Síndrome febril sin foco en niños de menos de tres años

J. De La Flor i Bru[1]; DL. Van Esso Arbolave'; JM. Vilanova Juanola[3]

[1] Pediatra de Atencion Primaria Área de Salud Sant Vicenç dels Horts Barcelona Coordinador de formación continuada de Pediatras de Urgencias S A Barcelona Vocal de Pediatría extrahospitalaria de la Societat Catalana de Pediatría

[2] Pediatra de Atención Primaria y coordinador médico Área Básica de Salud Serraparera Cerdanyola del Valles Barcelona Director ejecutivo de Pediatras de Urgencias S A Barcelona

[3] Pediatra de Atención Primaria Área Básica de Salud La Florida L`Hospitalet de Llobregat Barcelona Centro Médico Teknon Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Una gran parte de la actividad del pediatra extrahospitalario está relacionada directa o indirectamente con la fiebre, dado que es el segundo motivo de consulta', después de la tos, en Atención primaria, y el primer motivo de consulta urgente, tanto en Atención Primaria como hospitalaria[2,3]. La fiebre es un síntoma alrededor del que se han elaborado los más diversos mitos y creencias, al ser causa de gran angustia familiar, y al mismo tiempo motivo de un gasto incalculable derivado de visitas a servicios de urgencia, exploraciones complementarias muchas veces innecesarias y tratamientos farmacológicos, especialmente antibióticos, no siempre indicados.

Ante un niño con fiebre, los pediatras siempre deseamos encontrar rápidamente una causa evidente, es decir, lo que denominamos un "foco". Con tal finalidad, nos aplicamos en recoger una anamnesis detallada y practicar una exploración física exhaustiva. Sin embargo, en muchas ocasiones, después de estas dos fases es imposible hacer un diagnóstico etiológico concreto. Esta situación, siempre embarazosa, es especialmente preocupante en el niño de menos de 3 años, que es el que presenta mayor riesgo de tener bacteriemia oculta (BO) y, en consecuencia, de desarrollar posteriormente a la valoración inicial una enfermedad bacteriana invasiva grave.

El objetivo de esta ponencia es presentar el estado actual de este apasionante problema, tratando de ofrecer una propuesta de actuación estructurada, que nos permita, a un coste razonable y minimizando al máximo las molestias a nuestros pacientes y a sus familias, reducir en lo posible el riesgo de errores diagnósticos por defecto, de consecuencias potencialmente graves e incluso fatales para el niño y de posibles repercusiones legales para el pediatra que lo atendió.

Definición de fiebre

Fiebre es el aumento de la temperatura corporal debido a causa patológica. Debemos, por tanto, diferenciar la fiebre de las hipertermias fisiológicas que pueden producirse por arropamiento excesivo del niño, por ambiente térmico cálido, después de un ejercicio físico intenso, en la digestión de una comida copiosa y por ovulación. Por tanto, en el manejo inicial de un niño que consulta por ❑ ebre debe descartarse por anamnesis la posibilidad de que nos encontremos ante una de estas situaciones.

En el desarrollo de esta ponencia, nos referiremos estrictamente a la fiebre aguda, definida como la de menos de cinco días completos de evolución. Fiebres más prolongadas, o la ❑ fiebre de origen desconocido, no son objeto de esta presentación.

Determinación de la temperatura corporal.

La temperatura corporal es una variable fisiológica sujeta a grandes cambios, tanto intraindividuales como interindividuales (puede haber hasta un grado de diferencia entre las 6 y las 18 horas).

Múltiples estudios pediátricos han coincidido en considerar como fiebre una temperatura rectal superior a 38 grados centígrados",". La temperatura rectal es la única que ha demostrado en repetidos estudios comparativos una correlación ade-

cuada con la temperatura central del organismo[6-8] Dado que muchas de las decisiones que tomaremos ante un niño con fiebre se basarán en parte en el grado máximo de temperatura alcanzado, es fundamental que el pediatra de Atención Primaria fomente la toma de la temperatura rectal y desaconseje tomas inguinales, orales o axilares, que si bien tienen una especificidad aceptable, presentan una sensibilidad muy baja[9], si bien son más cómodas en niños mayores, de los que no vamos a hablar hoy, y en los que, por otra parte, las decisiones no se basan en el grado máximo de temperatura

La temperatura rectal debe tomarse con un termómetro clásico de mercurio, El niño debe estar en decúblto supino, con las piernas flexionadas y en abducción Se introduce en el recto el extremo del termómetro que contiene el mercurio , debidamente lubricado para disminuir las molestias y evitar erosiones en la mucosa anal, seguido de 1 o 2 cm de la parte de cristal. La subida de la columna es muy rápida, estabilizándose en 30 ó 40 segundos. Es obvio recordar que de la lectura obtenida no hay que restar medio o un grado, como es práctica habitual en la población. Los termómetros digitales tienen poca fiabilidad. Los termómetros auriculares presentan hasta el momento resultados contradictorios en diversos estudios publicados[10-15] Los lectores directos por cintas de contacto frontal deben pura y simplemente desecharse.

Actitud inicial.

Una vez hemos recibldo una consulta por ❑ fiebre procederemos a una anamnesis detallada y dirigida, base fundamental e ineludible del manejo del niño febril.

Deberemos formular específica e Inexcusablemente las siguientes preguntas:

- ¿Cuándo ha aparecido la fiebre?
- ¿Cuál ha sido la técnica de la medición?
- ¿Qué grado máximo ha alcanzado?
- ¿Qué medicación antitérmica ha recibido, a qué dosis se ha utilizado y a qué hora ha recIbido la última dosis?
- ¿Qué otras medicaciones está tomando el niño?
- ¿Qué enfermedades hay en el ambiente familiar?
- ¿Cuándo ha recibido el niño su última vacuna?

Posteriormente deberá dirigirse una anamnesis por aparatos, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones el diagnóstico no se hará por hallazgos de la exploración física, sino por datos obtenidos en la entrevista

- ¿Tiene tos o rinorrea?
- ¿Tiene vómitos o diarrea?
- ¿Tiene molestias urinarias?

Antes de proceder a la exploración física, la simple observación del niño ya le permitirá al pediatra experimentado catalogarlo como de "buen estado general" o de "sensación de enfermedad". Se han propuesto diversas escalas de puntuacióndel juicio clínico. Las más conocidas son las de Yale y Mc Carthy[16], que si bien son muy específicas, no presentan una sensibilidad aceptable, especialmente en lactantes, por lo que no parece prudente fiar toda decisión al "OJO clínico" del explorador.

La exploración física debe ser meticulosa y huir de la apresurada rutina de inspeccionar la faringe posterior,auscultar el tórax, palpar el abdomen, hacer la otoscopia y valorar los signos meníngeos. Además, debe examinarse cuidadosamente la piel, valorando el color, el estado de hidratación y la presencia de posibles lesiones, examinar las grandes articulaciones, especialmente en lactantes, explorar toda la mucosa bucal y no limitarse a la faringe posterior, y, sobre todo, no suspender nunca un examen físico cuando se haya detectado un foco, dado que es sorprendente la frecuencia con la que pueden coexistir dos infecciones o constatarse signos que hagan modificar la impresión inicial.

Cuando después de seguir esta sistemática no se pueda catalogar el episodio febril hablaremos de fiebre sin foco (FSF) Si esta situación se presenta en un niño con aspecto "tóxico", no tenemos problema alguno de actuación: es inexcusable su derivación al nivel hospitalario. Pero SI se presenta en un niño que por lo demás presenta buen estado general, como es habitual, es cuando empiezan los problemas Generalmente atribuimos este

hecho a una infección vírica inespecífica o a la fase inicial de una enfermedad infecciosa "en período de incubación". La práctica clásica de la pediatría ha mostrado tres conductas diferenciadas ante esta frecuente situación:

1. Abstenerse de toda intervención inicial e ir actuando según la evolución del niño.

2. Administrar antibióticos, con la intención de abortar en fase inicial un proceso infeccioso bacteriano potencialmente invasivo.

3. Practicar exploraciones complementarias que permitan hacer un diagnóstico concreto.

Vamos a analizar seguidamente las ventajas e inconvenientes que presentan cada una de estas tres posibles actuaciones.

1. Abstención diagnóstico-terapéutica.

La administración exclusiva de antitérmicos, sin ninguna otra actitud terapéutica, frente a un niño febril de 3 a 36 meses, puede estar indicada en algunos casos (quizás bastantes), pero es difícil de proponer como actitud general o de aplicación universal a todos los niños febriles en esta franja de edad. A nadie se le escapa que es precisamente este grupo de edad (especialmente el comprendido en la franja de 3 m a 24 m) el más vulnerable a padecer una bacteriemia oculta. La abstención diagnóstico-terapéutica sistemática impediría diagnosticar a estos pacientes en la fase de bacteriemia antes de la aparición de un foco clínicamente evidente. La actuación a remolque de la aparición de los síntomas implica hacer el diagnóstico, en general, en un estadio más avanzado de la enfermedad. Esto hoy en día no es admisible. Los padres y la sociedad en general exigen diagnósticos realizados en fases muy precoces de la enfermedad. El reto está, por lo tanto, en conocer aquellas situaciones en las que "el consenso de la comunidad científica" recomienda actuar para minimizar los riesgos. Actuar ya sea indicando pruebas complementarias exclusivamente o actuar indicando exploraciones complementarias y algún régimen antibiótico en los casos de riesgo. Por tanto, la abstención terapéutica será posible en algunas o muchas situaciones, pero no como opción terapéutica inicial, sino como punto final de destino de un algoritmo que nos permita detectar a la mayor parte de los candidatos a estar presentando una bacteriemia oculta.

2. Administración sistemática de antibióticos.

Mucho antes de que se definiera la BO, los pediatras ya prescribían de forma sistemática antibióticos en los niños febriles sin signos localizados de infección. El objetivo principal de la "antibioterapia expectante" es eliminar los patógenos circulantes y evitar la sepsis y/o la aparición de infecciones focales secundarias, especialmente la meningitis". Las preguntas pertinentes, como señala Kramer'" en su acertado comentario son: ¿la eficacia y los beneficios obtenidos tratando a todos los niños con fiebre sin foco superan los riesgos y costos de una estrategia de esta índole ? y ¿los antibióticos pueden prevenir las complicaciones de la bacteriemia?.

Desgraciadamente, para contestar estas preguntas y extraer conclusiones con poder estadístico suficiente es necesario investigar una cohorte de 60 a 70.000 niños con FSF, lo que resulta prácticamente imposible'". Los investigadores han tratado de resolver esta cuestión de tres formas: con técnicas de análisis de decisiones, con metanálisis y con ensayos clínicos controlados con distribución al azar. Repasemos brevemente el estado de la cuestión:

-Técnicas de análisis de decisiones.

Este tipo de estudios analizan a partir de datos conocidos (tasas de incidencia, morbilidad y letalidad) la relación costo-beneficio de diferentes estrategias sobre una población "virtual"[19-22]. De ellos surgen recomendaciones que avalan el tratamiento antibiótico empírico, preferentemente tras realizar un hemocultivo y prescindiendo de otras exploraciones analíticas. Estas recomendaciones han sido cuestionadas por aspectos metodológicos y sobre todo porque prescinden del criterio clínico, no tienen en cuenta las resistencias bacterianas y tampoco el costo que supondría el uso de ceftriaxona en lugar de antibióticos orales[17-23,24].

- *Ensayos clínicos con distribución al azar.*

Diferentes ensayos clínicos randomizados han investigado la eficacia de la antibioterapia expectante, todos realizados en EE.UU. y en consultas

de servicios de urgencias o consultas externas de hospitales terciarios [24 27].

El pequeño estudio de Carroll", sobre 96 niños y con evidentes errores metodológicos, concluye que los niños tratados con penicilina mejoraron antes y que el tratamiento antibiótico fue eficaz para prevenir las complicaciones de la bacteriemia. En el trabajo de Jaffe[25], sobre 955 niños, se detectó bacteriemia en 27 (2.8%), los 19 niños que recibieron amoxicilina tuvieron unos descensos medios de temperatura significativamente más acentuados y tuvieron mejor aspecto general que los que recibieron placebo, pero no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones focales.

Los trabajos multicéntricos de Bass[26] y Fleisher[27] fueron diseñados para comparar la eficacia de la ceftriaxona intramuscular con la antibioterapia oral (amoxicilina y amoxicilina con clavulánico) como tratamientos empíricos de los niños con fiebre sin foco de 3 a 36 meses. En los dos estudios, la fiebre persistió más tiempo en los grupos tratados por vía oral, pero no hubieron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de memingitis y otras infecciones graves ni en las tasas de hospitalización.

– *Metanálisis*

Un metanálisis de Baraff publicado en 1993'" concluyó que el tratamiento antibiótico por vía oral en niños con bacteriemia con hemocultivo positivo a *S pneumoniae* disminuía el riesgo de meningitis. Recientemente, Rothorck[29] et. al. publican otro metanálisis que incluye 656 casos de BO, concluyendo que la antibioterapia oral disminuye el riesgo de infecciones secundarias graves, pero no existe suficiente evidencia para afirmar que disminuye el riesgo de memingitis.Asumiendo una prevalencia de neumococemia oculta del 2.4% en niños con ❑ fiebre superior a 39ºC para demostrar el efecto de los antibióticos orales sería necesaria una selección de 1850 niños bacteriémicos entre 77.000 niños febriles. Para prevenir un caso de infección bacteriana grave (IBG) deberían tratarse 651 niños con fiebre > 39ºC y para prevenir una memingitis deberían recibir antimicrobianos 2.190.

La evidencia procedente de los anteriores trabajos, no demuestra un efecto beneficioso claro del tratamiento antibiótico sistemático en cuanto a disminuir el riesgo de memingitis o infecciones focales graves, aunque (y especialmente la ceftriaxona) consiguen acortar la duración de la fiebre. No existe suficiente experiencia en el manejo con tratamiento empírico en menores de 3 meses[30].

– *¿Qué antibiótico y por qué vía administrarlo* ?

La ceftriaxona, por su alta penetración tisular, larga vida media, buen perfil de seguridad y amplio espectro, ha sido considerada la mejor alternativa para el manejo ambulatorio de los pacientes con sospecha de bacteriemia.

Los pacientes tratados en régimen ambulatorio deben recibir ceftriaxona por vía intramuscula[26,27,30], a razón de 50-75 mg/Kg, dos dosis.La misma dosis, pero por vía endovenosa, puede utilizarse en los niños hospitalizados.

Es recomendable obtener un hemocultivo en todos los pacientes antes de iniciar la antibioterapia y un urinocultivo en todos los varones menores de 6 meses y niñas menores de 1 año".

El régimen por vía oral puede ser aceptable en pacientes hospitalizados, siendo de elección en España la asociación amoxicilina-clavulánico, aunque también se ha recomendado la amoxicilina a dosis de 60 mg/Kg/día[23].

Es difícil predecir cuáles son los riesgos y costes de la antibioterapia empírica y especialmente de ceftriaxona.Juiciosas editoriales nos advierten de sus desventajas y consecuencias[18,23,31], que enumeramos a continuación.

El uso de antibióticos puede demorar y dificultar el diagnóstico de una IBG inicialmente no sospechada (meningitis, ostemielitis, artritis o ITU), no está exento de efectos secundarios, comporta dificultad de interpretación de los hallazgos en LCR de los pacientes previamente tratados, induce a la aparición de resistencias bacterianas a las cefalosporinas de tercera generación y otros betalactámicos, compromete la valoración clínica, dado que la tentación de sustituir el razonamiento empírico por una antibioterapia potente, de amplio espectro y de efecto prolongado, es muy fuerte, crea una falsa seguridad en la familia y el médico y es un factor de riesgo para la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

El uso sistemático de ceftriaxona en niños con sospecha de bacteriemia comporta un gran peligro de que lleve al uso indiscriminado de los antibióticos en cualquier niño con fiebre.

3. Práctica sistemática de exploraciones complementarias en busca de un diagnóstico concreto.

Evidentemente, no se puede someter a todos los niños a exploraciones complementarias bajo el argumento de que la anamnesis y la exploración física no nos proporcionan elementos suficientes para hacer un diagnóstico etiológico. La fiebre es un síntoma tan frecuente que seguramente recibiríamos un rechazo social si sistemáticamente sometiésemos a todos nuestros pequeños pacientes a exploraciones complementarias de rendimiento cuantitativamente bajísimo cada vez que presentan un cuadro de fiebre sin focalidad. Hay niños que suelen tener fiebre alta con mucha facilidad. No es lógico someter a un mismo paciente a exploraciones complementarias cada vez que, no presentando otra focalidad, su temperatura supere los 39ºC. Es necesario poner en funcionamiento algoritmos que permitan identificar a los pacientes con "mayor riesgo".

ESTUDIOS A DESTACAR EN EL NIÑO DE 0 A 90 DíAS

La clásica preocupación del pediatra en esta franja de edad está muy justificada ante el hecho de que el riesgo de padecer una IBG es inversamente proporcional a la edad. Aunque los menores de 3 meses tienen un riesgo bajo de BO, los que están bacteriémicos tienen mayor riesgo de muerte, de secuelas y de complicaciones focales que en mayores de 3 meses. A efectos de discusión vamos a separar el grupo neonatal (O-30 días) del grupo de 30 a 90 días.

Recién nacido (O-30 días).

Los recién nacidos representan únicamente el 1% de los niños febriles visitados en los servicios de urgencias", pero el hallazgo de fiebre y especialmente de ❑ fiebre alta en un niño de esta edad es un acontecimiento tan poco frecuente como inquietante.

El riesgo de IBG en un recién nacido febril se estima entre un 4 y un 20% [33-35].

La presencia de fiebre en esta edad se ha relacionado con múltiples circunstancias y estados patológicos y no únicamente con la infección excesivo calor ambiental, deshidratación, lactancia materna insuficiente y fórmulas hiperconcentradas"""".

Es un hecho que por debajo de las 8-12 semanas de vida, las enfermedades infecciosas graves pueden cursar de forma clínicamente irreconocible y la ausencia de toxicidad o una baja puntuación en la escala de observación de Yale, no es aplicable en este grupo etario: hasta el 22% de los niños que requieren tratamiento antibiótico tienen una puntuación de bajo riesgo". La "toxicidad" es el dato que mejor se correlaciona con la presencia de una IBG[28] los niños de menos de 3 meses con "aspecto tóxico" tienen altas probabilidades de presentar IBG (17%), bacteriemia (II %) y memingitis (4%).

Se han investigado dos escalas específicas para menores de 90 días que mejoran la sensibilidad, especifidad y valores predictivos de la escala de McArthy:

Los criterios de Rochester elaborados"" para identificar los niños menores de 90 días no tóxicos y con un riesgo bajo de IBG (tabla I) y los criterios de Milwaukee similares a los primeros, pero con más detalles analíticos y dirigidos a los niños de 4 a 8 semanas". Dos metanálisis han demostrado la validez de los criterios de Rochester para identificar los menores de 90 días con un riesgo bajo de IBG[40 41].

En el estudio de Jaskiewickcz[40], sobre un total de 511 **con** criterios de bajo riesgo, sólo 5 (1.1%) desarrollaron una IBG frente a 61 de 494 con criterios de riesgo (12.3%). El valor predictivo negativo de los criterios de Rochester en este estudio fue del 98.9% (IC 95% 97.2-99.6%) para la IBG y del 99.5% (IC 95% 98.2-99.9%) para la bacteriemia.

Niño de 30 a 90 días.

La frecuencia de IBG en este grupo de edad es inferior al de menos de 30 días. Entre los 30 y 60 días oscila entre el 3.5 y el 7% y entre el segundo y tercer mes, entre el 6 % y el

TABLA

14%“ [42,43]. Las IBG más frecuentes en este grupo son: ITU, bacteriemia, meningitis y enteritis. Aunque los niños de más de 60 días son inmunológicamente más maduros, ante un Sind. febril sin foco deben ser evaluados como los menores de 60 días.

