrana del mastocito activado, que se liberan tras el estímulo de los leucocitos con el alergenio correspondiente. Este método, denominado CAST-ELISA®, parece bastante efectivo con alergenios alimentarios, lo que puede representar un avance para el diagnóstico en estos casos⁽⁵⁹⁾. Parece que también puede ser un método de seguimiento de la inmunoterapia, al comprobar la reducción de la respuesta celular al contacto con el alergenio tras la misma. Igualmente puede servir para conocer la eficacia de una nueva línea terapéutica, la representada por los antileucotrienos.

Avances terapéuticos

En líneas generales, la terapéutica no ha experimentado cambios substanciales en los últimos años, aunque las vías de administración de algunos medicamentos y nuevos protocolos terapéuticos han conseguido mejorar el pronóstico de las enfermedades respiratorias.

Los antihistamínicos, medicamentos clásicos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas (rinitis, urticaria y otras dermatitis), han mejorado en los últimos años, al disponer de

preparados con escasos efectos colaterales, como son la somnolencia o el aumento del apetito. La más reciente generación de estos medicamentos (tercera generación), está integrada, fundamentalmente, por la cetirizina, ebastina, loratadina, fexofenadina y mizolastina. Por vía tópica, para rinoconjuntivitis, los nuevos antihistamínicos son la azelastina y la levocabastina, muy eficaces⁽⁶⁰⁾.

La corticoterapia por vía inhalatoria ha supuesto un avance real, dado que por esta vía se evitan la mayoría de los efectos secundarios, tan importantes, de los corticoides administrados por vía sistémica. El mayor inconveniente es el sobreuso que se les está dando, con dosis con frecuencia muy elevadas (no deben superar los 400 µg/día en edad pediátrica y los 800 µg/día en adultos, salvo excepciones) y con indicaciones inadecuadas en muchos casos (crisis de asma o en bronquitis disneizante del lactante o primera infancia)⁽⁶¹⁾.

También la vía inhalatoria para los β₂-miméticos, muy desarrollada en los últimos años, con empleo adecuado de cámaras de inhalación, ha supuesto una ventaja en el tratamiento del asma. Un inconveniente es, además del sobreuso en no pocas ocasiones, al igual que con los corticoides, la técnica errónea al coordinar la presión al inhalador y la inspiración, la falta de un breve período de apnea tras la misma o el mal uso de las cámaras, todo lo cual hace que la eficacia de la medicación sea inferior a lo esperado⁽⁶²⁾. De ahí, que la tendencia actual sea sustituir estos sistemas de inhalación del producto líquido en aerosol, por preparados en polvo o por sistemas de autoinhalación, en los que el aparato se dispara al efectuar la aspiración. Los preparados en polvo, además, evitan los propelentes fluoroclorados usados en los aerosoles, que perjudican la capa de ozono, por lo que también se están buscando alternativas a estos productos.

También en los últimos años, los β₂-miméticos se han enriquecido con los preparados de liberación lenta (formoterol, salmeterol), disponiéndose así de broncodilatadores inhalados, eficaces para el tratamiento del asma, no de la crisis, sino en los períodos intercríticos, cuando se mantienen reducidos los flujos espiratorios y estos son reversibles con broncodilatadores.

La novedad más destacada en la terapéutica está en la nueva línea de productos encaminados a evitar la acción de los leucotrienos, productos del metabolismo del ácido araquidónico de la membrana del mastocito, que se activa al iniciarse la reacción alérgica. Estos nuevos productos, *antileucotrienos*, actúan a distintos niveles de la cadena metabólica. De los cuatro que por ahora parecen tener acción terapéutica, el *zileutón*, actúa en paso próximo al inicio de la metabolización, sobre la 5-lipooxigenasa. Los otros tres, *montelukast*, *zafirlukast* y *pranlukast*, lo hacen sobre los llamados *cisteinil-leucotrienos* (LTC₄, LTD₄ y LTE₄), al final de la cadena metabólica, antes conocidos como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A). De ellos, se dispone ya del *montelukast*, que puede administrarse desde los 6 años y del *zafirlukast*, desde los doce⁽⁶³⁾. Su indicación es en el tratamiento básico del asma extrínseca (quizás también del asma por ácido acetil salicílico, por su modo de acción),

en lugar o como complemento de los corticoides inhalados, que podrían darse a menos dosis e incluso prescindir de ellos. Sin embargo, es posible que sea más adecuado su uso en una fase previa a la necesidad de los corticoides, como complemento o sustitución de las cromonas (nedocromil, CGDS).