CONDUCTA PRÁCTICA DE ACTUACIÓN DEL PEDIATRA EXTRAHOSPITALARIO ANTE UN NIÑO FEBRIL DE MENOS DE 3 MESES

Existe acuerdo casi universal en que todos los menores de 30 días con fiebre deben ser derivados al servicio de urgencias de referencia, incluso aunque presenten una focalidad teóricamente banal. La otitis media aguda obliga al ingreso en este grupo de edad.

Los niños de 30 a 90 días con una focalidad banal (infección de vías respiratorias altas) pueden ser observados ambulatoriamente siempre que presenten buen estado general, se asegure el control en 12-24 horas, exista una relación de confianza médico-familia y los padres sean capaces de comprender e interpretar los signos de alarma (tabla II). Si bien el diagnóstico de otitis media aguda no excluye la posibilidad de bacteriemia asociada en este grupo de edad hay suficiente evidencia de que el riesgo de enfermedad grave es muy bajo y si el niño presenta buen estado general no es precisa ninguna otra intervención adicional al tratamiento antibiótico.

CONDUCTA QUE PODEMOS ESPERAR DEL HOSPITAL ANTE UNA DERIVACIÓN DE UN NIÑO FEBRIL DE MENOS DE 3 MESES

La práctica habitual es ingresar sistemáticamente a los menores de cuatro semanas para someterles a una completa investigación de sepsis y administrarles antibióticos por vía intravenosa a la espera de los resultados de los cultivos bacterianos. Este proceder, que ha sido criticado por no estar exento de complicaciones”, viene a justificarse en la gravedad de las IBG no tratadas.

Otros estudios, sin embargo, han puesto en duda tanto la obligatoriedad de realizar una PL como de iniciar un tratamiento antibiótico de forma sistemática[17,40,44,45]. En estos pacientes, la decisión de realizar o no una PL forma parte del ‘arte de la medicina”.

Si el estado general es bueno y los resultados analíticos iniciales son normales, no es necesario iniciar tratamiento antibiótico. Esta actitud más conservadora obliga a un control clínico-analítico frecuente y riguroso con el niño hospitalizado.

Ante la menor sospecha clínica o alteración analítica debe iniciarse la antibioterapia de amplio espectro, siendo imprescindible realizar un hemocultivo, urinocultivo por punción vesical o sondaje y una punción lumbar.

El manejo inicial hospitalario del grupo de 30-90 días es idéntico al del grupo de menores de 1 mes: Si no hay focalidad y las determinaciones analíticas urgentes son normales pueden remitirse a su domicilio siempre y cuando pueda asegurarse un control adecuado y la revisión en 12-24 horas. Puede iniciarse tratamiento con ceftriaxona a la espera de los resultados de los cultivos.

ESTUDIOS A DESTACAR EN EL NIÑO DE 3 A 36 MESES

Existen multitud de estudios que han hecho referencia al manejo (en el sentido amplio de la palabra) del lactante con fiebre. Esta es una polémica no resuelta desde hace más de 25 años. Hemos seleccionado los que han aportado elementos fundamentales para la comprensión y abordaje de este problema.

Quizás el primer estudio importante en este sentido fue el publicado por Mc Gowan en Pediatrics hace ahora ya 25 años[46]. .Estos autores estudiaron 708 niños febriles de todas las edades practicando sistemáticamente hemocultivos. El 4.4% de los pacientes presentaban hemocultivo positivo con algún germen patógeno significativo (los principales eran *S. pneumoniae* y *H. influenzae*). La principal conclusión de este estudio fue que la bacteriemia presentaba una correlación significativa con la *edad* (más frecuente entre los 7 y 12 meses), con la *temperatura* (superior a 39.4ºC rectal) y con el *recuento leucocitario* (superior a 20.000 L x mm^3).

Dos años después, en 1975, Teele[47] estudió los factores de riesgo y la incidencia de bacteriemia en niños pequeños con fiebre que fueron visitados en una consulta pediátrica ambulatoria. Estos autores observaron que presentaban bacteriemia el 3.2% de los niños de 4 semanas a 2 años y que el grado de elevación de la temperatura y el recuento leucocitario eran factores predictivos valiosos de bacteriemia.

TABLA II

Posteriormente, estos estudios fueron corroborados y ampliados, en busca de otros criterios de riesgo, por otros autores que analizaron aspectos tales como la VSG, el recuento de polimorfonucleares, el recuento de bandas, proteína C reactiva, etc. Pero a efectos prácticos, en lo que a nuestra práctica de pediatras de Atención Primaria compete, nos interesan, sobre todo, los estudios que hacen referencia a factores de riesgo de tipo clínico o pautas de actuación.

En este sentido debemos mencionar un trabajo, publicado en Pediatrics hace cinco años,[,,] que ha dado lugar a una gran cantidad de polémica y que, sin lugar a dudas, puede considerarse hoy en día un punto de referencia clásico en este tema.

Este trabajo recomendaba la práctica de hemograma completo para categorizar el riesgo de bacteriemia oculta a los lactantes de 3 a 36 meses con fiebre > 39ºC. Con respecto a la práctica del hemocultivo, se planteaban dos opciones: practi-

carlo en todos los casos o únicamente cuando el recuento leucocitario sea superior a 15.000 / ul. Se recomienda, asimismo, la realización de un urinocultivo, por punción suprapúbica o sondaje, en todos los niños menores de 6 meses y en todas las niñas menores de 24 meses. En lo que respecta al tratamiento, se recomienda uno empírico con ceftriaxona, nuevamente con dos opciones: en todos los casos o solamente cuando el recuento de leucocitos sea > a 15.000 ul.

Estas pautas recomendadas por un panel de "expertos", como es evidente, han dado lugar a una gran controversia. Quizás el aspecto más destacable es que resulta, cuanto menos "problemático", seguir estas pautas hasta sus últimas consecuencias. En este sentido es interesante mencionar el estudio de Young[49], que demostró la discrepancia entre la práctica real de los pediatras de Atención Primaria y las "recomendaciones" de los expertos. Esta "disociación" ha sido constatada nuevamente por el propio autor de las recomendaciones[50], no sin cierta amargura.

Sin embargo, la respuesta más opuesta que han recibido estas pautas proviene de Kramer y Shapiro[18], que ponen en duda la validez de las mismas, basándose fundamentalmente en problemas metodológicos, proponiendo, a su vez, una actitud más conservadora, basada en la observación atenta y seguimiento estrecho del niño.

A su vez, las opiniones de estos dos pediatras, que encarnarían de alguna manera la visión mayoritaria de los pediatras de Atención Primaria, recibieron diversas réplicas.

Deben comentarse, asimismo, dos importantes estudios primariamente orientados a valorar la eficacia de dos tratamientos comparativos. Estos estudios, no obstante, son útiles porque proporcionan información sobre los eventos de bacteriemia ocurridos y nos permiten sacar algunas conclusiones. Uno es el de Bass et al [26] en este estudio multicéntrico de 519 lactantes entre 3-36 meses con fiebre 4OºC o superior y 39.5X o superior + recuento leucocitario de 15.000 o superior y ausencia de foco infeccioso, se estableció la siguiente correlación de resultados:

Si fiebre > 39.5 o más y leucocitos 15.000 o más, 16.6% tenían bacteriemia.

Si fiebre > 39.5 o más y leucocitos < 15.000, la incidencia de bacteriemia fue del 2.7%.

Si fiebre > 39.5 o más y leucocitos < 10.000, la incidencia de bacteriemia fue: 0 (n:99).

Y el otro el de Fleischer et al[27]. En este estudio, con 6.733 pacientes de 3 a 36 meses con temperaturas superiores a 39ºC o más sin focalidad o con OMA, se detectaron 195 bacteriemias (2.9%). 192 evaluables (164 Str. pneu, 9 H.I. tipo b, 2 Neiss. menin, 7 salmonella y 10 otros gérmenes). Los autores evitan concluir que el tratamiento es obligatorio en pacientes febriles, ambulatorios con riesgo de bacteriemia. Sí concluyen que si se decide dar antibióticos para evitar una presunta bacteriemia oculta, la ceftriaxona es una alternativa eficaz.

Teach, junto con el occult Bacteremia Study Group, realizó una reinterpretación de los datos de este último estudio[51]. Sobre la población del estudio anterior aplican la escala de Yale. Se estudiaron 6.611 niños de 3 a 36 meses con fiebre > 39. A todos ellos se les practicó un hemocultivo. Todos presentaban una exploración física normal y su aspecto era "no tóxico". Los autores llegan a la conclusión que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la escala de observación de Yale son bajos, por lo que no constituye una herramienta útil para detectar lactantes con bacteriemia cuando se aplica a una población de bajo riesgo.

De los estudios analizados podemos concluir que la edad es el factor más importante, seguido de la temperatura rectal. Estos dos elementos clínicos son los que actualmente se manejan como criterios clave sobre los que basar la actuación posterior.

PROPUESTA DE CONDUCTA PRÁCTICA EN EL NIÑO DE 3 A 36 MESES

Para proponer una conducta práctica realista para el pediatra de Atención Primaria es indispensable tener una visión crítica y al mismo tiempo amplia de los datos publicados y expuestos previamente.

¿Qué problemas tienen las recomendaciones basadas en los estudios clínicos publicados hasta el momento?

- La incidencia decreciente de bacteriemia por *Haemophilus influenzae* invalida gran parte de los trabajos actualmente disponibles sobre este tema.

- La presencia en nuestro medio del meningococo como agente potencialmente causante de bacteriemia.

- La ausencia de investigaciones que incluyan una muestra no seleccionada de pacientes con fiebre atendidos en el contexto de la Atención Primaria.

Siguiendo el criterio de Schriger y valorando todos los conceptos expuestos previamente, parece necesario proponer dos pautas de conducta práctica para el pediatra de Atención Primaria. La buena práctica clínica y la flexibilidad que nos debe guiar en el trato diario con nuestros pacientes determinarán que utilicemos una u otra dependiendo de las ocasiones.

Propuesta definida como "clásica".

Ante todo lactante de 3 a 36 meses con fiebre sin focalidad aparente en el examen físico, con buen estado general y cuya temperatura rectal sea superior a 39ºC, deberá practicarse un hemograma completo y sedimento de orina. Si el hemograma presenta más de 15.000 leucocitos, se practicará hemocultivo y tratamiento empírico con antibiótico oral o intramuscular.

Propuesta definida como "alternativa".

Ante todo lactante de 3 a 36 meses con fiebre superior a 39ºC rectal, con buen estado general y sin focalidad aparente en el examen físico, se procederá teniendo en cuenta el grado de conocimiento de la familia y la confianza existente, la capacidad de comprensión de nuestras instrucciones, la posibilidad de seguimiento en un intervalo corto (12-24 horas), la situación epidemiológica del momento (virus gripal u otras virasis prevalentes) tanto a nivel de la comunidad como en el grupo familiar y asistencia o no a guardería. Resulta evidente que todos estos factores son difícilmente categorizables o puntuables, pero son la realidad de cada día

Evidentemente, si el aspecto del lactante es tóxico, está decaído o no existen garantías de un buen control clínico a las 12-24 horas hay que remitirlo a un servicio de urgencias para practicar hemograma, cultivos e ingreso en observación si procede.

CONDUCTA QUE PODEMOS ESPERAR DEL HOSPITAL ANTE UNA DERIVACIÓN POR FIEBRE SIN FOCALIDAD EN UN NIÑO DE 3 A 36 MESES

Es difícil poder decir, desde la Atención Primaria, lo que el hospital debe hacer. Un aspecto importante es conocer el "criterio de actuación" del servicio de urgencias de nuestro hospital de referencia.

Resulta cuanto menos frustrante remitir al servicio de urgencia a un lactante de 3 a 36 meses con temperatura rectal superior a 39ºC acompañado de una solicitud de estudio para descartar bacteriemia oculta y que el paciente vuelva al cabo de pocas horas sin que se le haya practicado ninguna exploración y con un diagnóstico de "faringitis".

Para evitar esta situación existen sólo dos alternativas o los servicios de urgencia hospitalarios unifican sus criterios con los pediatras de Atención Primaria utilizando un único criterio común (algo realmente muy difícil de conseguir) o bien esperar que los servicios de urgencias hospitalarios tengan en consideración las solicitudes del pediatra de Atención Primaria como de un profesional del mismo nivel.

No obstante, en base a lo aquí expuesto, parece prudente que todo lactante remitido a un servicio de urgencia para valorar posible bacteriemia oculta sea sometido a una batería mínima de exploraciones que debería incluir hemograma y sedimento de orina (variable en función de la edad) para luego decidir si procede o no iniciar un tratamiento antibiótico profiláctico.

BIBLIOGRAFÍA

1 De La Flor J, Ivern L.Assistència primària pediàtrica en un ambulatori de zona. Experiència d'una interinitat. But Soc Cat Pediatr 1988;257-66.

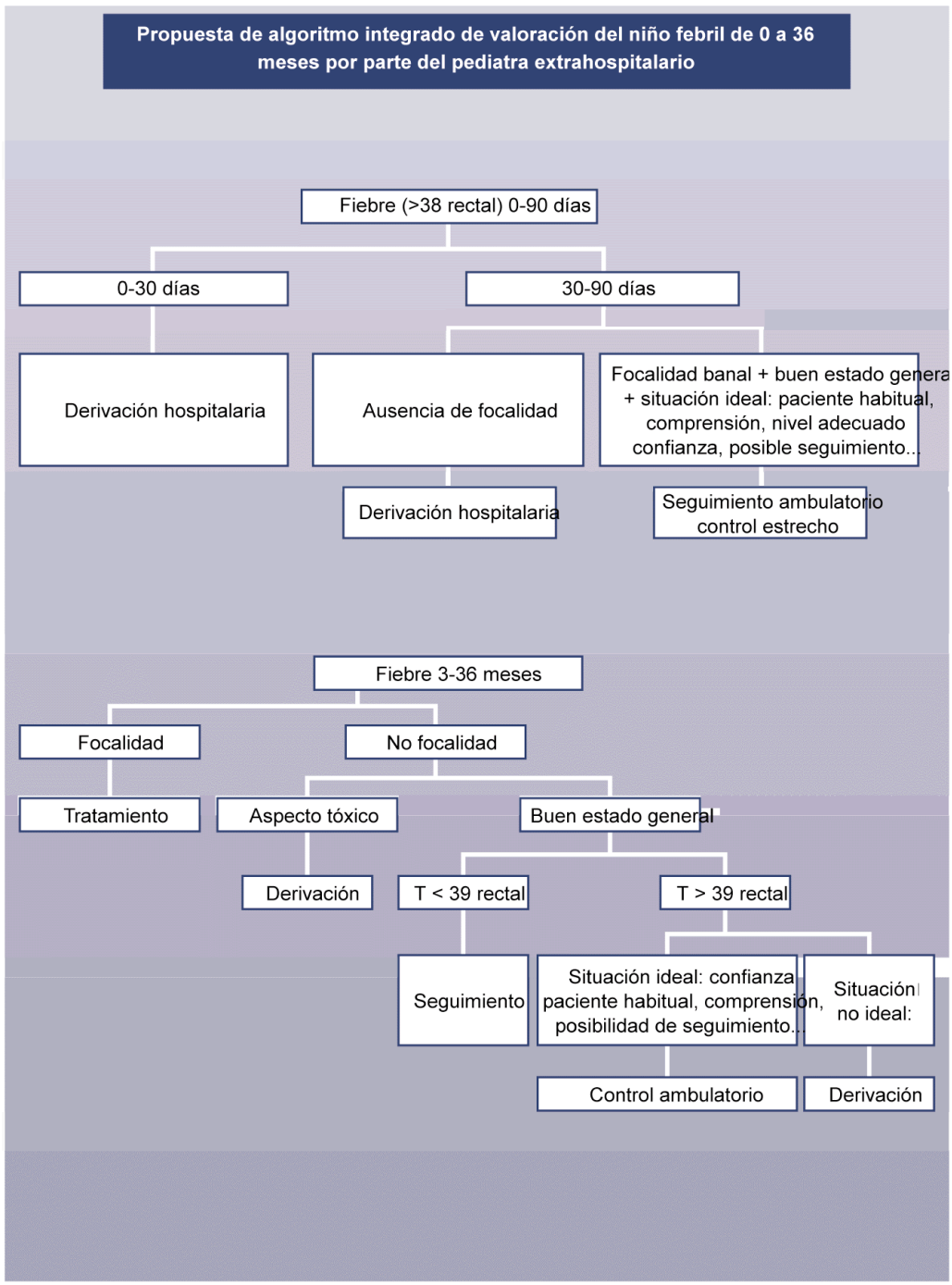
2 De La Flor J, Codina F, Codina X, Sánchez J, Soler JM, Bosch M, et al. Asistencia pediátrica domiciliaria urgente en el ámbito del Seguro libre. Pediatras de Urgencia SA. Estudio 92. An Esp Pediatr 1995;42:189-95.

3 Pou J, Cambra FJ, Moreno J.Estudio de la demanda urgente de asistencia pediátrica en el servicio de urgencias de un hospital infantil. An Esp Pediatr 1995;42 :27-30.

4 Bonadio W. Defining fever and other aspects of body temperature in infants and children. Pediatr Ann 1993;86:855-8.
5 Macrowiak PA, Wasserman SL, Levine MM.A critical appraisal of 98, 6 F, the upper limit of normal body temperature. JAMA 1992;268: 1578-80
6 Beckstrand RL, Moran SE, Wilshaw RR, Schaalije GB et al. Supralingual temperatures compared to tympanic and rectal temperatures. Pediatric nursing 1996;22:436-8.
7 Anagnostakis D, Matsaniotis N, Grafakos Single, Sarafidou E. Rectal-axillary difference m febrile and afebrile infants and children. Clin Pediatr 1993;32:268-72.
8 Jensen BN, Liselotte JJ, Birthe BM, Kjaergaard B, Andreasen G, Glavind K. The supperiority of rectal thermometry to oral thermometry with regard to accuracy .J Adv Nurs 1994,20 :660-5.
9 Zengeya SL, Blumenthal L. Modern electronic and chemical thermometers used in the axilla are inaccurate. Eur J Pedlatr 1996,155:1005-8.
10 Davis K. The accuracy of tympanic temperature measurement in children. Pediatr Nurs 1993, 19:267-72.
11 Hooker EA.Use of tympanic thermometers to screen for fever in patients in a pediatric emergency department. South Med J 1993,86:855-8.
12 Selfridge J, Shea SL. The accuracy of the tympanic menbrane thermometer in detecting fever ininfants aged 3 months and younger in the emergency department setting. J Emerg Nurs 1993,19 :127-30.
13 Weiss SJ, Hanhart EJ, Mc Bride R, Johnson H, Denninghof K 0, Johnson WD.Tympanic membrane thermometry in the care of out of hospital patients. Ann Emerg Med 1995;25: 41-7.
14 Brennan DF, Falf JL, Rothrock SG, Kerr RB. Rehability of infrared tympanic thermometry in the detection of rectal fever in children. Ann Emerg Med 1995,25 : 1-30.
15 Ericksson RS, Woo TM. Accuracy of infared ear thermometry and traditional temperature methods in young children. Heart lung 1994,23: 181-95.
16 Mc Carthy PL, Jekel JF, Stashwick CA Variables de la historia y de la observación en la valoración del niño con fiebre .Pediatrics (ed. Esp.)1980;9 :411-6.
17. Diseases and Immumzation Committee, Canadian Paediatric Society. Management of the febrile one- to 36-month-old child with no focus of infection .Infectious Pediatrics & Child Health 1996,1(1):41-5.
18 Kramer MS, Shapiro ED Management of the young febrile child :a commentary on recent practice guidelines Pediatrics 1997;100: 128-33.
19 Downs SM, McNutt RA Margolis PA. Management of infants at risk for occult bacteremia: A decision analysis . J Pediatr 1991;118:11-20.
20 Kramer MS, Lane DA, Mills EL. Should blood cultures be obtained in the evaluation of young febrile children without evident focus of bacterial infection? A decision analysis of diagnostic management strategies.Pediatrics 1989;84: 18-27.
21 Lieu TA, Schwartz JS, Jaffe DM, Fleisher GR. Strategies for diagnosis and treatment of children at risk for occult bacteremia :Clinical effectiveness and cost-effectiveness. J Pediatr 1991;118:21-9 .17.
22 Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS, Fleisher GR Clinical and cost-efectiveness of outpatient strategies for manegement of febrile infants Pediatrics 1992;89 :11 35-44.
23 Rodrigo Gonzalo de Liria C.Bacteriemia oculta en niños estado de la cuestión. Enferm Infecc Microbiol Clin 1994;12 : 277-9.
24 Carroll WL, Farrell MK, Smger JI. Treatment of occult bacteremia:a prospective randomized clinical trial Pediatrics 1983;72 :608-12.
25 Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT. Antibiotic admmistration to treat possible occult bacteremia in febrile children. N Engl J Med 1987;317:1175-80.
26 Bass JW, Steele RW, Wittler RR. Antimicrobial treatment of occult bacteremia :a multicenter cooperative study. Pediatr Infect DIS J 1993;12: 466-73.
27 Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for

occult bacteremia. J Pediatr 1994;124:504-12.
28. Baraff LJ. Probablility of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a metananalysis. Pediatr Infect Dis J 1992,11: 257-65.
29. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clark MC, Bachur R, Mcllmail DP, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics 1997;99:438-4.
30. Baskin MN, O'Rourke E, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. J Pediatr 1992;120:22-7.
31. Long SS. Antibiotic therapy in febrile children: "Bes-laid schemes". J Pediatr 1994;124:585-8.
32. Singer JI. Vest J, Prints A. Occult bacteremia and septicemia in the febrile child younger than two years. Emerg Med Clin North Am 1995;13: 381-416.
33. Berkowitz CD, Uchiyama N, Tully SB. Fever in infants less than two months of age: Spectrum of disease and predictors of outcome. Pediatr Emerg Care 1985:3:128-35.
34. Crain EF, Gershel JC. Which febriles infants younger than two weeks of age likely to have sepsis? A pilot study. Pediatr Infect Dis J 1988;7:561-4.
35. Roca J. Actitud ante un lactante con síndrome febril Arch Pediatr 1996;47(5):273-6.
36. Guerrero J, Collantes C, Olmedo S, Luengo JL, De Paz P. Significado de la Hiperpirexia (temperatura igual o superior a 41.1ºC) en el período neonatal. Revisión de la literatura. Arch Pediatr 1994;45:435-8.
37. McCarthy PL, Dolan TF. The serious implications of high fever in infants during their first three months. Clin Pediatr 1976;15:794-6.
38. Dagan R, Powell KR, Hall CB, et al. Identification of infants unlikely have a serious bacterial infections, although hospitalizated for suspected sepsis. J Pediatr 1985;107:855.
39. Bonadio WA, Hagen E, Rucka J. Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient manegement of febrile young infants. Clin Pediatr 1993;32:401.
40 Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection — an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Pediatrics 1994;94:390-6.
41. Bonadio WA. Evaluation and management of serious bacterial infections in the febrile young infant. Pediatr Infect Dis J 1990;9:905-12.
42. Berkowitz CD, Uchiyama N, Tully SB, et al. Fever in infants less than two months of age: Spectrum of disease and predictors of outcome. Pediatr Emerg Care 1985:3:128-35.
43. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. New Engl J Med 1993;329:1437-41.
44. Chiu CH, Liyn TY, Bullard MJ. Aplication of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infections. Pediatric Infect Dis J 1994:946-9.
45. Chiu CH, Liyn TY, Bullard MJ. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. Pediatr Infect Dis Journak 1997;16:59-63.
46. Mc Gowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a walk-in pediatric clinic. N Eng J Med 1973;288:1309-12.
47. Teele DW, Pelton SI, Grant MJA, et al. Bacteriemia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic. J Pediatr 1975;87:227-30.
48. Baraff LJ, Bass JW, Fleischer GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guidelines for the management of infants and children O-36 months of age with fever without source. Pediatrics 1993;92:1-12.
49. Young PC. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: comparison with published practice guidelines. Pediatrics 1995;95:623-7.
50. Baraff LJ. Lack of impact of guidelines on management of febrile children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:277-g.
51. Teach SJ, Fleischer GR. The occult Bacteriemia Study Group: Efficacy of an observational scale in detecting bacteremia in febrile children three ot thirty six months of age, treated as patients. J Pediatr 1995;126:877-81.

ALGORITMO:


Propuesta de algoritmo integrado de valoración del niño febril de 0 a 36 meses por parte del pediatra extrahospitalario
Fiebre (>38 rectal) 0-90 días
0-30 días
30-90 días
Derivación hospitalaria
Ausencia de focalidad
Focalidad banal + buen estado genera + situación ideal: paciente habitual, comprensión, nivel adecuado confianza, posible seguimiento...
Derivación hospitalaria
Seguimiento ambulatorio control estrecho
Fiebre 3-36 meses
Focalidad
No focalidad
Tratamiento
Aspecto tóxico
Buen estado general
Derivación
T < 39 rectal
T > 39 rectal
Seguimiento
Situación ideal: confianza paciente habitual, comprensión, posibilidad de seguimiento...
Situación no ideal:
Control ambulatorio
Derivación

Avances en diabetes: problemas del tratamiento

M.J. López García

Profesor titular de Pediatría. Jefe de la Unidad Endocrinología Infantil del Hospital Clínico Universitario. Valencia.

AVANCES EN DIABETES

Como para cualquier otra enfermedad crónica que afecta a un gran número de pacientes y que supone una carga social y económica importante, los avances de estos últimos años han sido numerosos, tanto en el campo de su prevención como en el de su tratamiento y futura curación. Destacarían específicamente también los aspectos genético, ambientales-epidemiológicos e inmunológicos estrechamente relacionados con la patogenia de la enfermedad y que han permitido la definición de enfermedad autoinmune. De entre todos estos progresos se han seleccionado los de mayor interés clínico y hasta cierto punto de interés práctico, por lo que se revisarán someramente los avances en el tratamiento actual de la diabetes comenzando por los estudios llevados a cabo antes de su diagnóstico clínico (prediabetes). novedades de la insulinoterapia y expectativas de futuro.

Entendida la diabetes como una larga enfermedad autoinmune que conduce a la destrucción masiva de las células beta en individuos genéticamente susceptibles el esquema clásico de Eisenbarth 1986[1] acerca de la historia natural de la enfermedad, nos ha permitido definir sus sucesivas etapas preclínicas y de acuerdo a ellas revisar los avances de su diagnóstico e Investigación de terapias racionales enfocadas a prevenir y curar la diabetes tipo 1.

Podría afirmarse que el primer eslabón de riesgo diabético se iniciaría en la susceptibilidad genética determinada principalmente por la intensa asociación con los genes. del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) situados en el cromosoma 6, en relación con el DQA y B genes, influenciado por el DR B genes. Estos HLA DR/DQ alelos pueden ser protectores o predisponentes[2]. Otros genes, más secundarios, estarían en relación con la insulinosecreción (cromosoma 1 1)[3-4]. En segundo lugar y en respuesta a unos agentes ambientales (virus, alimentos. toxinas. stress...) no totalmente identificados, se iniciaría una respuesta autoinmune dirigida contra las células beta de duración imprecisa y cuyo diagnóstico clínico estarla basado en la identificación de autoanticuerpos dirigidos contra los islotes (ICAs), anticuerpos antiinsulina (AAI), anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD 65) (nominado antes 64 K o anti-GAD) (con sus tres fragmentos trípticos) y de los más recientemente descritos anticuerpos antitirosina fosfatasa IA2/ICA 512. Esta fase, cuya duración y progresión está todavía mal perfilada se continuaría con cambios metabólicos caracterizados por una pérdida progresiva de la reserva de insulina, que se podría detectar por la disminución de respuesta insulínica con la prueba IV de glucosa. Todo terminaría con la expresión clínica final, aparición de la sintomatología clásica, reducción masiva de masa celular (90%) e incapacidad de una insulinosecreción. Entre el inicio de la susceptibilidad genética hasta el diagnóstico tradicional de la enfermedad es posible establecer diversas intervenciones terapéuticas encaminadas hacia una prevención de la enfermedad, todavía a nivel de investigación y en espera de resultados definitivos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN LA PREDIABETES

1" Problema.

Población a estudio: La capacidad para identificar personas con diabetes preclínica plantea un reto y actualmente un dilema. La población es que es posible determinar con garantía el estado prediabético es una mínima parte de toda la población potencial a padecer la enfermedad. La predicción de diabetes, más o menos extendida, se limita a los parientes en primer grado de los niños o jóvenes diabéticos, lo que supone que únicamente queda estudiada una pequeña proporción (alrededor de lO%)J.

Avances

Clausura

Los estudios realizados sobre población escolar, sin familiares afectos, no han sido resolutorios, por el momento. Los hallazgos de ICAs positivos en estos niños sólo eran capaces de predecir enfermedad en un 30% de casos, mostrando un patrón de progresión hacia la enfermedad claramente distinto al de los familiares.

2 Problema.

La *definición exacta de los afectos* está basada principalmente en los marcadores serológicos. Los ICAs fueron los primeros que definieron el largo período de latencia de la enfermedad y actualmente continúan siendo los más utilizados para identificar poblaciones con riesgo de desarrollar diabetes especialmente en familiares directos de diabéticos tipo 1 en los que se encuentran positivos entre un 5-8% de los casos[3,5]. Un título elevado superior a 40-80 JDF (unidades de referencia mundialmente aceptadas) es predictivo de diabetes, pero esta predicción se cumple preferentemente en los niños y menos en los adultos[3,8]; por otra parte, hay que destacar que en todos los estudios hay un grupo de familiares que, a pesar de esos títulos elevados, no desarrollan diabetes. al menos en los primeros 10 años de seguimiento. La positividad de una combinación de varios tests, de autoanticuerpos confiere un mayor aumento de valor predictivo que la positividad aislada de cualquiera de ellos, incluso los más actuales o especificos, y dado que los hallazgos de unos u otros están en relación a la edad del paciente, la selección correcta de la batería de autoanticuerpos a estudiar debería hacerse en dependencia de dicha edad.

Delimitada esta población prediabética, el objetivo debe fijarse, en orden a tomar una actitud terapéutica, en conseguir identificar un punto de no retorno en el proceso patogénico de destrucción celular a partir del cual los riesgos potenciales de dicha intervención estuvieran justificados. Un descenso en la primera fase de la liberación de la insulina durante una prueba de tolerancia I:V: a la glucosa sugeriría la progresión hacia la diabetes en los individuos ICAS+, pero dado que esta prueba tiene poca precisión, sus resultados reducirían su capacidad para identificar exactamente los estadios preclinícos más precoces. Bingley et. al. 1994 han elaborado, según los resultados combinados de los diferentes parámetros, anteriormente expuestos, un algoritmo "árbol de decisiones" en orden al posible riesgo de diabetes y la elección de tratamiento más adecuado. Según los diferentes niveles existiría una probabilidad de aparición de diabetes sucesivamente mayor, lo que permitiría la toma de decisiones ajustadas al riesgo. Los títulos elevados de AAI y la caída del pico de insulinosecreción precoz (prueba IV de glucosa) son altamente predictivos de progresión rápida hacia la enfermedad.

En la mayoría de estudios multícéntrícos internacionales se ha acordado iniciar la terapéutica sobre los pacientes en primer grado de niños-jóvenes con diabetes que tengan títulos altos de ICAS y que aún conserven una función significativa de células beta. Hay que recordar que un cierto porcentaje de dichos familiares nunca tendrán ICAs+, pero sí podrán desarrollar diabetes a lo largo de los años[8].

3 Problema.

Momento de inicio del tratamiento y ¿con qué?

Una estrategia de prevención primaria, especialmente sobre individuos de alto riesgo de diabetes, requeriría que los factores ambientales fueran reconocidos para poder ser neutralizados antes de haber ejercido su efecto negativo. Entre estos factores potencialmente modificables estaría la alimentación precoz con leche de vaca en el lactante y existencia de diabetes, con datos contradictorios al respecto[13-14]. En este sentido la estrategia terapéutica sería garantizar que su introducción en la alimentación infantil fuera a partir del 9º mes de vida en poblaciones de alta incidencia (Finlandia) y valorar si a los 10 años la incidencia de diabetes hubiera disminuido en el grupo seleccionado frente al resto.

Una prevención secundaria de diabetes tendría como objetivo la conservación de la función de las células beta, una vez identificados los sujetos a riesgo. Lo ideal sería poder seleccionar a los candidatos lo más precozmente posible. Investigaciones actuales en recién nacidos hijos de padres o madres con diabetes tipo 1 demuestran la existen-

cia de autoinmunidad perinatal y aparición precoz de diabetes (antes de los 5 años) en aquellos niños con positividades altas a los autoanticuerpos estudiados.

El tratamiento en la prediabetes se basa en la premisa de que la destrucción de la célula β es incompleta y que su función puede conservarse o incluso recuperarse debido a la capacidad de las células para resistir al ataque inmunológico y para regenerarse posteriormente. Por todo ello, los estudios multicéntricos están dirigidos a diseñar una intervención que pueda para esta destrucción inmune de la célula β antes de que se haga clínicamente evidente, por lo que en su seguimiento van a requerir ademas la monitorización de la función de las células β y de su autoinmunidad[8].

Entre las drogas actualmente más extendidas en los estudios multicéntricos multinacionales estarían la nicotinamida y la insulina.

La nicotinamida es un depurador de radicales libres porque evita la disminución intracelular de NAD y previene la destrucción y muerte celular secundaria. La velocidad de destrucción de la célula beta está modulada por una serie de procesos inflaamatorios que la hacen más susceptible al estrés de óxido-reducción y el daño por radicales libres, pero si esta condición mejora, la célula beta podría preservar su función incluso regenerarse. Los primeros resultado obtenidos fueron heterogéneos[16]; sin embargo, existen evidencias que apoyan su efectividad, con lo que, junto con su aparente seguridad, la hacen una droga de elección en los sujetos prediabéticos. Se han iniciado dos ensayos clínicos multicéntricos prospectivos controlados, a doble ciego, dirigidos a tratar a familiares en fase de prediabetes sujetos: *European Nicotinamide diabetes intervention trial* (ENDIT) y el *Deuch Nicotinamide Diabetes Intervention Study* (DENIS). Los resultados de estos estudios darán la clave de la eficacia y riesgos de este fármaco en la prevención de la diabetes[17].

El mecanismo de acción de la insulina tendría dos vertientes: o bien puede actuar directamente como inmunomodulador o bien puede hacer que las células sean menos susceptibles al ataque inmune al dejarlas en reposo. Se ha demostrado que las células b activadas, in *vitro,* son más susceptibles a los ataques inmunológicos que las células en reposo[8]. Los estudios preliminares realizados en un grupo reducido de sujetos prediabéticos tratados con insulina parenteral ofrecen resultados alentadores, lo que ha provocado la puesta en marcha de dos investigaciones principales: DTP1 1994 en Estados Unidos y EPP-SCIT en Europa a cinco años vista [18]. Simultáneamente, se ofrece a los familiares con riesgo moderado entrar en el estudio clínico-placebo controlado con insulina oral para comprobar si se puede modificar "tolerancia inmune oral" y descender la tasa de diabetes".

Insulinoterapia.

También el tratamiento clásico de la enfermedad ha experimentado avances en los últimos años, tanto en relación con la exigencia de un control metabólico óptimo como en los esquemas terapéuticos diseñados para ello, mención aparte de los sistemas de liberación insulínica y los métodos de monitorización del estado diabético. Por último, no hay que olvidar que el tratamiento curativo es algo que ya va tomando posición y que incluso el páncreas artificial implantable puede estar disponible en un futuro no muy lejano.

Centrados en el tema de la terapia sustitutiva con insulina, el objetivo general no va a ser únicamente mantener una vida asintomática, sino el conseguir la "casi normoglucemia" que vaya a garantizar la ausencia o retraso en la aparición de complicaciones futuras, aunque el precio pueda ser un mayor peligro potencial de hipoglucemia[19]. Para ello es necesario una monitorización frecuente de glucemias a nivel domiciliario y determinaciones pautadas de hemoglobina A1c como evaluación objetiva del control a largo plazo.

Los esquemas de tratamiento por inyección subcutánea de insulina se establecen intentando remedar su secreción fisiológica, por lo que las inyecciones múltiples con asociaciones de insulina rápida e intermedia van a resultar imprescindible para que se consigan los perfiles insulínicos homogéneos por las demandas. Sin embargo, no hay una pauta universal óptima para todos los niños; cualquier pauta debe plantearse siempre en forma individualizada, adaptada a cada paciente. Para

TABLA I

Requerimientos medios de insulina en un grupo de 740 niños-jóvenes ≤ 18 años

Grupo de edad	N1 total de niñas	Insulina UI/Kg/día media + DS	Porcentaje de niños con' 2/dosis/día	3/dosis	o más/día	Porcentaje de niños con >1UI/día
Niños prespuberales	215	0.76 ± 0.21	46.9%	46.9%	4.1%	0
Niños puberales	222	0.91 ± 0.28	35.1%	58.1%	6.3%	35.1%
Adolescentes estadio puberal V	303	0.85 ± 0.21	19.1%	68.1%	11.9%	30%
Todo el conjunto	740	0.85 ± 0.25	32.3%	56.5%	9.9%	32.5%

Barrio y cols. 1997[24]

conseguir el mejor autocontrol es imprescindible la existencia de un equilibrio entre la aceptación y el estrés del tratamiento, tanto para la familia como para el niño[20].

En el niño y adolescente se utilizan clásicamente dos tipos de insulina: las de acción rápida e intermedia y ocasionalmente las de acción lenta. En la actualidad, dentro de las insulinas de acción rápida estarían las insulinas regulares y los análogos de acción rápida: Humalog®. Las modificaciones realizadas en la molécula de insulina permiten que el análogo obtenido tenga una mayor rapidez de absorción y una vida media más corta con un inicio de acción a los 10 min, una máxima acción entre 30-90 min y una duración total entre 2.5-3 horas. Este perfil se asemeja más al de insulina liberada por el páncreas en el individuo no diabético, lo que puede suponer un tratamiento más cómodo y un mejor control del pico glucémico post-ingesta, así como una disminución del riesgo de hipoglucemia postingesta tardía[21-22]

Las necesidades medias de insulina en el conjunto de adolescentes y niños parecen haber aumentado en estos últimos años, pasando de 0.82 ± 0.31 UI/Kg/día (23) a 0.85 ± 0.25[24], coincidiendo con el nivel de exigencia, cada vez mayor. Además, durante la pubertad estas necesidades se incrementan, existiendo una cierta resistencia a la insulina que se atribuye parcialmente al aumento de GH en esta etapa. En nuestros adolescentes hemos constatado la existencia de grandes variabilidades entre ellos y que en ciertos casos las necesidades de insulina llegan a dispararse, precisando para su control hasta 1.5 UI/Kg/día (tabla I), el empleo de tres o más inyectables por día y la proporción de insulina nocturna requerida era mayor, mención aparte los suplementos[24].

Hay que tener especiales consideraciones para los niños más pequeños. Alrededor de un 10% de los niños son diagnosticados de diabetes antes de los 3 años de edad y el 17% antes de los 5 años[25]. Sus necesidades de insulina oscilan alrededor de 0.5 UI/Kg/día, pero a veces llegan a ser mayores en dependencia de los hábitos alimentarios, difíciles en estas edades. Rutinariamente pueden usarse insulinas diluidas al 10%[26], en diluyentes proporcionados por las casas comerciales. Se debe disponer de jeringuillas de 0.3 ml o 0.5, que permitan visualizar la división por unidades e incluso la 1/2 unidad. Las metas del control glucémico deben ser más permisivas, considerando como plausible mantener glucemias entre 100-220 mg/dl ante el mayor riesgo de hipoglucemia y repercusiones posteriores[27].

Dentro de los *regímenes de administración de insulina* existirían diversas pautas. Además de la clásicamente conocida de dos inyectables al día de asociación de insulina rápida e intermedia, mañana y tarde o mañana y noche.