Finalmente, se ha potenciado la utilidad de la inmunoterapia, tratamiento más idóneo para las enfermedades alérgicas del aparato respiratorio, dado que es el único tratamiento etiológico para las mismas. Al disponerse de mejores extractos, como se ha mencionado anteriormente, y de mejores sistemas de valoración (estandarización biológica), la eficacia del tratamiento ha mejorado. De otra parte, cada vez se conoce mejor el modo de acción, interviniendo directamente sobre el mecanismo de regulación de la producción de IgE (reduciendo la acción de los Th2), lo que da más seguridad cuando se sigue esta terapéutica. La nueva vía de administración, la sublingual, puede evitar algunos inconvenientes de la clásica subcutánea, al evitar molestias al niño, aunque está por demostrar si la eficacia es equivalente entre ambas vías de administración. La vía tópica nasal, más clásica, ha demostrado ser útil en las rinitis alérgicas, aunque su valoración tiene mayores dificultades⁽⁶⁴⁾. La vía digestiva, también propuesta, parece menos efectiva, aunque faltan todavía experiencias suficientes con la misma.

Quizás lo más destacable en apoyo de la inmunoterapia, es el respaldo definitivo de la OMS, al publicar muy recientemente su *Position paper*, sentando las normas de empleo, en el que puntualiza que “es el único tratamiento que puede afectar el curso natural de las enfermedades alérgicas y también puede prevenir el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica”⁽⁶⁵⁾.