En la pauta de tres o más *inyectables/día* existirían múltiples combinaciones, aunque quizá la más experimentada consistiría en el uso de tres inyectables de insulina rápida (insulina regular o humalog) 1/2 hora antes de desayuno, comida o merienda y cena para evitar los picos post-prandiales de glucosa, asociadas con NPH o lenta antes de desayuno y cena.

Nada hay en la literatura anglosajona sobre la utilización de NPH antes de la comida; sin embargo, ciertos horarios de comidas habituales en la población española, no guardan relación con las costumbres del resto de paises. También para el tratamiento de los niños más pequeños (menores de 7 años), el régimen terapéutico de tres inyectables puede resultar más flexible para el cociente descanso-actividad/nutrición, tan variable en estas edades; incluso en casos muy concretos se propugna la utilización de análogos postingesta inmediatos a dosis mínimas de acuerdo a la imprevisible y errática alimentación de estos niños.

- Si un adolescente quiere liberarse de la esclavitud horaria y de las cantidades predeterminadas de alimentos debe pasar obligatoriamente a la elección de pautas de al menos cuatro inyectables/día, porque podría considerarse que tres es el número de las principales comidas (neutralizadas generalmente con una insulina rápida, asociada o no a intermedia) y el cuarto inyectable, que coincidiría al acostarse, seria para garantizar valores basales durante la noche y para ello debería elegirse una insulina de acción retardada y preferiblemente inyectada en glúteo.

– El tratamiento con *bombas de infusión subcutánea continua* actualmente está poco utilizado por los pacientes pediátricos, ya que con las múltiples dosis pueden obtenerse controles metabólicos semejantes y su manejo es más fácil de seguir en estas edades. Por otra parte, en pacientes mal adheridos al tratamiento o con problemas emocionales pueden estar contraindicadas[25].

A pesar de los avances, el éxito de una insulinoterapia a largo plazo sigue dependiendo cada vez más de la buena disposición del paciente / familia para conocer y ser capaces de modificar las dosis de acuerdo a las necesidades de cada momento (ejercicio, dieta)[26]. Cuando no se consigue que el control de glucemia sea aceptable a pesar de una buena educación y atención a los reajustes de insulina, se debe considerar la existencia de:

- Problemas sico-sociales no detectados.
- Enfermedades intercurrentes.
- Deficiencias en las técnicas de inyección.
- Cambios en las costumbreso hábitos dietéticos.

Tratamientos futuros

La utilización de *bombas implantables de infusión contínua de insulina* podría realizarse mediante un procedimiento quirúrgico sencillo y quedarían generalmente localizadas en la parte izquierda del abdomen con una situación del catéter en la cavidad peritoneal; para la administración de insulina se dispone de sistema para infusión basal y a pulsos con una unidad telmétrica de control[28]. Se ha podido comprobar que la absorción de insulina después de largo tiempo de tratamiento intraperitoneal no cambia. Sin embargo, todavía resulta difícil de prevenir la obstrucción del catéter, que constituye la complicación más importante. La ventaja principal es que la insulina puede tener una administración más fisiológica, evitando el hiperinsulinismo periférico. Por el momento, sólo ha sido implantada en adultos disponibles en protocolos de investigación.

La *administración nasal de insulina*, bien en gotas o en aerosoles, continúa a nivel de ensayos clínicos. Por el momento, se conoce que su absorción es más rápida que la subcutánea, pero que la fracción absorbida es relativamente corta 10-20%[28]. Sólo estudiada en individuos no diabéticos yen NIDDM.

Todavía no está claro que se consiga la *administración oral de insulina* como tratamiento de la diabetes. Sin embargo, existen resultados preliminares muy alentadores de que la insulina oral puede modificar la inmuno-respuesta responsable del daño pancreático en la prediabetes, como ya ha quedado citado.

Sensores de glucosa y páncreas artificial Estos sistema están siendo desarrollados especialmente para usarse como monitorización de glucemias en forma no invasiva, aunque ello debe ser también aplicable principalmente en miniatura en un sistema implantable El principal escollo estaría en la tecnología del sensor en sí mismo. Conectando este sistema sensor de glucosa con una computadora preparada se determinaría la cantidad apropiada de liberación de insulina según el algoritmo previsto. Este páncreas artificial implantable está cada vez más cerca de la realidad; de sus tres componentes, el de mayor dificultad continúa siendo el sensor de glucosa[31].

Trasplantes.

– El *trasplante total de páncreas* constituye por el momento una técnica de reserva únicamente practicable en adultos y a la que se debe llegar con criterios bien definidos y seleccionados. El registro mundial de trasplantes pancreáticos refiere éxitos totales al año del 75% y a los 5 años del 59%, especialmente en los casos de trasplantes renales y pancreáticos asociados. Estudios recientes refieren a los tres últimos años mejoría de estos resultados[32].

"Únicamente cuando las estrategias antirrechazo sean posible con mínimas repercusiones, los trasplantes de páncreas podrían llegara ser una alternativa a la insulina exógena como tratamiento de la diabetes antes que la predisposición a complicaciones secundarias fuera detectada"[31,32].

– En contraste, los *trasplantes aislados de islotes* cuya tasa de realizaciones ha ido aumentando a lo largo de los tres últimos años ofrece unos resultado globales poco alentadores, únicamente el 11 % queda insulina independiente al año. Posiblemente, la toxicidad de los agentes inmunosupresores y la disminución de la masa de islotes sean la causa de estos resultados. Esto llevaría a la necesidad de los inmunoaislamientos anteriormente descritos3'.32.

– *Microencapsulación de islotes*. La idea de que los islotes sean cubiertos mediante un envoltorio especial que permita una protección frente a la inmunodestrucción sin perder la capacidad de reacción frente a la concentración de glucosa, es potencialmente practicable. Queda por ver si permanece durante largo tiempo viable. La microencapsulación se inyectaría directamente en vena porta y así liberaría la insulina en el hígado. La implantación de las mícrocápsulas por cualquier vía es técnicamente simple.

– *Páncreas artificial biohíbrido.* Este término podría ser usado para toda técnica de encapsulación, porque ellas combinan membranas artificiales o cápsulas donde viven células de islotes. Específicamente estaría indicando: células secuestradas y situadas en un aparato que es el implantable. Contendría todo sistema en una mínima caja acrílica. Un tubo semipermeable enrollado dentro de la cámara, con sus terminaciones proximal y distal acopladas a los vasos sanguíneos y con una puerta de entrada y salida desde la cámara lo que permite un flujo a través de la misma. Los islotes estarían dentro de dicha cámara, pero fuera del tubo. Cuando el flujo sanguíneo atraviesa la luz del tubo, la glucosa toma contacto con las células beta extraluminales y éstas segregan la insulina adecuada que posteriormente llega al sistema circulatorio. Lo más atractivo de esta técnica es que las células responden a la concentración ambiental de glucosa, mientras permanecen protegidas contra la inmunoagresión sin necesidad de inmunosupresión[23].

Tanto la microencapsulacíón como el páncreas híbrido permiten acomodar xenoinjertos (islotes de cerdos por ej.). El principal obstáculo seria la viabilidad y duración de los islotes.

BIBLIOGRAFíA

1 Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoinmune disease. N Eng J Med 1986;314:619-33.

2 Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. J. Clin Endocrino1 Metab 1995;80:3739-43.

3 Harríson LC, Campbel IL, Collman PG, Chosich N, Kay T, Tait B, et al. Diabetes tipo 1: Inmunopatología e Inmunoterapia:. En: Mazzaferri E, Bar RS, Kreisberg RA, eds. Avances en Endocrlnología y Metabolismo. Barcelona: Ancora; 1991 .p.847-52.

4 Halminem M, Veijoala R, Reijonen H, Ilonen J, Akerblom, Knip M. Effect of polimorfism in the insulin gene region on IDDM susceptibility and insulin secretion. The Chídhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Eur J Clin Invest 1996:26:847-52.

5 Lelie RD, Elliot RB. Perspectives in Diabetes. Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. Diabetes 1994;43 843.50.

6 Payton M, Hawkes C, Christie M. Relationship of the 37.000 y 40.000 tryptic fragements of islet antigens in insulin-dependent diabetes to the

protein tyrosine phospatase like molecule IA-Z. J Clin Invest 1995;95:1506-11.

7. Lu J, Li Q, Xie H, Chen Z, Borovitskaya AE, Maclaren NK et al Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase IA 2b, as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37 kD tryptic fragement. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:2307-11.

8. Rodríguez Rigual M, García Jiménez MC. Diagnóstico y tratamiento de la Prediabetes. En: Barrio R, Pavia C, Iturriaga R. Diabetes Mellitus en la Infancia y Adolescencia. Madrid: Díaz de Santos; 1997.p.11-43.

9. Bingley PJ, Bonificacio E, Shattock M, Gillmor HA, Sawtell PA, Dunger DB, et. al. Can isllet cella antibodies predict IDDM in the general population? Diabetes Can? 1993:16:45-50.

10 Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, Zimmet PZ, Howard N, Verge CF, et al. Evaluation of ICA 512As in combination with other islet cell autoantibodies at the onset of IDDM. Diabetes Care 1997;20:1403-7.

ll. Bingley PJ, Cristie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shatock M, Fonte MT, et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. Diabetes 1994;43:1304-10.

12 Vardi P, Crisa L, Jackson RA. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less tahn or greater than the first percentile in islet cell antibody positive relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1991;34:93-102.

13. Hammond-Mc Kibben D, Dosch HM. Co'ws milk, bovine serum albumin and IDDM: Can we settle the controversies? Diabetes Care 1997;20:897-901.

14. Castaño González L. Leche de vaca y Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1: ¿La punta del iceberg? An Esp Pediatr 1998; ll 1 Suppl:54-6.

15 Rool U, Christie MR, Fuchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoinmmunity in offspring of diabetes parents. The german multicenter BABY-DIAB study detection of humoral inmmune responses to islet antigens in early childhood. Diabetes 1996;45:967-73.

16 Elliot RB, Chase HP. Prevention or Delay of type Y (insulin dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. Diabetologia 1991;34:362-5.

17. Vázquez JA, Castaño L, Piniés JA, Bilbao JR. Etiopatogenia de la diabetes mellitus insulinodependiente. En: Marañes Pallardó JP ,ed. Avances en Diabetes. Madrid: Biblioteca Áula médica; 1997.p.17-37.

18. Coutant R, Carel JC, Timsit J, Boitard C Bougneres P. Insulin and prevention of insulindepentdiabetes mellitus. Diabetes Metab 1997;23 Suppl 3:25-8.

19 The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long~term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.

20. Barrio R, Brito A, López MJ. Luzurriaga C, Rodríguez M, Sanhonorato M, et al. Conclusiones del grupo de trabajo de diabetes mellitus infanta-juvenil. Documentos de la Conferencia Nacional de Diabetes Mellitus. Madrid 8-10 Octubre; 1991.

21 Galloway JA. New Directions in drug development: Mixtures, analogues and modeling Diabetes Care 1993;16 Suppl 3:16-22.

22 Revirigo J, Bolaños E. Análogos de insulina humana. Endocrinologia 1994;31:274-82.

23. López MJ, Oyarzábal M, Rodríguez M. Insulinotherapy Treatment Schedule in Diabetic Children and Adolescents Present Status. Horm. Res 1995;44 Suppl 1:81.

24. Barrio R, Gussinyé M, Hermoso F, López MJ, López JP, Oyarzábal M et al. Tratamiento Insulínico en el niño y adolescente Madrid: Lilly Co; 1997.

25. Santiago JV. Insulin therapy in the lasta decade. Diabetes Care 1993;16 Suppl 3:143-54.

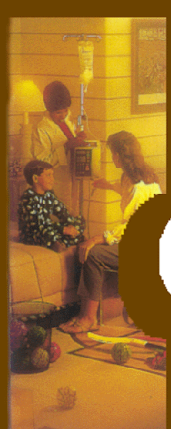
26. European IDDM Policy Group 1993. Consensus Ghidelines for the management of insulindependent (type l) Diabetes. Bussum: Medicom Europe; 1993.

27 López MJ, Oyarzábal M, Barrio R, Hermoso F, Rodríguez M, Blasco L. Estudio prospectivo sobre la aparición de hipoblucemia severa (HS) en menores de 18 años con DMID. Av Diabetol 1996;12 Suppl 1:19-20.

Avances

Clausura

28. Saudek CD. Future Developments in insulin delivery Systems. Diabetes Care 1993;16 Suppl 3: 122-30.
29. Scavini M, Pincelli A, Petrella G, Zager PH, Torri Pozza G. Intraperitoneal insulin Absorptian after long-Term Intraperitoneal Insulin Therapy. Diabetes Care 1995;18:56-8.
30. Renard E, Baldet P, Picto MC, Apostol DJ, Lauton D, Costalt G, et al. Catheter Complications Associated with implantable systems for Periotoneal Insulin Delivery. Diabetes Care 1995;18:3004.
31 Jaremko J, Rostad 0. Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. Diabetes Care 1998;21:444-53.
32. Bloomgraden Z. American Diabetes Association Scientific Sessions, 19985. IDDM: Treatment and Prevention. Diabetes Care 1996;19 Suppl 1; 96-98.
33. Sutherlan DER. Clinical Reiew 25. Current Status of Pancreas Transplantation. JCE&M 1991; 73:461-3.



Estado actual del diagnóstico de la celiaquia

M. Calauig Sánchez

Sociedad de Gastroenterología y Nutrición A.E.P. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario. Valencia.

Definimos la enfermedad celiaca como una intolerancia permanente a la fracción proteica del gluten, la gliadina, así como a otras proteínas análogas que se encuentran en el centeno, cebada y avena.

Conocida desde la más remota antigüedad en una descripción realizada por Areteo de Capadocia, es Samuel Gee en 1888 quien describe con minuciosidad el cuadro clínico, y a mediados de este siglo, en plena guerra mundial e inmediatamente tras ella, el médico holandés Dr. Dicke quien relaciona el consumo de trigo con la aparición de la enfermedad.

En 1969, la ESPGAN[1] define los criterios por los que debe regirse el diagnóstico de la enfermedad y que son revisados en 1989[2].

No se conoce bien la patogenia de la enfermedad, pero se sabe que existe una asociación entre el sistema mayor de histocompatibilidad localizado en el cromosoma 6 y la enfermedad, ya que, en un porcentaje superior al 90%, los pacientes celiacos son DQ2 y comparten el dímero DQal 0501 y DQB1 0201.

Por otra parte, es clara la implicación de la gliadina en el desarrollo de la enfermedad, pero la gran variabilidad clínica que ésta presenta hace sospechar la existencia de otros factores, medioambientales o de otra índole.

Esta variabilidad en la presentación ha hecho que, en el momento actual, la enfermedad pueda clasificarse en formas *sintomáticas típicas* del niño o del adulto, o atípicas, o formas asintomáticas como son la enfermedad celiaca *silente, latente y potencial*[3].

El reto que supone esclarecer la causa o causas de la enfermedad ha impulsado e impulsa a numerosos investigadores tanto a esclarecer las alteraciones clínicas y/o biológicas que se presentan en la misma como en la búsqueda de aquellos marcadores que puedan identificar a los pacientes celiacos.

Se sabe que hay una respuesta biológica a la agresión del gluten y que se manifiesta en la presencia de anticuerpos en el suero de estos pacientes y que hasta el momento se han identificado y denominado como: anticuerpos antigliadina, antirreticulina, antiendomisio y antiyeyunales (según el orden cronológico de su descubrimiento) y se sabe también la frecuencia con que ellos presentan unos determinados antígenos de histocompatibilidad (DQ).

Los marcadores serológicos a nuestro alcance han hecho más fácil la identificación de los pacientes aunque, lamentablemente, no alcanzan la rentabilidad diagnóstica suficiente como para excluir la biopsia como herramienta diagnóstica definitiva.

En el III Congreso de la Sociedad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, celebrado precisamente en mayo de 1996, en Salamanca, se presentó, en una mesa redonda, un protocolo de utilización de marcadores de enfermedad celiaca, que se materializó en un estudio multicéntrico colaborativo de 25 unidades de gastroenterología pediátrica, correspondiente a un número similar de hospitales españoles.

Los resultados de este protocolo serán publicados en breve en Anales Españoles de Pediatría, en el número correspondiente al V Congreso de dicha Sociedad.

Estos marcadores serológicos han sido y son los mejores instrumentos para la identificación de todas las formas de presentación que tiene la enfermedad celiaca. Son dirigidos contra diferentes substratos antigénicos y detectados por diferentes técnicas (tabla I).

Los *anticuerpos* antigliadina[4-6] fueron los primeros marcadores utilizados ya en la década de los años 60.

Son fundamentalmente de clase IgA e IgG. Los de clase IgA son de alta sensibilidad, pero de una especificidad variable, que puede ser incluso superior. Dado que es una técnica más accesible

TABLA I

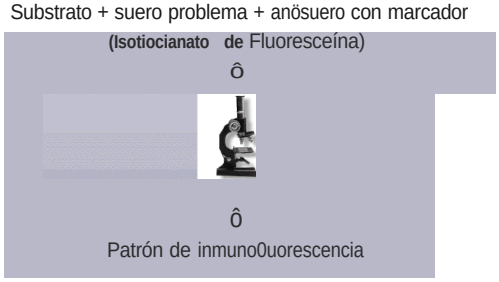
Autoantígeno de los broblastos del pulmón fetal humano	
Marcador serológico	Técnica de detección
Ac Antigliadina clase IgA e IgG	ELISA
Ac Antirreticulina clase IgA e IgG	I.F.I
Ac Antiendomisio clase IgA preferentemente (substratos: esófago de mono y cordón umbilical humano)	I.F.I
Anticuerpos antiyeyunales	I.F.I
Ac. Transglutaminasa tisular	ELISA

al laboratorio y de menor coste económico, suelen utilizarse como el primer escalón de selección de pacientes.

Los anticuerpos *antirreticulina* (ARA) son cronológicamente los segundos marcadores serológicos descritos y tanto ellos como los antiendomisio y antiyeyunales se dirigen contra diferentes substratos tisulares.

Todos ellos se detectan mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. que esquemáticamente se representa en la Fig. 1:

Figura 1



Los *anticuerpos antirreticulina* (ARA) poseen, en general, una sensibilidad y especificidad algo más baja que el resto de los marcadores, aunque en la literatura encontramos excepciones. Polo[7], en su tesis doctoral, obtiene una sensibilidad para los ARA clase IgA del 94% y una especificidad del 100%, siendo la misma especificidad para los de clase IgG, pero con una sensibilidad mucho más baja.

La rentabilidad diagnóstica para los de clase IgA fue del 97%. Estos resultados son similares a los obtenidos por por M. Mäkki[8]. Para su detección se utilizan substratos de hígado y riñón de rata.

Los *anticuerpos antiendomisio* (AEM o EmA) son descritos por primera vez por Chorlzesky en 1993.

Son fundamentalmente de clase IgA y van dirigidos contra la sustancia intermiofibrilar del músculo liso (endomisio). Se utiliza como substrato esófago de mono, aunque cada día son más las publicaciones que describen la utilización del cordón umbilical humano como substrato. Aunque la experiencia es aún corta, parece que la sensibilidad y especificidad están por encima del 97%[9].

Cuando nuestro grupo empezó a utilizarlos por primera vez en España, en 1986, obtuvimos sensibilidades y especificidades del 100%. Posteriormente, al ampliar las poblaciones de estudio, estas cifras fueron del 100% y 98%, respectivamente[10,11].

En la actualidad son muchas las unidades de gastroenterología que los utilizan corno marcador confirmatorio de indicación de biopsia intestinal.

Los *anticuerpos antiyeyunales* (AYA)[12] se detectan en secciones de yeyuno humano. Tienen una rentabilidad diagnóstica muy similar a los antiendomisio, pero no son de uso habitual en el laboratorio.

Una nueva línea de investigación la constituye la identificación por Dietrich y cols.[13] del antígeno contra el que van dirigidos los anticuerpos antiendomisio, al que denominan transglutaminasa tisular, y, por tanto, sus *anticuerpos* tendrían la denominación de *anti-trasglutaminasa tisular*. Por el momento constituyen un linea de investigación aún no avanzada en el momento de redactar este resumen.

Mäkki[14] describe recientemente un autoantígeno de los fibroblastos del pulmón fetal humano, y que también se detecta por medio de IFI. Su efi-

cacia diagnóstica parece similar a los EmA, pero por el momento no existe una técnica de ELISA que permita su utilización en amplios grupos de población.

Como marcadores no serológicos disponemos de los ya comentados del sistema HLA (DQ) y queda por aclarar el papel de los linfocitos intraepiteliales (LIE) portadores de marcadores (en la denominada enfermedad celiaca potencial).

La disponibilidad de estos marcadores, cada día más al alcance de los laboratorios, nos hace plantearnos varias cuestiones.

¿A quién investigar? ¿Cuándo? ¿Qué marcador utilizar?

A la primera de las preguntas, la respuesta es investigara aquellos grupos de riesgo constituidos por los pacientes que acuden a una consulta de gastroenterología y nutrición con una *patología digestiva y/o nutricional*. También a una población con *alta prevalencia* de la enfermedad celiaca como son los enfermos con diabetes mellitus insulinodependiente; S. de Down; dermatitis herpetiforme, talla corta y familiares de primer grado de enfermos celiacos. También son de utilidad en una miscelánea de patologías de *baja prevalencia* y no se aconsejan para el screening de población general, ya que su valor predictivo disminuye significativamente para el diagnóstico de la enfermedad.

No hay, por el momento, disponibilidad de marcadores de enfermedad celiaca latente, de forma generalizada y rutinaria.

La segunda cuestión se contesta con la realización de los marcadores en el momento de la sospecha disgnóstica o en el caso de los familiares, al tiempo del diagnóstico del paciente celiaco.

No obstante, los familiares de celiacos en primer grado con marcadores serológicos negativos son tributarios de una nueva investigación ante cualquier manifestación clínica o biológica que induzca sospecha de enfermedad celiaca. La vigilancia debe estrecharse en aquellos que presenten identidad genética HLDr, DQ con el caso

En cuanto a la tercera pregunta puede responderse mediante la utilización en un primer escalón de los anticuerpos antigliadina, siendo los anticuerpos antiendomisio conormatorios, en caso de elevación de los primeros.

No olvidemos de todos modos, que una determinación aislada inicial negativa de marcadores serológicos no excluye definitivamente la posibilidad de la enfermedad y que el arte y la sagacidad del clínico. así como las manifestaciones clínicas, prevalecen sobre las técnicas.

BIBLIOGRAFíA

1. Meeuvise GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Pediatr Scand 1970;59:461.
2. Walker Smith JA, Guandalíní S, Schmitz J, y cols.Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child 1990;65:909-11.
3. Fergusson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent,latent, potential. Gut 1993;34:150-1.
4. Ribes Koníncks C, Giliams P, Polanco Y, Peña AS. IgA antigliadin antibodies in celiac and inflamatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984;3:676-82.
5. Ribes Koninckx C, Pereda RA, Ferrer J, Peña AS. The value of measurement of IgA antigliadin antibodies in a paediatric unit in Spain. A proscpective study. J Clin Nutr Gastroenterol 1986;2:215.
6. Arranz E, Blanco E, Alonso M, et al. IgA antigliadin antibodies arte most especific in children with coeliac disease. J Clin Nutr Gastroenterol 1986;1:291-5.
7 Polo P. Estudio de la reactividad IgA e IgG antirreticulina en la enfermedad celiaca y su relación con otros marcadores serológicos de la enfermedad (anticuerpos antigliadina y antiendomisio). Universidad de Valencia: Facultad de Medicina; 1990.
8. Mäki M, Hállstrom o, Vesikari T, Visakorpi JK: Evolution of serum IgA class reticulin antibody test for detection of childhood celiac disease. J Pediatr 1984;105:901-5.
9. Kaija-Leena Kolho. Erkki Savilathi. IgA Endomysium Antibodies on Humal Umbilical Cord: An exccelant diagnostic tool for celiac disease in childhood. Paediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24:563-7.

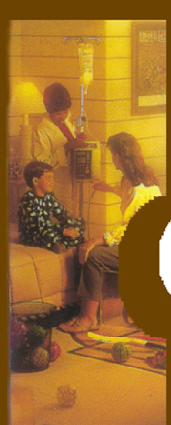
10. Calabuig M. Aplicación de los anticuerpos antiendomisio para el diagnóstico y seguimiento de la enteropatía sensibles al gluten. Tesis de Licenciatura: Universidad de Valencia. Facultad de Medicina, 1987.

11. Calabuig M, Torregrosa R, Polo P, et al. Serological markers and celiac disease: A new diagnostic approach? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990:10:435-42.

12. Kárpáti S, Bürgin-Wolff L, Krieg T, Meurer M, Stolz W, Braun-Falco 0. Binding to human jejunun serum IgA antibody from children with celiac disease. Lancet 1990;336:1335-8.

13. Sollid L M, Molberg O, McAdam S. Autoantibodies incoeliac disease:Tissue transglutaminase-guilt by association? Gut 1997;41:851-2.

14 Mäkki M, Martinnen A.Purification of fibroblast-derived celiac disease autoantigen molecules. Pediat Res 1993;34(4):420-3.



Avances

Clausura

Desarrollo de nuevas vacunas sintéticas

M.E. Patarroyo

Hospital San Juan de Dios. Instituto de Inmunología. Universidad Nacional de Colombia

La vacuna colombiana contra la malaria, SPf66, es una vacuna sintética basada en subunidades. El enfoque usado para su desarrollo fue la caracterización una de las diferentes proteinas de superficie, específicas de cada estadio. De hecho, dos de las tres derivadas del merozoito están involucradas en el proceso de unión de *plasmodium* al eritrocito humano.

SPff66 es la primera vacuna hecha químicamente, la primera contra la malaria y la única antiparasitaria y extensamente evaluada en más de 45.000 humanos en Latinoamérica y África, mediante estudios aleatorizados en doble ciego controlados con placebo. Se ha demostrado que es segura, inmunogénica y en todos, excepto un estudio ha demostrado ser protectora contra el *P. falciparum*, una de las especies que produce la forma más maligna de malaria o paludismo.

Es muy claro en el metanálisis realizado por P. Graves y publicado por el grupo Cochrane sobre todos los estudios de campo realizado hasta el presente, que los individuos que recibieron la vacuna SPf66 experimentaron una reducción significativa en malaria clínica en un período de seguimiento posterior a la vacunación. El estimado combinado de eficacia de la vacuna en reducir el primer episodio clínico fue de 23% (95% IC de 12% a 32%) y 38 % para el número total de episodios clínicos (95% IC 29% a 47%). Estos resultados no son por azar, ya que la homogeneidad es estadísticamente significativa y algunas variables como la producción y/o formulación entre el producto colombiano y el americano, la búsqueda activa intensa de casos o defectos en la ejecución de campo podrán subestimar la eficacia real de la vacuna en algunos de los estudios.

En Tanzania, después de tres dosis, la vacuna fue altamente inmunogénica y todos los vacunados tenían anticuerpos anti SPf66 de 8.3 (media geométrica) en el grupo vacunado y de 0.7 en el grupo placebo, demostrándose una eficacia similar a la encontrada en Latinoamérica, 31% (95% CIO-52: p=O46). Es posible que la vacuna sea capaz de reducir la mortalidad en una proporción superior al 31% de los episodios clínicos detectados, ya que estos episodios pueden haber incluido la mayoría de potenciales casos severos.

Se tiene un conocimiento básico de la inmunidad natural y los posibles mecanismos de interacción con SPf66, pero aún no hay criterios de laboratorio relacionados con la inmunidad protectora. En nuestros estudios en Latinoamérica se encontró que existían grupos cuya respuesta de anticuerpos era alta, mediana o baja después de su inmunización con SPf66. La población de HLA DR4 dentro del grupo de bajo respondedores fue significativamente más alta cuando se comparó con el grupo control y los altos respondedores al igual que el receptor de los linfocitos T, el TCR V33.

La biotecnología nos ha dado múltiples elementos para ser aplicados en el desarrollo de vacunas, entre otros el uso de nuevas tecnologías como la caracterización por biología molecular de nuevas proteínas involucradas en el proceso de invasión o la introducción de otros novedosos sistemas potenciales de prepara vacunas, incluidas las vacunas-DNA. Sin embargo, ante la existencia de 300-500 millones de casos clínicos y una mortalidad de 3 millones en su mayoría niños, una medida crítica de control de la malaria es el desarrollo de una vacuna universal y barata, para lo cual la síntesis química podría ser la única metodología que cumpliría con estos requisitos.

Es claro que existen múltiples variables relacionadas con el vector, el parásito o la genética de los vacunados y su comportamiento social que obligan a que el enfoque en el diseño de vacunas sea multifactorial. El solo hecho de existir áreas de baja y alta enemicidad crea condiciones especiales tanto en el patrón clínico de la enfermedad (edad dependiente) como en el tipo de inmunidad natural especialmente en las áreas de la transmisión.

Dentro de estas condiciones, la aproximación tradicional a través de la caracterización de los epítopes inmunodominantes expresados en los eritrocitos parasitados, puede no ser el mejor camino para seleccionar las moléculas candidatas. Los adultos en las áreas de alta endemicidad crean anticuerpos contra estas moléculas inmunodominantes que actuarían como distractores o cortinas de humo de la respuesta inmune o incluso algunas estructuras repetitivas y antígenos T independientes podrían ocultar los antígenos críticos mediante la supresión epitópica, reflejo éste de las estrategias del parásito para evadir la respuesta inmune del huésped, como uno de sus más importantes métodos de supervivencia.

De acuerdo a lo anterior será apropiado identificar las proteínas candidatas basadas en su función biológica más que su inmunogenicidad natural y tener la seguridad que los epítopes escogidos tengan una buena distribución dentro de la población parasitaria.

Para ello, péptidos de veinte aminoácidos de longitud, no traslapados, fueron sintetizados cubriendo la longitud total de las proteínas de las etapas preeritrocíticas y eritrociticas tales como: MSP-1, EBA-175, MSP-2, GBP-130, RESA, SERA, HRPs, AMA-I, PfEMP-1 o ABRA. Procedimos a identificar, mediante un método desarrollado por nuestro grupo, las secuencias de péptidos conservados y los residuos de aminoácidos críticos responsables para la interacción célula-parásito para la invasión y las proteínas expresadas en la superficie del eritrocito infectado. las cuales determinan la adhesión a las células endoteliales y la formación de rosetas, además de su unión específica a los glóbulos rojos.

Algunos de los péptidos identificados demostraron in vitro buena actividad de inhibición de invasión a nuevos eritrocitos, pero no eran inmunogénícos debido posiblemente a su homología con algunas proteínas del sistema inmune. Cabe señalar que se realizaron cambios de algunos residuos críticos, convirtiéndolos en inmunogénicos con reactividad cruzada con el péptido original y la proteína nativa. Estos análogos fueron, además, capaces en su mayoría de proteger ante reto experimental en monos Aotus.

No sólo los cambios estructurales del epítope son suficientes para desencadenar una buena respuesta inmune protectora. El proceso inflamatorio de activación celular es crucial, siendo modulado a su vez por otros componentes celulares como los lípidos o carbohidratos. Diferentes estrategias existen para desarrollar adyuvantes tales como liposomas, complejos multiméricos inmunoestimulantes (ISCOMS) como el QS21 o las emulsiones de escualeno que faciliten este proceso. SPf66 se formuló originalmente en hidróxido de aluminio y en el momento se está analizando en animales y humanos con adyuvantes como el QS21.

Mientras que SPf66 se ha convertido en la primera vacuna sintética capaz de ir desde el diseño molecular hasta estudios de fase III con cualidades ínmunogénicas, de seguridad y de protección; desde recién nacidos hasta ancianos y de regiones de baja hasta alta endemicidad, hoy en día, nuestra prioridad es la de utilizar toda la experiencia y el conocimiento global adquirido con ella para desarrollar una segunda generación de la vacuna de malaria que se convierta en una gran herramienta dentro del programa de control de la malaria antes del próximo milenio.

Estado actual del diagnóstico de la celiaquia

M. Calauig Sánchez

Sociedad de Gastroenterología y Nutrición A.E.P. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario. Valencia.

Definimos la enfermedad celiaca como una intolerancia permanente a la fracción proteica del gluten, la gliadina, así como a otras proteínas análogas que se encuentran en el centeno, cebada y avena.

Conocida desde la más remota antigüedad en una descripción realizada por Areteo de Capadocia, es Samuel Gee en 1888 quien describe con minuciosidad el cuadro clínico, y a mediados de este siglo, en plena guerra mundial e inmediatamente tras ella, el médico holandés Dr. Dicke quien relaciona el consumo de trigo con la aparición de la enfermedad.

En 1969, la ESPGAN[1] define los criterios por los que debe regirse el diagnóstico de la enfermedad y que son revisados en 1989[2].

No se conoce bien la patogenia de la enfermedad, pero se sabe que existe una asociación entre el sistema mayor de histocompatibilidad localizado en el cromosoma 6 y la enfermedad, ya que, en un porcentaje superior al 90%, los pacientes celiacos son DQ2 y comparten el dímero DQal 0501 y DQB1 0201.

Por otra parte, es clara la implicación de la gliadina en el desarrollo de la enfermedad, pero la gran variabilidad clínica que ésta presenta hace sospechar la existencia de otros factores, medioambientales o de otra índole.

Esta variabilidad en la presentación ha hecho que, en el momento actual, la enfermedad pueda clasificarse en formas *sintomáticas típicas* del niño o del adulto, o atípicas, o formas asintomáticas como son la enfermedad celiaca *silente, latente y potencial*[3].

El reto que supone esclarecer la causa o causas de la enfermedad ha impulsado e impulsa a numerosos investigadores tanto a esclarecer las alteraciones clínicas y/o biológicas que se presentan en la misma como en la búsqueda de aquellos marcadores que puedan identificar a los pacientes celiacos.

Se sabe que hay una respuesta biológica a la agresión del gluten y que se manifiesta en la presencia de anticuerpos en el suero de estos pacientes y que hasta el momento se han identificado y denominado como: anticuerpos antigliadina, antirreticulina, antiendomisio y antiyeyunales (según el orden cronológico de su descubrimiento) y se sabe también la frecuencia con que ellos presentan unos determinados antígenos de histocompatibilidad (DQ).

Los marcadores serológicos a nuestro alcance han hecho más fácil la identificación de los pacientes aunque, lamentablemente, no alcanzan la rentabilidad diagnóstica suficiente como para excluir la biopsia como herramienta diagnóstica definitiva.

En el III Congreso de la Sociedad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, celebrado precisamente en mayo de 1996, en Salamanca, se presentó, en una mesa redonda, un protocolo de utilización de marcadores de enfermedad celiaca, que se materializó en un estudio multicéntrico colaborativo de 25 unidades de gastroenterología pediátrica, correspondiente a un número similar de hospitales españoles.

Los resultados de este protocolo serán publicados en breve en Anales Españoles de Pediatría, en el número correspondiente al V Congreso de dicha Sociedad.

Estos marcadores serológicos han sido y son los mejores instrumentos para la identificación de todas las formas de presentación que tiene la enfermedad celiaca. Son dirigidos contra diferentes substratos antigénicos y detectados por diferentes técnicas (tabla I).

Los *anticuerpos* antigliadina[4-6] fueron los primeros marcadores utilizados ya en la década de los años 60.

Son fundamentalmente de clase IgA e IgG. Los de clase IgA son de alta sensibilidad, pero de una especificidad variable, que puede ser incluso superior. Dado que es una técnica más accesible

TABLA I

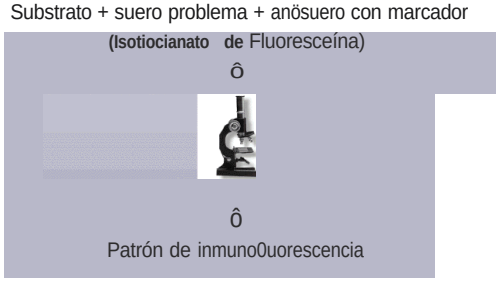
Autoantígeno de los broblastos del pulmón fetal humano	
Marcador serológico	Técnica de detección
Ac Antigliadina clase IgA e IgG	ELISA
Ac Antirreticulina clase IgA e IgG	I.F.I
Ac Antiendomisio clase IgA preferentemente (substratos: esófago de mono y cordón umbilical humano)	I.F.I
Anticuerpos antiyeyunales	I.F.I
Ac. Transglutaminasa tisular	ELISA

al laboratorio y de menor coste económico, suelen utilizarse como el primer escalón de selección de pacientes.

Los anticuerpos *antirreticulina* (ARA) son cronológicamente los segundos marcadores serológicos descritos y tanto ellos como los antiendomisio y antiyeyunales se dirigen contra diferentes substratos tisulares.

Todos ellos se detectan mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. que esquemáticamente se representa en la Fig. 1:

Figura 1



Los *anticuerpos antirreticulina* (ARA) poseen, en general, una sensibilidad y especificidad algo más baja que el resto de los marcadores, aunque en la literatura encontramos excepciones. Polo[7], en su tesis doctoral, obtiene una sensibilidad para los ARA clase IgA del 94% y una especificidad del 100%, siendo la misma especificidad para los de clase IgG, pero con una sensibilidad mucho más baja.

La rentabilidad diagnóstica para los de clase IgA fue del 97%. Estos resultados son similares a los obtenidos por por M. Mäkki[8]. Para su detección se utilizan substratos de hígado y riñón de rata.

Los *anticuerpos antiendomisio* (AEM o EmA) son descritos por primera vez por Chorlzesky en 1993.

Son fundamentalmente de clase IgA y van dirigidos contra la sustancia intermiofibrilar del músculo liso (endomisio). Se utiliza como substrato esófago de mono, aunque cada día son más las publicaciones que describen la utilización del cordón umbilical humano como substrato. Aunque la experiencia es aún corta, parece que la sensibilidad y especificidad están por encima del 97%[9].

Cuando nuestro grupo empezó a utilizarlos por primera vez en España, en 1986, obtuvimos sensibilidades y especificidades del 100%. Posteriormente, al ampliar las poblaciones de estudio, estas cifras fueron del 100% y 98%, respectivamente[10,11].

En la actualidad son muchas las unidades de gastroenterología que los utilizan corno marcador confirmatorio de indicación de biopsia intestinal.

Los *anticuerpos antiyeyunales* (AYA)[12] se detectan en secciones de yeyuno humano. Tienen una rentabilidad diagnóstica muy similar a los antiendomisio, pero no son de uso habitual en el laboratorio.

Una nueva línea de investigación la constituye la identificación por Dietrich y cols.[13] del antígeno contra el que van dirigidos los anticuerpos antiendomisio, al que denominan transglutaminasa tisular, y, por tanto, sus *anticuerpos* tendrían la denominación de *anti-trasglutaminasa tisular*. Por el momento constituyen un linea de investigación aún no avanzada en el momento de redactar este resumen.

Mäkki[14] describe recientemente un autoantígeno de los fibroblastos del pulmón fetal humano, y que también se detecta por medio de IFI. Su efi-

cacia diagnóstica parece similar a los EmA, pero por el momento no existe una técnica de ELISA que permita su utilización en amplios grupos de población.

Como marcadores no serológicos disponemos de los ya comentados del sistema HLA (DQ) y queda por aclarar el papel de los linfocitos intraepiteliales (LIE) portadores de marcadores (en la denominada enfermedad celiaca potencial).

La disponibilidad de estos marcadores, cada día más al alcance de los laboratorios, nos hace plantearnos varias cuestiones.

¿A quién investigar? ¿Cuándo? ¿Qué marcador utilizar?

A la primera de las preguntas, la respuesta es investigara aquellos grupos de riesgo constituidos por los pacientes que acuden a una consulta de gastroenterología y nutrición con una *patología digestiva y/o nutricional*. También a una población con *alta prevalencia* de la enfermedad celiaca como son los enfermos con diabetes mellitus insulinodependiente; S. de Down; dermatitis herpetiforme, talla corta y familiares de primer grado de enfermos celiacos. También son de utilidad en una miscelánea de patologías de *baja prevalencia* y no se aconsejan para el screening de población general, ya que su valor predictivo disminuye significativamente para el diagnóstico de la enfermedad.