Bibliografía

- U Gubler, AO Chua, AJ Stern et al. Recombinant human interleukina 1a: purification and biological characterization. *J Immunol* 1986; **136**:2492-2497.
- M Salmon, JD Kitas, JJ Hill Gaston, PA Bacon. Interleukin-2 production and response by helper T-cell subsets in man. *Immunology* 1988; **65**:81-85.
- AF López, LB To, YC Yang. Stimulation of proliferation, differentiation, and function of human cells by primate interleukin 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**:2761-2765.
- J Pene, I Chretien, F Rousset, F Briere, JY Bonnefoy, JE De Vries. Modulation of IL-4 induced human IgE production in vitro by IFN-γ and IL-5: The role of soluble CD23 (s-CD23). *J Cell Biochem* 1989; **39**:253-264.
- H. Boey, R Rosenbum, J Castracane, L Borish. Interleukin-4 is a neutrophil activator. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**:978-984.
- GR Harriman, DY Kunimoto, JF Elliot, V Paetkan, W Stroben. The role of IL-5 in IgA B cell differentiation. *J Immunol* 1988; **140**:3033-3039.
- KH Grabstein, AE Namen, K Shanebeck, RF Voice, S Reed, MB Widmer. Regulation of T cell proliferation by IL-7. *J Immunol* 1990; **144**:3015-3020.
- BRG Williams, EN Fish. Interferon and viruses: *in vitro* studies. In Interferons, their impact in biology and medicina. Ed J Taylos-Papadimitriou. Oxford Medical Publications 1985;40-60.
- EK Codias, TR Malek. Regulation of B lymphocyte responses to IL-4 and IFN-gamma by activation through Ly-6A/E molecules. *J Immunol* 1990; **144**:2197-2204.
- T Collins, LA Lapiere, W Fiers, JL Stronger, JS Pober. Recombinant human tumor necrosis factor increases mRNA levels and surface expression of HLA-A, B antigens in vascular endothelial cells and dermal fibroblasts *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83**:446-450.
- BJ Sugarman, BB Aggarwal, PE Hass, IS Figari, MA Palladino, HM Shepard. Recombinant human tumor necrosis factor. Effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 1985; **230**:943-945.
- VA McKusick. Mendelian inheritance in man. Ninth edition. The Johns Hopkins university press. Baltimore, 1990.
- S Fred Rosen. Genetic Deficiencies in Specific Immune Responses. *Seminars in Hematology* 1990; **27**:333-341.
- MA Martín Mateos. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En M Cruz. Tratado de Pediatría. 6ª Ed. Barcelona 1989.
- SP Kwan, LA Sandkuy, M Blaese et al. Genetic mapping of the Wiskott-Aldrich syndrome with two highlylinked polymorphic DNA markers. *Genomics* 1988; **3**:39-43.
- R Parkman, E Remold-O'Donnell, DM Kenney, et al. Surface protein abnormalities in the lymphocytes and platelets from patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1981; **2**:1387-1389.
- MA Martín Mateos, M Cruz Hernández. Update of the Wiskott-Aldrich syndrome. From a new case report. *Allergologia et Immunopathologia* 1988; **16**:113-119.
- MC Paterson, PJ Smith. Ataxia telangiectasia: An inherited human disorder involving hypersensitivity to ionizing radiation and related DNA-damaging chemicals. *Ann Rev Genet* 1979; **13**:291-318.
- R Gatti. Ataxia-telangiectasia: immune dysfunction in one of many defects. *Today* 1984; **5**:12-123.
- AJ Ammann, R Hong. Trastornos del sistema de células T. En Siehm ER y Gulginiti VA. Trastornos inmunológicos en lactantes y niños. Salvat, Barcelona, 1987.
- ME Pembrey. Applications and limitations of direct DNA analysis in genetic prediction. *J Inher Metab Dis* 1986; **9**:38-48.
- JL Perignon, A Durandy, MO Peter, F Freycon, Y Dumez, C Griselli. Early prenatal diagnosis of inherited severe immunodeficiencies linked to enzyme deficiencies. *J Pediatr* 1987; **111**:595-598.
- RJ Levinsky, BAM Harvey, CH Rodeck, JF Soothill. Phorbol myristate acetate stimulated NBT test: a simple method for antenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 1983; **54**:595-598.
- M Shaham, R Voss, Y Becker, S Yarkoni, A Ornoy, G Kohn. Prenatal diagnosis of ataxia telangiectasia. *J Pediatr* 1982; **100**:134-137.
- DC Linch, PCL Beverley, RJ Levinsky, CH Rodeck. Phenotypic analysis of fetal blood leucocytes: potential for prenatal diagnosis of immunodeficiency disorders. *Prenat Diagn* 1982; **2**:211-218.
- ER Fearon, DB Kohn, JA Winkelstein, B Vogelstein, RM Blaese. Carrier detection in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1988; **72**:1735-1739.
- A Pelham, C Kinnon, RJ Levisky. Prenatal diagnosis and carrier detection of inherited immunodeficiency disorders. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; **1**:51-59.
- M Cruz. Gammaglobulinoterapia en la actualidad. *Arch Pediat* 1990; **41**:187-195.