No hay, por el momento, disponibilidad de marcadores de enfermedad celiaca latente, de forma generalizada y rutinaria.

La segunda cuestión se contesta con la realización de los marcadores en el momento de la sospecha disgnóstica o en el caso de los familiares, al tiempo del diagnóstico del paciente celiaco.

No obstante, los familiares de celiacos en primer grado con marcadores serológicos negativos son tributarios de una nueva investigación ante cualquier manifestación clínica o biológica que induzca sospecha de enfermedad celiaca. La vigilancia debe estrecharse en aquellos que presenten identidad genética HLDr, DQ con el caso

En cuanto a la tercera pregunta puede responderse mediante la utilización en un primer escalón de los anticuerpos antigliadina, siendo los anticuerpos antiendomisio conormatorios, en caso de elevación de los primeros.

No olvidemos de todos modos, que una determinación aislada inicial negativa de marcadores serológicos no excluye definitivamente la posibilidad de la enfermedad y que el arte y la sagacidad del clínico. así como las manifestaciones clínicas, prevalecen sobre las técnicas.

BIBLIOGRAFíA

1. Meeuvise GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Pediatr Scand 1970;59:461.
2. Walker Smith JA, Guandalíní S, Schmitz J, y cols.Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child 1990;65:909-11.
3. Fergusson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent,latent, potential. Gut 1993;34:150-1.
4. Ribes Koníncks C, Giliams P, Polanco Y, Peña AS. IgA antigliadin antibodies in celiac and inflamatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984;3:676-82.
5. Ribes Koninckx C, Pereda RA, Ferrer J, Peña AS. The value of measurement of IgA antigliadin antibodies in a paediatric unit in Spain. A proscpective study. J Clin Nutr Gastroenterol 1986;2:215.
6. Arranz E, Blanco E, Alonso M, et al. IgA antigliadin antibodies arte most especific in children with coeliac disease. J Clin Nutr Gastroenterol 1986;1:291-5.
7 Polo P. Estudio de la reactividad IgA e IgG antirreticulina en la enfermedad celiaca y su relación con otros marcadores serológicos de la enfermedad (anticuerpos antigliadina y antiendomisio). Universidad de Valencia: Facultad de Medicina; 1990.
8. Mäki M, Hállstrom o, Vesikari T, Visakorpi JK: Evolution of serum IgA class reticulin antibody test for detection of childhood celiac disease. J Pediatr 1984;105:901-5.
9. Kaija-Leena Kolho. Erkki Savilathi. IgA Endomysium Antibodies on Humal Umbilical Cord: An exccelant diagnostic tool for celiac disease in childhood. Paediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24:563-7.

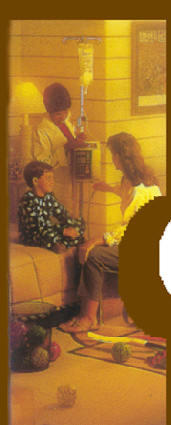
10. Calabuig M. Aplicación de los anticuerpos antiendomisio para el diagnóstico y seguimiento de la enteropatía sensibles al gluten. Tesis de Licenciatura: Universidad de Valencia. Facultad de Medicina, 1987.

11. Calabuig M, Torregrosa R, Polo P, et al. Serological markers and celiac disease: A new diagnostic approach? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990:10:435-42.

12. Kárpáti S, Bürgin-Wolff L, Krieg T, Meurer M, Stolz W, Braun-Falco 0. Binding to human jejunun serum IgA antibody from children with celiac disease. Lancet 1990;336:1335-8.

13. Sollid L M, Molberg O, McAdam S. Autoantibodies incoeliac disease:Tissue transglutaminase-guilt by association? Gut 1997;41:851-2.

14 Mäkki M, Martinnen A.Purification of fibroblast-derived celiac disease autoantigen molecules. Pediat Res 1993;34(4):420-3.



Avances

Clausura

Desarrollo de nuevas vacunas sintéticas

M.E. Patarroyo

Hospital San Juan de Dios. Instituto de Inmunología. Universidad Nacional de Colombia

La vacuna colombiana contra la malaria, SPf66, es una vacuna sintética basada en subunidades. El enfoque usado para su desarrollo fue la caracterización una de las diferentes proteinas de superficie, específicas de cada estadio. De hecho, dos de las tres derivadas del merozoito están involucradas en el proceso de unión de *plasmodium* al eritrocito humano.

SPff66 es la primera vacuna hecha químicamente, la primera contra la malaria y la única antiparasitaria y extensamente evaluada en más de 45.000 humanos en Latinoamérica y África, mediante estudios aleatorizados en doble ciego controlados con placebo. Se ha demostrado que es segura, inmunogénica y en todos, excepto un estudio ha demostrado ser protectora contra el *P. falciparum*, una de las especies que produce la forma más maligna de malaria o paludismo.

Es muy claro en el metanálisis realizado por P. Graves y publicado por el grupo Cochrane sobre todos los estudios de campo realizado hasta el presente, que los individuos que recibieron la vacuna SPf66 experimentaron una reducción significativa en malaria clínica en un período de seguimiento posterior a la vacunación. El estimado combinado de eficacia de la vacuna en reducir el primer episodio clínico fue de 23% (95% IC de 12% a 32%) y 38 % para el número total de episodios clínicos (95% IC 29% a 47%). Estos resultados no son por azar, ya que la homogeneidad es estadísticamente significativa y algunas variables como la producción y/o formulación entre el producto colombiano y el americano, la búsqueda activa intensa de casos o defectos en la ejecución de campo podrán subestimar la eficacia real de la vacuna en algunos de los estudios.

En Tanzania, después de tres dosis, la vacuna fue altamente inmunogénica y todos los vacunados tenían anticuerpos anti SPf66 de 8.3 (media geométrica) en el grupo vacunado y de 0.7 en el grupo placebo, demostrándose una eficacia similar a la encontrada en Latinoamérica, 31% (95% CIO-52: p=O46). Es posible que la vacuna sea capaz de reducir la mortalidad en una proporción superior al 31% de los episodios clínicos detectados, ya que estos episodios pueden haber incluido la mayoría de potenciales casos severos.

Se tiene un conocimiento básico de la inmunidad natural y los posibles mecanismos de interacción con SPf66, pero aún no hay criterios de laboratorio relacionados con la inmunidad protectora. En nuestros estudios en Latinoamérica se encontró que existían grupos cuya respuesta de anticuerpos era alta, mediana o baja después de su inmunización con SPf66. La población de HLA DR4 dentro del grupo de bajo respondedores fue significativamente más alta cuando se comparó con el grupo control y los altos respondedores al igual que el receptor de los linfocitos T, el TCR V33.

La biotecnología nos ha dado múltiples elementos para ser aplicados en el desarrollo de vacunas, entre otros el uso de nuevas tecnologías como la caracterización por biología molecular de nuevas proteínas involucradas en el proceso de invasión o la introducción de otros novedosos sistemas potenciales de prepara vacunas, incluidas las vacunas-DNA. Sin embargo, ante la existencia de 300-500 millones de casos clínicos y una mortalidad de 3 millones en su mayoría niños, una medida crítica de control de la malaria es el desarrollo de una vacuna universal y barata, para lo cual la síntesis química podría ser la única metodología que cumpliría con estos requisitos.

Es claro que existen múltiples variables relacionadas con el vector, el parásito o la genética de los vacunados y su comportamiento social que obligan a que el enfoque en el diseño de vacunas sea multifactorial. El solo hecho de existir áreas de baja y alta enemicidad crea condiciones especiales tanto en el patrón clínico de la enfermedad (edad dependiente) como en el tipo de inmunidad natural especialmente en las áreas de la transmisión.

Dentro de estas condiciones, la aproximación tradicional a través de la caracterización de los epítopes inmunodominantes expresados en los eritrocitos parasitados, puede no ser el mejor camino para seleccionar las moléculas candidatas. Los adultos en las áreas de alta endemicidad crean anticuerpos contra estas moléculas inmunodominantes que actuarían como distractores o cortinas de humo de la respuesta inmune o incluso algunas estructuras repetitivas y antígenos T independientes podrían ocultar los antígenos críticos mediante la supresión epitópica, reflejo éste de las estrategias del parásito para evadir la respuesta inmune del huésped, como uno de sus más importantes métodos de supervivencia.

De acuerdo a lo anterior será apropiado identificar las proteínas candidatas basadas en su función biológica más que su inmunogenicidad natural y tener la seguridad que los epítopes escogidos tengan una buena distribución dentro de la población parasitaria.

Para ello, péptidos de veinte aminoácidos de longitud, no traslapados, fueron sintetizados cubriendo la longitud total de las proteínas de las etapas preeritrocíticas y eritrociticas tales como: MSP-1, EBA-175, MSP-2, GBP-130, RESA, SERA, HRPs, AMA-I, PfEMP-1 o ABRA. Procedimos a identificar, mediante un método desarrollado por nuestro grupo, las secuencias de péptidos conservados y los residuos de aminoácidos críticos responsables para la interacción célula-parásito para la invasión y las proteínas expresadas en la superficie del eritrocito infectado. las cuales determinan la adhesión a las células endoteliales y la formación de rosetas, además de su unión específica a los glóbulos rojos.

Algunos de los péptidos identificados demostraron in vitro buena actividad de inhibición de invasión a nuevos eritrocitos, pero no eran inmunogénícos debido posiblemente a su homología con algunas proteínas del sistema inmune. Cabe señalar que se realizaron cambios de algunos residuos críticos, convirtiéndolos en inmunogénicos con reactividad cruzada con el péptido original y la proteína nativa. Estos análogos fueron, además, capaces en su mayoría de proteger ante reto experimental en monos Aotus.

No sólo los cambios estructurales del epítope son suficientes para desencadenar una buena respuesta inmune protectora. El proceso inflamatorio de activación celular es crucial, siendo modulado a su vez por otros componentes celulares como los lípidos o carbohidratos. Diferentes estrategias existen para desarrollar adyuvantes tales como liposomas, complejos multiméricos inmunoestimulantes (ISCOMS) como el QS21 o las emulsiones de escualeno que faciliten este proceso. SPf66 se formuló originalmente en hidróxido de aluminio y en el momento se está analizando en animales y humanos con adyuvantes como el QS21.

Mientras que SPf66 se ha convertido en la primera vacuna sintética capaz de ir desde el diseño molecular hasta estudios de fase III con cualidades ínmunogénicas, de seguridad y de protección; desde recién nacidos hasta ancianos y de regiones de baja hasta alta endemicidad, hoy en día, nuestra prioridad es la de utilizar toda la experiencia y el conocimiento global adquirido con ella para desarrollar una segunda generación de la vacuna de malaria que se convierta en una gran herramienta dentro del programa de control de la malaria antes del próximo milenio.

Mecanismos de acción de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas

F Lorente*; I. Dávila**; E. Laffond**, E. Moreno**; A. Romo*

*Unidad de Inmunoalergia Infantil. Departamento de Pediatría (Prof. V. Salazar). "Unidad de Alergia e Inmunología Clìnica. Hospital Clínico y Unlversltario de Salamanca.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa, fundamentalmente, en tres aspectos: 1) Educación del paciente y eliminación del alergeno responsable, 2) Tratamiento farmacológico y 3) Inmunoterapia.

En casos de asma leve alérgico, por ejemplo, puede ser suficiente que el paciente conozca adecuadamente su problema y el modo de evitar él o los alergenos responsables. Esporádicamente precisarán utilizar broncodilatadores de acción rápida. Aquellos, con asma severa o crónica requerirán tratamiento farmacológico antiinflamatorio y broncodilatadores, de acción rápida o prolongada, previamente programados. En unos y otros casos, la inmunoterapia será eficaz, permitiendo la "desensibilización" del paciente al alergeno específico, una disminución en el número de crisis de asma y, por consiguiente, una menor necesidad de medicación antiinflamatoria y/o broncodilatadora.

Desde la primera descripción de Noon, hace más de 80 años[1], la inmunoterapia ha venido utilizándose en alergia con mayor o menor entusiasmo. Numerosos estudios, realizados a partir de los años 50, han demostrado claramente su eficacia en el tratamiento de algunas enfermedades alérgicas, como rinitis, asma o anafilaxia por veneno de himenópteros'. Sin embargo, y pese a que se han realizado múltiples aportaciones en los últimos años, algunas enormemente interesantes, y a que se han propuesto novedosos sistemas de tratamiento, el mecanismo de acción de la inmunoterapia no es bien conocido en la actualidad.

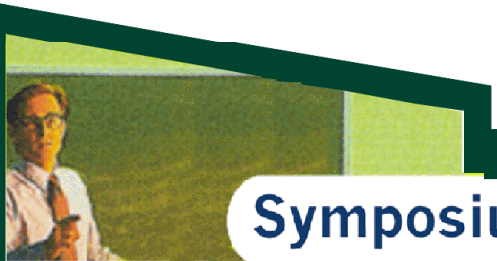
Posiblemente, se explica este desconocimiento por el carácter multifactorial de este tipo de enfermedades, y la disparidad de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos en ellas implicados. Es evidente que en las reacciones alérgicas, en general, y en el asma, en particular, existe un proceso inflamatorio que, por sí sólo, justificaría la utilización de fármacos con acción antiinflamatoria, pero igualmente es evidente que esa reacción inflamatoria es el resultado de la acción directa de ciertas moléculas y células previamente activadas sobre el tejido afectado. La inmunoterapia nos proporciona, en este sentido, una oportunidad única de estudiar las modificaciones que se producen en la respuesta alérgica, antes y después de su administración.

Describiremos a continuación, brevemente, los mecanismos esenciales de la reacción alérgica en el asma, para, seguidamente resaltar, a la luz de los conocimientos actuales, los principales efectos que la inmunoterapia ejerce sobre el organismo que la recibe, tratando de alcanzar una visión general sobre los mecanismos de acción de la inmunoterapia, conscientes de que aún en la actualidad estamos en el inicio de la comprensión de los fenómenos inmunológicos e inflamatorios que ocurren en la alergia en general y en el asma en particular.

MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

La respuesta alérgica se inicia y mantiene mediante una compleja red de interacciones de células inmunológicas e inflamatorias, con la participación de linfoquinas, en respuesta a la exposición de antígenos o alergenos.

Cuando un alergeno penetra en el organismo se produce una respuesta frente al mismo que, básicamente, sigue los mecanismos de cualquier respuesta inmune. En primer lugar hay un reconocimiento del antígeno por el sistema inmune. Así, el alergeno es captado por una célula presentadora de antígeno (APC), quien lo interioriza y procesa en pequeños fragmentos peptidicos para a continuación presentarlo, unido a moléculas de clase II del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC), a los linfocitos T. El reconocimiento de los



antígenos por parte de las células T es altamente específico y está mediado por el receptor del linfocito T (TCR). La interacción entre la célula presentadora de antígeno (APC) y el linfocito T afín produce una activación parcial de los linfocitos T que es completada con una segunda señal, aportada bien por moléculas expresadas en las células presentadoras y células T o bien por factores de crecimiento 0 por linfoquinas. La activación completa de la célula T conduce a la producción de linfoquinas, a la proliferación de la propia célula T y a la activación y proliferación de las células B, cuyo resultado final es la producción de anticuerpos específicos del antígeno.

En el caso de las reacciones alérgicas, el subtipo de célula T que se activa, tras la interacción con el alergeno. es el linfocito denominado Th2, que produce preferentemente las interleuquinas IL_4,IL-5,IL-6, IL-10 e IL-13. La IL-4 induce, con la colaboración de otras señales (moléculas CD40L expresadas en linfocitos Th2 y CD40 en linfocitos B), el cambio de isotipo de la célula B hacia la síntesis de IgE, así como una inhibición del subtipo Thl. Además, los linfocitos Th2, junto con IL-3 e IL-I0, estimulan a los mastocitos y basófilos; e igualmente estimulan a los macrófagos para producir IL-I. La IL-5 es un potente factor quimiotáctico y de activación de los eosinófilos.

Los basófilos, mastocitos y eosinófilos, productores de IL-4 e IL-13, al igual que los linfocitos Th2, activan a los linfocitos B, induciendo su diferenciación y la producción de IgE. Los basóolos activados expresan también la molécula CD40L[3].

Por su parte, la IgE sintetizada se une a los receptores de alta afinidad presentes en mastocítos y basófílos. Al contactar de nuevo el alergeno con el organismo, se produce la unión de aquél con la IgE fijada a los mastocitos y basófilos, la liberación de potentes mediadores preformados y la síntesis de novo de otros mediadores, cuyo resultado final son las manifestaciones clinicas inmediatas, características de los procesos alérgicos y el reclutamiento y activación de diversas células inflamatorias, entre otras los eosinófilos, al foco de la inflamación alérgica, originando así la denominada respuesta tardía, que en el caso del asma conlleva un gran componente inflamatorio.

En definitiva, los mastocítos, basóolos y eosinófilos se comportan, de una parte, como células efectoras, induciendo una respuesta inflamatoria en el asma, y, de otra, como células inmunorreguladoras, activando a los linfocitos Th2 y a los propios linfocitos B, induciendo la producción de IgE.

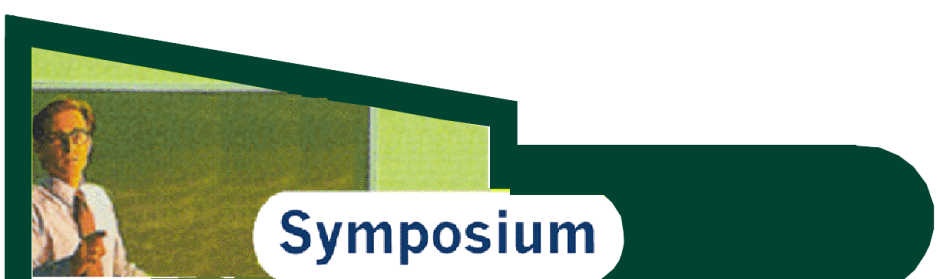
A la vista de lo anteriormente expuesto, se comprende, pues, la dificultad del hallazgo de un tratamiento único que controle todos y cada uno de los diversos aspectos que intervienen en la respuesta alérgica. La inmunoterapia podría ejercer su acción actuando o modificando uno o varios de los pasos anteriormente descritos, modulando la respuesta IgE frente al alergeno, pero también se ha comprobado que modifica el comportamiento de algunas células inflamatorias. Analicemos. pues, los posibles lugares de acción de este tratamiento.

MODIFICACIONES DE LA RESPUESTA HUMORAL CON LA INMUNOTERAPIA

Inmunoglobulina E.

La IgE es la inmunoglobulina esencial de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Resulta, por ello, lógico pensar que la inmunoterapia podría ejercer su efecto modulando los niveles de esta inmunoglobulina, y, de hecho, uno de los efectos más descritos en la bibliografía es su acción sobre los niveles de IgE. Clásicamente, se describe un incremento inicial de los valores de la IgE específica de alergeno. para producirse, posteriormente. una vez alcanzada dosis elevadas de ínmunoterapia, una disminución gradual de los mismos, hasta llegar a valores similares a los iniciales o incluso inferiores[4-6]. Es también muy característica, en el caso de los alergenos estacionales, la disminución e incluso desaparición del pico de anticuerpos IgE específicos que sigue a la estación polínica[7-8]. Sin embargo, no se ha podido demostrar ninguna correlación de estos cambios con la mejoría clínica inducida por el tratamientos.

Algunos estudios han descrito una disminución de la IgE en las secreciones nasales tras tratamiento con inmunoteraoia local[10].



Inmunoglobulina G .

Otro de los efectos clásicamente descritos es el incremento de la IgG específica de alergeno tras la administración de inmunoterapia, tanto en suero", como en el ámbito de secreciones nasales[12,13].

Cuando se analizan las subclases de la IgG implicadas, se observa un incremento de los valores de IgG1 e IgG[4,5,8,12,14], con escasa modificación de los valores de IgG_2 e IgG_3. Hay un incremento de los valores de IgG_1 durante la fase inicial de la inmunoterapia para, posteriormente, producirse un cambio gradual hacia un predominio de la IgG_4. Algunos autores'"' ha encontrado una correlación entre niveles elevados de IgG_1 y una reducción de los valores de IgE específica, sugiriendo que la IgG_1 podría producir una retroalimentación negativa sobre la síntesis de IgE. Otros autores, sin embargo, no han encontrado tal asociación".

Se ha defendido, clásicamente, que la inmunoterapia ejercería su efecto a través de la inducción de "anticuerpos bloqueantes", que impedirían la unión del alergeno con la IgE, especulándose con que tales anticuerpos podrían corresponder al subtipo IgG_4[18]. Sin embargo, parece que el nivel de IgG_4 específica inducido mediante inmunoterapia frente a un extracto alergénico, no aporta información relevante en un paciente determinado'".

Además, cuando se ha tratado de buscar una correlación entre las modificaciones de la IgG_4 y la mejoría clínica, en líneas generales, no se ha hallado tal correlación" [12,20,22] e incluso este hecho se ha relacionado con fracaso de la inmunoterapia[23]. Una gran fracción de los anticuerpos IgG_4 específicos de alergeno inducidos por la inmunoterapia tiene una especificidad de epitopo diferente de aquella de la IgE[24].

En el caso de la inmunoterapia con venenos de himenópteros, algunos estudios si han demostrado una asociación entre los niveles de IgG y la respuesta a la inmunoterapia'""", aunque otros autores han observado lo contrario[27,28], sugiriendo que la respuesta inmune protectora frente a las picaduras es muy compleja y no puede reflejarse simplemente midiendo los niveles de IgG especifica frente al veneno[29]. Algunos autores han observado que los sujetos con niveles bajos de IgG presentaban una mayor incidencia de reacciones durante el curso del tratamiento con inmunoterapia[30], así como que la administración de suero hiperinmune obtenido de apicultores aumenta la tolerancia a los extractos de abeja y a las provocaciones controladas con éstas[31,32]. Por otra parte, los apicultores que no sufren reacciones tras las picaduras de abeja presentan niveles elevados de IgG específica de veneno (especialmente IgG_4)[13].

En un grupo de pacientes sensibles a veneno de himenópteros inmunizados por nosotros" pudo comprobarse el comportamiento general referido sobre la IgG específica y las subclases IgG_1 e IgG_4, (elevación de IgG total, IgG_1 e IgG4), observando un patrón totalmente diferente, niveles muy elevados de IgG_1 específica antes de comenzar el tratamiento que rápidamente descendieron al iniciar la inmunoterapia, en un niño con muy mala respuesta al tratamiento. No hemos podido, sin embargo, constatar que este hecho tuviera valor predictivo de la tolerancia individual a la inmunoterapia.

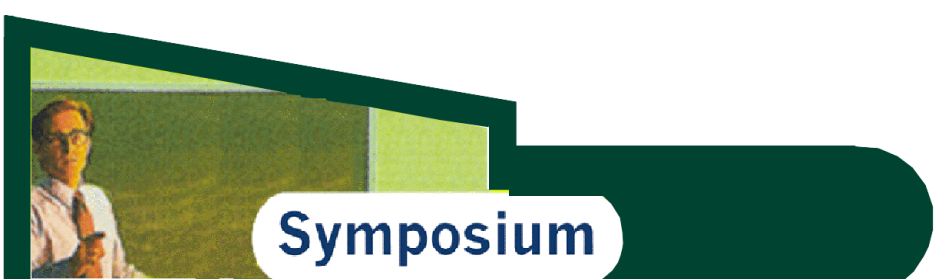
Es posible que los anticuerpos IgG desempeñen un papel más importante en la protección contra alergenos parenterales, como el veneno de himenópteros, que contra alergenos que penetran por vía inhalatoria. No obstante, en apoyo de la teoría de los anticuerpos bloqueantes, un estudio reciente'" ha demostrado que anticuerpos IgG de conejo dirigidos contra Lol p I o contra el péptido C-terminal de Lol p I son capaces de inhibir la liberación de histamina producida por Lol p I.

Inmunoglobulina A .

No se han observado modificaciones durante la inmunoterapia de la IgA sérica". Tampoco se ha observado un incremento en las IgA específica de alergeno en la saliva o en la secreción lagrimal tras inmunoterapia oral[36]. Sin embargo, si se ha descrito un incremento de la IgA en las secreciones nasales tras el tratamiento con inmunoterapia"~'", sin que se conozca el significado biológico de este hecho.

Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina D.

Algún estudio recoge un incremento de la IgM específica de alergeno tras el tratamiento con inmunoterapia con un extracto de polen de gramí-



neas[35], pero, en general, no existen datos concluyentes sobre el papel de la IgM y la IgD durante el tratamiento con inmunoterapia.

Anticuerpos anti-idiotipo.

Los anticuerpos anti-idiotipo son anticuerpos dirigidos contra el lugar de unión al antígeno del primer anticuerpo que se produjo en respuesta al estímulo antigénico. Se ha observado la aparición natural de anticuerpos anti-idiotipo en donantes no alérgicos, así como en sujetos con hipersensibilidad a ambrosía [37], polen de gramíneas [38-40] y ácaros [41]. En modelos animales, se ha demostrado que estos anticuerpos son capaces de inhibir la repuesta primaria de IgE[42] y recientemente se ha demostrado que la administración pasiva de anticuerpos anti-IgE es capaz de inhibir una respuesta secundaria de IgE[43], así como que los anticuerpos anti-idiotipo pueden inhibir in vitro la respuesta IgE humana específica de antígeno [44].

No se conoce con exactitud el mecanismo intimo por el que se producirían las modificaciones en los niveles de anticuerpos anti-idiotipo. No obstante, a la luz de hallazgos descritos, es posible que uno de los mecanismos efectores de la ínmunoterapia fuera la regulación de las redes de idiotipo-anti-idiotipo. En este sentido existen algunos estudios'"-"" que han demostrado que la inmunoterapia es capaz de restablecer los niveles de anticuerpos anti-idiotipo en los sujetos tratados. Por ejemplo, se ha demostrado que los apicultores no sensibilizados a veneno de abeja presentan niveles elevados de anticuerpos anti-idiotipo[45]. Además, un estudio reciente ha demostrado que la administración de suero de un apicultor con niveles elevados de anticuerpos anti-idiotipo indujo una mejor tolerancia al extracto hiposensibilizante así como una disminución de la sensibilidad de los mastocitos cutáneos y de los basófilos.

El tratamiento con extracto hiposensibilizante específico, a su vez, produjo un incremento de los niveles de anticuerpos antí-idíotipo asociado a una disminución de los niveles de IgE e IgG específicos[46]. Finalmente, se han descrito también diversos subtipos de autoanticuerpos anti-IgE durante el tratamiento con inmunoterapia con veneno de abeja, alguno de los cuales se asocia con una respuesta protectora y otros de fallo en el tratamiento[47].

Complejos antígeno-anticuerpo.

Los anticuerpos específicos pueden actuar como inductores de la formación de anticuerpos anti-idiotipos capaces, a su vez, de inhibir la síntesis de los anticuerpos poseedores del correspondiente idíotípo"". Además, pueden alterar la capacidad de procesamiento y presentación a las células T del alergeno que éstas reconocen. Ambas funciones son realizadas de modo mucho más eficiente si el anticuerpo se encuentra formando un inmunocomplejo Se han realizado diversos estudios, tanto en animales" como en humanos[50-51], en los que se han preparado inmunocomplejos de anticuerpos, en exceso, y administrados con la inmunoterapia. Los resultados más significativos obtenidos han sido lo siguientes:

1) Una drástica reducción de la reactividad específica de órgano.

2) Disminución progresiva de la hiperreactividad bronquia linespecífica.

3) Ausencia de efectos secundarios

4) Una rápida reducción de los niveles de IgE o IgG específicas de alergeno.

5) Una ausencia de incremento estacional de los niveles de IgE específica de alergeno.

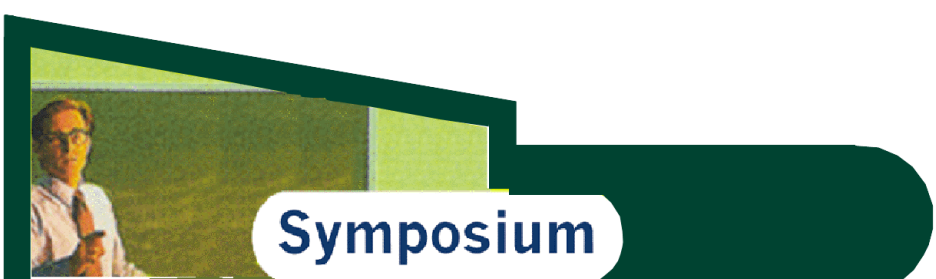
6) Una correlación clínica entre la reducción de los niveles de IgG y la mejoría clínica.

En definitiva, se trata de una nueva modalidad terapéutica cuyos resultados quedan pendientes de nuevos estudios, pero que parecen altamente prometedores.

MODIFICACIONES CELULARES A LO LARGO DE LA INMUNOTERAPIA

Modíficaciones en los linfocitos T.

Los efectos humorales inducidos por la administración de inmunoterapia no son capaces de justificar convincentemente los resultados clínicos por lo que resulta necesario investigar qué otros posibles mecanismos se encuentran implicados en los efectos beneficiosos que se observan clínicamente con la inmunoterapia.



Disminución de la respuesta de los linfocitos T específicos.

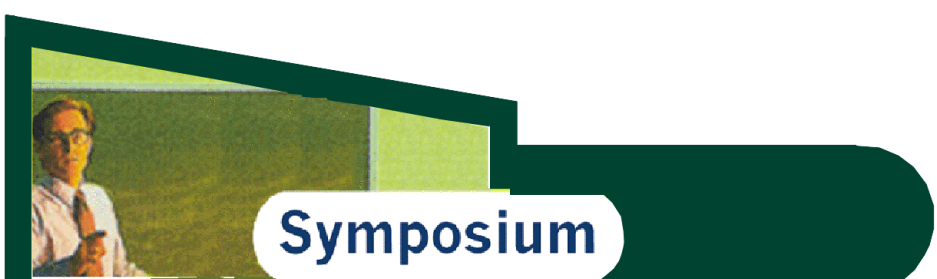
Es posible que la inmunoterapia produzca una disminución de la respuesta de la célula T específica de alergeno. Recientes estudios han valorado esta posibilidad. En uno de ellos53, se evaluaron 10 pacientes tratados con inmunoterapia con un extracto de ambrosía durante 10 años, comparados con pacientes que no habían recibido inmunoterapia. En ambos grupos se analizó la respuesta de los linfocitos de sangre periférica cuando se cultivaban con *Amb* a I o péptidos que contenían epítopos de *Amb* a I. Se comprobó que las células T de los pacientes no tratados presentaban una potente respuesta frente a *Amb* a I, mientras que los tratados presentaban una respuesta muy disminuida frente Amb a I y a los péptidos específicos de Amb a I. Además, la disminución de las respuestas celulares T específicas de alergeno se correlacionó con una disminución de la logía clínica. Un segundo trabajo'" analiza la respuesta de las células T de 18 pacientes tratados con inmunoterapia con un extracto de gato, observando que, a medida que progresaba la inmunoterapia, había una disminución de la respuesta de las células T frente a *Fel d* I, paralela a la disminución de la reactividad cutánea, sin observarse modificaciones en el título de anticuerpos IgG o IgE específicos de *Fel d* I.

Cambio en el patrón celular de Th2 a Th1 y secreción de linfoquinas.

Actualmente está demostrado que la célula T CD4+ desempeña un papel central en la respuesta alérgica y resulta imprescindible por ello evaluar los efectos que la inmunoterapia pueda tener sobre esta célula. EL linfocito T CD4 sintetiza un determinado patrón de linfoquinas durante la respuesta alérgica, preferentemente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (patrón Th2). Una hipótesis muy atractiva, en la acción de la inmunoterapia, sería su posible papel modificador de la secreción de linfoquinas de la célula T, concretamente induciendo un cambio de isotipo desde células Th2 hacia células Th1. En un reciente estudio sobre efectos de la inmunoterapia realizado a doble ciego con polen *versus* placebo'"', se evaluó la infiltración celular y el patrón de expresión de RNAm de citoquinas durante la reacción cutánea de fase tardía inducida por el alergeno, encontrándose una reducción en la infiltración celular de células T CD3+ y CD4+ y, sorprendentemente, un incremento en la expresión de CD25 y HLA-DR. Los resultados de la hibridación *in situ* no mostraron diferencias en cuanto a la expresión de mRNA de IL-4 e IL-5, pero sí un incremento de IL-2 e INF-g en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con inmunoterapia; es decir, parecía existir un incremento en la expresión de citoquinas del patrón Th1.

Por otra parte, el análisis del comportamiento *in vitro* de las células T de los pacientes tratados con inmunoterapia cuando se estimulan con el alergeno específico ha demostrado que las células T CD4+ específicas para el alergeno de pacientes alérgicos producen mayores niveles de IL-4 e IL-5 que las células T CD4+ obtenidas de individuos no alérgico??. En un reciente estudio, en el que se comparaba la producción de IL-4 por células T CD4+ de pacientes afectos de rinitis alérgica tratados con inmunoterapia frente a los no tratados, se demostró que la inmunoterapia reducía la cantidad de IL-4 producida por células T CD4+ de memoria especificas de alergeno hasta niveles similares a los observados con células T de individuos no alérgicos o a los inducidos por antígenos no alergénicos como el toxoide tetánico'"'; además, los niveles de IL-4 producidos presentaban una correlación inversa con la duración de la inmunoterapia

Otro estudio realizado con una inmunoterapia ultra-rápida con veneno de abeja revela una disminución de los niveles de IL-4 e IL-5 y un incremento de los niveles de IFN-y (tras la estimulación de células mononucleares de sangre periférica con fosfolipasa A'*, lo que sugiere claramente un cambio hacia una respuesta Th1. El mecanismo por el que se puede producir este cambio no es conocido, pero una posibilidad es que el perfil de secreción de citoquinas estuviera afectado por la administración de dosis acumulativas del antígeno, hecho que es característico del tratamiento con inmunoterapia. En este sentido, Carballido y cols~~ demuestran, en clones de células T específicos para fosfolipasa A, que un incremento en la con-



centración del antígeno se correlacionaba con un incremento de los niveles de secreción de linfoquinas y que los clones derivados de individuos hiposensibilizados requirieron mayores cantidades de antígeno para inducir la producción de IFN-y.

Por su parte, Secrist y cols.~' demuestran que células CD4+ de individuos alérgicos responden produciendo altas cantidades de IL-4 cuando se estimulaban con dosis bajas de alergenos, mientras que esas mismas células producen escasas cantidades de IL-4 cuando se incuban con altas cantidades de alergeno. Además observan que el tipo de célula presentadora de antígeno puede condicionar la respuesta de la célula T: la célula B induce menor respuesta proliferativa pero mayor producción de IL-4 por parte de los linfocitos T, mientras que los monocitos producen un efecto contrario.

Inducción de células T supresoras específicas para el alergeno.

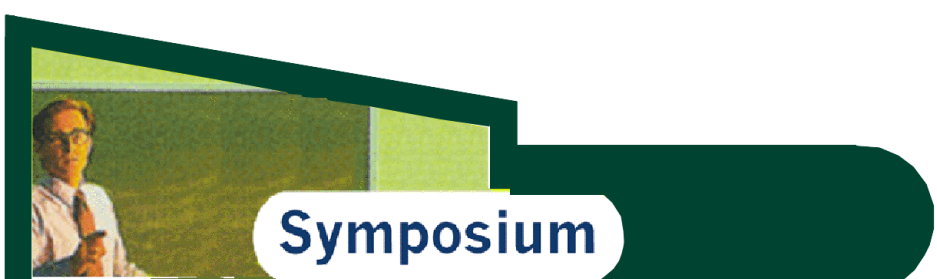
El tratamiento con inmunoterapia podría, en su acción sobre linfocitos T, inducir la aparición de células T supresoras capaces de inhibir la respuesta IgE. En este sentido existe algún estudio que ha demostrado la generación de células supresoras CD8+ específicas de alergeno capaces de modular la respuesta de IgE durante el tratamiento con inmunoterapia"~"', pero los datos no son enteramente concluyentes. Sin embargo, en un estudio"' recientemente realizado en ratones, en el que se transfirieron células Tgd CD8+ de ratones tolerantes a ovoalbúmina, se observó una significativa inhibición de la producción de anticuerpos IgE, en los ratones transferidos, sin afectar su respuesta de anticuerpos IgG. Esta inhibición resultó ser altamente específica, pues se observó que se suprimía únicamente la respuesta de IgE frente a ovoalbúmina, pero no frente a otros antígenos como *Der p* I. Además, se comprobó que estas células respondían sintetizando elevadas cantidades de IFN-g en respuesta a la ovoalbúmina.

Inducción de no repuesta de las células T periféricas.

Las células T pueden volverse no respondedoras al estímulo del antígeno si éste es administrado en condiciones en las cuales no se aporta una segunda señal de activación. Tras la primera señal TCR-CD3/MHCII-péptido, se activan señales de transducción que suponen fosforilación y desfosforilación de receptores de superficie de la membrana y de factores celulares, flujo intracelular de calcio e incremento de la expresión del receptor de IL-2. Si no existe una segunda señal tras la interacción entre la célula T y la APC, las primeras resultan sólo parcialmente activadas y se encuentran refractarias a estimulación antígeno-específica, siendo incapaces de sintetizar linfoquinas activadoras y de proliferar"". Esta falta de respuesta es un estado de pérdida funcional y temporal de la capacidad de responder a un antígeno a diferencia del estado de auto-tolerancia obtenido en el timo, en el cual las células T que reconocen autoantígenos son destruidas.

Los mecanismos subyacentes que se proponen son la inducción de anergia especifica de antígeno-- y la producción de factores supresores humorales o celulares66. La anergia de las células T puede distinguirse de la supresión en que la estimulación antígeno-específica puede restablecerse mediante la administración de IL-2 en presencia del antígeno. La supresión puede ser mediada por células T supresoras o por citoquinas inhibidoras. En cualquier caso, se ha demostrado que las APC juegan un papel primordial en la inducción de la respuesta de las células T, dependiendo del estado de activación. Así, las APC originan tolerancia más que estímulo inmunogénico si ciertas moléculas no son inducidas en su superficie durante la presentación del antígeno". Cuando se administran a animales antígenos completos sin adjuvante o sin señales inflamatorias, los antígenos inactivan igualmente las células T periféricas especincas de antigeno6'. La ausencia de respuesta de las células T observada durante la inmunoterapia es probablemente el resultado de un fenómeno similar.

La utilización de péptidos inductores de tolerancia de las células T tendría la ventaja de no aportar o aportar muchos menos epítopos capaces de unirse a la IgE y, por lo tanto, disminuir la posibilidad de reacciones IgE mediadas frente al extracto"". Habitualmente, los epitopos de las célu-



las B son diferentes de los epitopos de las células T: los primeros son conformacionales, mientras que los segundos son secuenciales. Se ha demostrado una utilidad clínica de la inmunoterapia con péptidos utilizando alergenos digeridos proteolíticamente, que disminuyen notablemente su capacidad de unión a IgE, pero mantienen la capacidad de activar células T'".

Se puede inducir falta de respuesta de la célula T mediante la utilización de concentraciones subóptimas de alergeno que se incrementan de modo escalonado (este es el método tradicional de la inmunoterapia) o mediante la utilización de concentraciones supraóptimas del péptido[71].

Efecto de la inmunoterapia sobre otras células.

Basófilos y mastocitos.

Una de las características de la inflamación alérgica es la migración transepitelial de mastocitos y basófilos tras la exposición prolongada al alergeno. Otsuka y cols." han observado, tras la inmunoterapia específica, una disminución significativa de mastocitos en la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a ácaros. La disminución fue mayor en aquellos pacientes que presentaron buena respuesta clínica.