- 29 CH M Roifman, EW Gelfand. Replacement therapy with high dose intravenous gammaglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **5**:92-96.
- 30 ER Stiehm. Human gammaglobulins as therapeutic agents. *Advances in Pediatrics* 1988; **35**:1-72.
- 31 A Morell, S Barandun. Prophylactic and therapeutic use of immunoglobulin for intravenous administration in patients with secondary immunodeficiencies associated with malignancies. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **7**:87-91.
- 32 WB White et al. Immunoregulatory effects of intravenous immune serum globulin therapy in common variable hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1987; **83**:431-436.
- 33 F Damacco et al. Treatment of adult patients with idiopathic thrombocytopenia purpura with intravenous immunoglobulin. *British J Hematol* 1986; **62**:125-135.
- 34 G Follea et al. Intravenous plasmin-treated gammaglobulin therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nouv Rev Fr Hematol* 1985; **27**:5-10.
- 35 M Nagashima et al. High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1987; **110**:710-712.
- 36 A Fischer, C Gricelli, W Friedrich y cols. Bone marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrosis: european survey, 1968-1985. *Lancet* 1986; **2**:1080-1083.
- 37 JJ Ortega. Trasplante de médula ósea en Pediatría. *Rev Esp Pediatr* 1988; **44**:427-428.
- 38 MD Richard Hong. Transplantation immunity: basic principles and future projections. *Advances in Pediatrics* 1990; **37**:285-305.
- 39 MA Martín Mateos. Trasplante de órganos en el niño. En M Cruz. Tratado de Pediatría. Edit. Espax. 7ª Ed. Barcelona 1992.
- 40 S Karisson. Treatment of Genetic Defects in Hematopoietic Cell Function By Gene Transfer. *Blood* 1991; **78**:2481-2492.
- 41 WF Anderson. Cautious optimism (editorial). *Hum Gene Therapy* 1991; **2**:1.
- 42 G Ferrari, S Rossini, R Giavazzi, D Maggioni, W Nobili, M Soldati, G Ungers, F Mavilio, E Gilboa, C Bordignon. An in vivo model of somatic cell gene therapy for human severe combined immunodeficiency. *Science* 1991; **251**:1363.
- 43 Primary Immunodeficiency Diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin and Exper Immunol* 1997; **109**:1.
- 44 Mazón A, Nieto A, Estornell F et al. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**:600-604.
- 45 WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Allergen nomenclature. *ACI News* 1994; **6/2**:38-44.
- 46 De Vries JE, Lamb JR. Immunotherapy with allergen-derived epitopes. *ACI News* 1994; **6/2**:49-53.
- 47 Shau-Ku Huang. Molecular modulation of allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**:887-892.
- 48 Borish L, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **97**:719-733.
- 49 Passalacqua G, Cipriani G, Bagnasco M et al. Adhesion molecules and allergy. Recent insights. *ACI News* 1998; **10/1**:23-29.
- 50 Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Imm Today* 1993; **14/3**:99-103.
- 51 Luster AD. Chemokines. Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New Eng J Med* 1998; **338/7**:436-445.
- 52 Liggett S. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**(supl.):S56-62.
- 53 Postma DS, Bleecker ER, Melung PJ et al. Genetic susceptibility to asthma. Bronchial hyperresponsiveness coinherited with major gene for atopy. *New Eng J Med* 1995; **333**:894-900.
- 54 Kauffmann F, Dizier M-H, Pin I et al. Epidemiological study of genetics and environmental os asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. Phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**:S123-129.
- 55 Aalberse RC, Stapel SO., van Ree R. Standardization of in vivo and in vitro diagnostic procedures in food allergy. *Allergy* 1998; **53**(supl.46):62-64.
- 56 Frølund L. Bronchial allergen challenge. Methodological studies. *Allergy* 1996; **51**(supl. 29):11-41.
- 57 Pijnenborg H, Nilsson L, Dreborg S. Estimation of skin prick test reactions with a scanning program. *Allergy* 1996; **51**:782-788.
- 58 Merret TG, Frew AJ. Quantification of IgE. Diagnostic procedures and skin tests. Asthma and Allergy Rhinitis: reprinted from *Allergy and Allergic Diseases*, ed. by AB. Kay. Blackwell Sc., 1997: 67-81.
- 59 De Weck AL, Stadler BM, Urwyler A et al. Cellular allergen stimulation test (CAST). A new dimension in allergy diagnostics. *ACI News* 1993; **5/1**:9-14.
- 60 Simons FER. A new classification of H1 receptor antagonists. *Allergy* 1995; **50** (supl. 24):7-11.
- 61 Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; **15**:27-33.
- 62 Sánchez-J J, Gairí JM, Miró X, Cobos N. Tractament inhalatori en el nen. Dispositius i tècniques d'administració en nens de més de 5 anys.