Estas células contienen gran cantidad de mediadores que son liberados o sintetizados de novo en respuesta a la interacción con al menos dos moléculas de IgE sobre el alergeno. La inmunoterapia podría actuar produciendo una inhibición de la liberación de esos mediadores. Creticos y cols.'~ observaron una menor concentraciones de mediadores (histamina. bradikinina, triptasa). en el líquido nasal, tras inmunoterapia específica en pacientes alérgicos a pólenes. En este sentido, se ha observado, si bien de modo inconstante, que la inmunoterapia es capaz de incrementar notablemente la dosis de alergeno requerida para producir liberación de histamina"'5. No se conoce su mecanismo, pero, como se ha citado anteriormente, podría ser uno de los efectos inducidos por los anticuerpos bloqueantes"'. Algún estudio ha demostrado también una disminución de los factores liberadores de histamina (HRF) tras el tratamiento con inmunoterapia'". En definitiva, tras la inmunoterapia específica parece observarse una reducción del número de mastocitos y basófilos, una inhibición de la migración de estas células al lugar de inflamación y una inhibición en la liberación de mediadores en ellas contenidas.

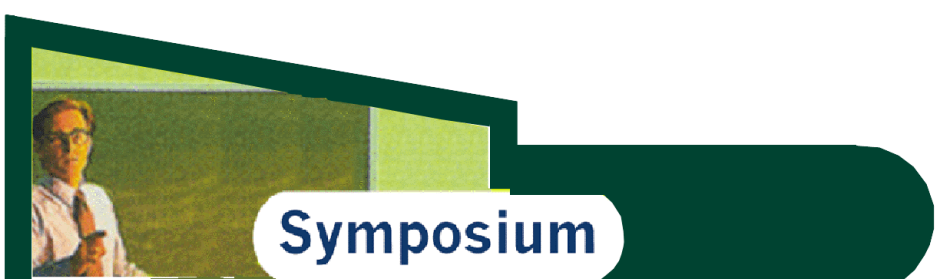
Eosinófilos.

Los eosinófilos son una de las células más importantes de la respuesta alérgica. Así se ha demostrado claramente su participación en la fisiopatología del asma". Uno de los posibles efectos de la inmunoterapia pudiera estar en el ámbito de esta célula. Existen diversos estudios en los que se ha evaluado el efecto de la inmunoterapia sobre los eosinófilos. En uno de ellos" se ha podido comprobar que los pacientes tratados con inmunoterapia presentaron una reducción de la infiltración de eosinófilos a nivel cutáneo a las 24 horas de la estimulación con alergeno. Otro estudio" ha demostrado que la inmunoterapia inhibe el flujo de eosinófilos a nivel nasal a las 24 horas de la provocación con alergeno, así como el porcentaje de eosinófilos presentes en el cepillado nasal durante la estación polínica. Igualmente, se ha observado una inhibición del incremento estacional de eosinófilos y de la actividad quimiotáctica de eosinófilos en sangre periférica y el líquido de lavado broncoalveolar[80,81].

Todos estos hechos parecen estar relacionados con disminución, ejercida por la inmunoterapia, en la actividad quimiotáctica de eosinófilos dependiente del antígeno en las células mononucleares de los pacientes con asma?. Parece evidente que todos estos efectos sobre el eosinófilo pudieran ser responsables, al menos siquiera parcialmente, del efecto beneficioso del tratamiento con inmunoterapia, si bien no sería éste el efecto principal, sino que podría derivarse de la acción que la inmunoterapia ejerce sobre la célula T, con la consiguiente reducción de la producción de interleuquinas y de factores quimiotácticos para eosinófilos.

Neutrófilos.

Los neutrófilos participan en la fase tardía del asma, provocando el daño tísular a través de las moléculas liberadas tras su activación, especialmente través de radicales de oxígeno. Algunos estudios han demostrado que la inmunoterapia



específica se acompaña de una reducción significativa en los factores quimiotácticos de neutrófilos en sangre, una menor actividad quimiotáctica para neutrófilos en lavado bronco alveolar, lo que se traduciría clínicamente por una menor concentración de estas células en el lugar de la inflamación. Y en una menor generación de radicales"".

CONCLUSIÓN

La inmunoterapia se ha demostrado que es un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por la IgE. Su mecanismo de acción no puede concretarse en un único nivel de la respuesta inmunoalérgica. Produce, en términos generales, un efecto antiinflamatorio, disminuyendo la producción de IgE específica y aumentando la de "anticuerpos bloqueantes". Induce una disminución en la liberación de mediadores tanto de mastocitos como de basófilos y eosinófilos y, sobre todo, modifica la respuesta de linfocitos T, inhibiendo la actividad de los linfocitos Th2 y la liberación de las interleuquinas propias de estas células, favoreciendo el estímulo de los linfocitos Th1 y la liberación de sus interleuquinas en muchos casos con efectos contrapuestos a las de aquéllas.

A pesar de lo expuesto, las modificaciones observadas en la respuesta inmunológica tras la inmunoterapia convencional no son siempre constantes; hay aún múltiples incógnitas por resolver, pero los avances que se están realizando en este tema hacen pensar que en un futuro próximo la inmunoterapia que utilicemos en los pacientes alérgicos sea muy diferente a la actual y logre ser más segura, más selectiva, mejor tolerada y mucho más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

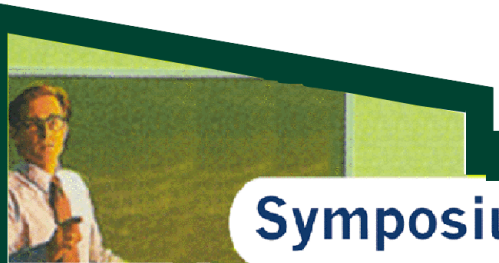
1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911;ii:1571-3.
2. Nakagawa T, Gershwin ME. Immunotherapy of allergic diseases. Int Arch Allergy Immunol 1993;102:117-20.
3. Marone G. Asthma: recent advances. Immunol Today 1998;19:5-9.
4. Pastorello EA, Pravettoni V, Incorvaia C, Mambretti M, Franck E, Wahl R, et al. Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. Allergy 1992;47:281-90.
5. Wyss M, Scheitlin T, Stadler BM, Wuthrich B. Immunotherapy with aluminum hydroxide adsorbed insect venom extracts (Alutard SQ): immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. Allergy 1993;48:81-6.
6. Armentia A, Martín-Santos JM, Quintero A, Fernández A, Barber D, Alonso E, et al. Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. Ann Allergy 1990;65:265-72.
7. Peng ZK, Naclerio RM, Norman PS, Adkinson NF, Jr. Quantitative IgE- and IgG-subclass responses during and after long-term ragweed ímmunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992; 89519-29.
8. Lofkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of Dermatophagoides farinae in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 1994;49:100-7.
9. Creticos PS. Immunologic changes associated with immunotherapy. In: Greenberger PA, ed. Immunology and allergy clinics of North America:immunotherapy of IgE-mediated disorders. Philadelphia: WB Saunders; 1992:13-37.
10. Gurgenidze GV, Baraban EI, Gamkrelidze AG. Comparative estimation of general and local humoral immunity indicators in connection with local immunotherapeutic treatment. Allergol Immunopathol 1990;18:325-9.
11. Brunet C, Bedard PM, Lavoie A, Jobin M, Hebert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen. I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses. J Allergy Clin Immunol 1992;89:76-86.
12. Pastorello EA, Ortolani C, Incorvaia C, Farioli L, Italia M, Pravettoni V, et al. Adouble-blind study of hyposensitization with an alginate-conjugated extract of Dermatophagoides pteronyssinus (Conjuvac) in patients with perennial rhinitis. II. Immunological aspects. Allergy 1990;45:505-14.
13. Aalberse RC, Van der Gaag R, Leuwen J. Prolonged immunization result in an IgG4-restricted response. J Immunol 1983;130:722-6.

14. Sondergaard I, Poulsen LK, Osterballe O, Weeke B. A computational approach to the description of individual immune responses. IgE and IgG-subclass allergen-specific antibodies formed during immunotherapy. Allergy 1991; 46: 10-9.
15. Sondergaard I, Poulsen LK, Osterballe 0, Weeke B. Evidence of a common regulation of IgE and IgG-subclass antibodies in humans during immunotherapy. Allergy 1992;47:467-70.
16. Hauser C, Katz SI. Generation and characterization of T-helper cells by primary in vitro sensitization using Langerhans cells. Immunol Rev 1990; 117:67-84.
17. Wilson AB, Deighton J, Lachmann PJ, Ewan PW. A comparative study of IgG subclass antibodies in patients allergic to wasp or bee venom. Allergy 1994;49:272-80.
18. Okazaki M, Kitani H, Mifune T, Mitsunobu F. Asaumi N, Tanizaki Y, et al. Specific IgE, IgG and IgG4 antibodies against house dust mite in patients with bronchial asthma. Acta Med Okayama 1991;45:267-73.
19. Jeep S, Meysel U, Kunkel G. IgE, IgG, IgG1 and IgG4 patterns in yellow jacket allergic patients during immunotherapy with a venom depot extract. Clin Exp Allergy 1992;22:297-302.
20. Macchia L, Caiaffa MF, Di Felice G, Pini C, Bariletto G, Strada S, et al. Changes in skin reactivity, specific IgE and IgG levels after one year of immunotherapy in olive pollinosis. Allergy 1991; 46:410-8.
21. Leynadier F, Lambin P, Murrieta M, Dry J. Blocking antibodies to inhalant allergens and asthma. Allerg Immunol 1991;23:341-7.
22. Malet A, Lluch M, Valero A, Amat P. Parameters of immunotherapy: a retrospective study. Allergol Immunopathol 1993;21:7-10.
23. Djurup R, Osterballe 0. IgG subclass antibody response in grass pollen-allergic patients undergoing specific immunotherapy. Allergy 1984;39:433-41.
24. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. Allergy 1993;48:559-69.
25. Golden DBK, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1982;69:489-93.
26. Urbanek R, Kemeny DM, Richards D. Subclass of IgG anti-bee venom antibody produced during venom immune therapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. Clin Allergy 1986;16:17-22.
27. Koker 0, Guneser S, Altintas D, Kozanoglu M. Effect of specific immunotherapy in Dermatophagoides pteronyssinus allergic children. Acta Paediatr Jpn 1994;36:150-2.
28. Muller U, Hebling A, Bischof M. Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. Allergy 1989;44:412-8.
29. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. Clin Exp Allergy 1993;23:647-60.
30. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. Insect allergy: the state of the art. J Allergy Clin Immunol 1979;64:5-12.
31. O'Hehir RE, Hoyne GF, Thomas WR, Lamb JR. House dust mite allergy: from T-cell epitopes to immunotherapy. Eur J Clin Invest 1993;23:763-72.
32. Muller UR, Morris T, Bischof M, Friedli H, Skavaril F. Combined active and passive immunotherapy in honeybee-sting allergy. J Allergy Clin Immunol 1986;78:115-22.
33. Lorente F, De Dios B, Romo A, García M J. Alergia a Veneno de Himenópteros. Medicine 1991; 80:79-89.
34. Van Ree R, Aalberse RC. Rabbit IgG directed to a synthetic C-terminal peptide of the major grass pollen allergen Lol p I inhibits human basophil histamine release induced by natural Lol p I. Int Arch Allergy Immunol 1995;106:250-7.
35. Miguel Lozano R, Guerra Pasadas F, Arenas Vacas A, Daza Muñoz JC, Torres Murillo P, Sánchez Guijo P. Monitoring of various types of immunotherapy with gramineal pollens. II. Variation of humoral immunochemical parameters. Allergol Immunopathol 1992;20:235-9.

36. Taudorf E, Moller C, Russell MW. Secretory IgA response in oral immunotherapy. Investigation in birch pollinosis. Allergy 1994;49:760-5.
37. Castracane JM, Rocklin RE. Detection of human auto-anti-idiotipic antibodies(AAb2). Isolation and characterization of Ab2 in the serum of a ragweed immunotherapy-treated patient. Int Arch Allergy Appl Immunol 1988;86:288-94.
38. Habert J, Bernier D, Mourad W. Detection of auto anti-idiotypic antibodies to Lol p I (rye grass) IgE antibodies in human sera by the use of murine iditypes: levels in atopic and non-atopic subjets and effect on immunotherapy. Clin Exp Immunol 1991;80:413-9.
39. Bose R, Marsch DG, Delespesse G. Anti-idiotypes to anti-Lol p I (rye) antibodies in allergic and non-allergic individuals. Influence of immunotherapy. Clin Exp Immunol 1986;125:24-30.
40. Vallacer DJ, O'Reylly ME, Ilowite MT, Bonagura VR. Identification of anti-idiotypic antibodies in the sera of ryegrass-allergic individuals. J Allergy Clin Immunol 1991;88:349-55.
41. Saint-Remy JM, Lebecque SJ, Lebrun PM, Jacquemin MG. Human immune response to allergens of house dust mite, Dermatophagoides pteronyssinus. IV. Ocurrence of antural autologus anti-idiotypic antibodies. Eur J Immunol 1988;18:83-7.
42. Blaser K, Nakagama T, de Weck AL. Supression of the benzyl-penicilloyl (BPO)-specific IgE formation with isologous antiidiotipic antibodies in Balb/c mice. J Immunol 1980;125:24-30.
43. Haba S, Nisonoff A. Effects of syngeneic anti-IgE antibodies on the development of IgE memory and on the secondary IgE response. J Immunol 1994;152:51-7.
44. Geha RS, Comunale M. Regulation of immunoglobulin E antibody sinthesis in man by antiidiotipic antibodies. J Clin Invest 1983;71:46-54.
45. Khan RH, Szewczuk MR, Day JH. Bee venom anti-idiotypic antibody is associated with protection in beekeepers and bee sting-sensitive patients receiving immunotherapy against allergic reactions. J Allergy Clin Immunol 1991;88: 199.208.
46. Boutin Y, Jobin M, Bedard PM, Hebert M, Hebert J. Possible dual role of anti-idiotypic antibodies in combined passive and active immunotherapy in honeybee sting allergy. J Allergy Clin Immunol 1994;93:1039-46.
47. Yu Y, de Weck AL, Stadler BM, Muller U. Anti-IgE autoantibodies and bee-sting allergy. Allergy 1995;50:119-25.
48. Blaser K, de Weck AL. Regulation of the IgE antibody response by idiotype-anti-idiotype network. Prog Allergy 1982;32:203-64.
49. Poulsen LK, Lundberg L, Sondergaard I, Weeke B. Allergen-containing immune complexes used for immunotherapy of allergic asthma. II. IgE and IgG immune response during and after hyposensitization of sensitized guinea pigs. Allergy 1991;46:292-303.
50. Machiels JJ, Somville MA, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Allergen-antibody complexes can efficiently prevent seasonal rhinitis and asthma in grass pollen hypersensitive patients. Allergen-antibody complex immunotherapy. Allergy 1991;46:335-48.
51. Machiels JJ, Somville MA, Lebrun PM, Lebecque SJ, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Allergic bronchail asthma due to Dermatophagodes pteronyssinus hipersensitivity can eficciently be treated by inoculation of allergen-antibody complexes. J Clin Invest1990; 85:1024-35.
52. Saint-Remy JM, Machiels JJ. Allergen-antibody complexes in the treatment of Dermatophagoides pteronyssinus hypersensitivity diseases. Clin Exp Allergy 1994;24:1091-93.
53. Greenstein JL, Morgenstern JP, LaRaia J, et al. Ragweed immunotherapy decreases T cell reactivity to recombinant Amb a I. J Allergy Clin Immunol 1992;89:322.
54. Wallner BP, Gefter ML. Immunotherapy with T-cell-reactive peptides derived from allergens. Allergy 1994;49:302-8.
55. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. J Clin Invest 1993;92:644-51.
56. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in

atopic asthma. N Engl J Med 1992;326:298-304.
57. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. J Exp Med 1993;178: 2123-30.
58. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 1995;154: 4187.94.
59. Carballido JM, Carballido-Perrig N, Terres G, Heusser CH, Blaser K. Bee venom phospholipase A2-specific T cell clones from human allergic and non-allergic individuals: cytokine patterns change in response to the antigen concentration. Eur J Immunol 1992;22:1357-63.
60. Secrist H. DeKruyff RH, Umetsu DT. Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type. J Exp Med 1995;181:1081-9.
61. Rocklin RE, Sheffer AL, Greinder DK, Melmon KL. Generation of antigen-specific supressor cells during allergic desensitation. N Engl J Med 1980;302:1213-9.
62. Nagaya H. Induction of antigen-specific supressor cells in patients with hay- fever receiving immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1985;75:388
63. McMenamin C, Pimm C, McKersey M, Holt PG. Regulation of IgE responses to inhaled antigen in mice by antigen-specific gamma delta T cells. Science 1994;265:1869-71.
64. Jenkins MK. The role of cell division in the induction of clonal anergy. Immunol Today 1992;13:69-73.
65. Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. Science 1990;248: 1349.56.
66. Murphy DB. T cell mediated immunosupression. Curr Opin Immunol 1993;5:411-7.
67. Eynon EE, Parker DC. Small B cells as antigen-presenting cells in the induction of tolerance to soluble protein antigens. J Exp Med 1992;175: 131-8
68. Gahring LC,Wiegle WO. The induction of peripheral Tcell unresponsiviness in adult mice by monomeric humann gammaglobulin. J Immunol 1989;143:2094.
69. Sheffer AL. Allergen-specific immunotherapy: a role for T-cell anergy. Ann Allergy 1993;71:327-9.
70. Litwin A, Pesce AJ, Michael JG. Regulation of the immune response to allergen by immunosuppresive allergenic fragments. I. Peptic fragmentes of honey venon phospholipase A2. Int Arch Allergy Appl Immunol 1988;87:361-6.
71. O'Hehir RE, Lamb JR. Human in vitro experimental model for CD4+ T cell targeted immunotherapy to house dust mite. Ann Allergy 1993; 71:317-21.
72. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. Clin Exp Allergy 1991;21:115-20.
73. Creticos PS, Franklin Adkinson N, Kagey-Sobotka A. Nasal Challenge with regweed in hayfever patients: effect of immunotherapy. J Clin Invest 1985;76:2247-53.
74. Arlian LG, Rapp CM, Fernández-Caldas E. Allergenicity of Euroglyphus maynei and its cross-reactivity with Dermatophagoides species. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1051-8.
75. Creticos PS, van Metre TE, Mardiney MR, Rosemberg GL, Norman PS, Adkinson NF. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1984;73:94-104.
76. Brunet C, Bedard PM, Lavoie A, Jobin M, Hebert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen. II. Modulation of histamine-releasing factor production by specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992;89:87-94.
77. Gleich GJ. The esoinophil and bronchial asthma: current understanding. J Allergy Clin Immunol 1990;85:422-36.
78. Fowler JW, III, Lowell FC. The accumulation of eosinophils as an allergic response to allergen applied to the denuded skin surface. J Allergy 1966;37(1):19-28.
79. Ford SA, Baroody FM, Naclerio RM. The impact of immunotherapy on the pathophysiology of ragweed pollen allergy. Rhinol 1992;14 Suple:52-6.

80. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. J Allergy Clin Immunol 1991;88:27-32.
81. Rak S, Bjornson A, Hakanson L, Sorenson S, Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. J Allergy Clin Immunol 1991;88:878-88.
82. Nagata M, Shibasaki M, Sakamoto Y, Fukuda T, Makino S, Yamamoto K, et al. Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. J Allergy Clin Immunol 1994;94: 160.6.
83. McHugh SM, Ewan P. Reduction in increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitisation in house dust mite allergy. Clin Exp Allergy 1989;19:327-40.



Controversias en inrnunoterapia

A. Nieto García

Alergia Infantil. Hospital la Fe. Valencia.

En los últimos tiempos se ha venido discutiendo acerca del papel de la inmunoterapia (IT) en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, y especialmente en el asma, y no solamente se discute, sino que en algunos casos incluso se niega que la IT deba constituir una alternativa terapéutica en el asma, aduciendo fundamentalmente razones de falta de eficacia y seguridad. Se argumenta, asimismo, que la IT es un tratamiento caro y empírico. Por lo tanto, es necesario tener garantías de que la IT es un tratamiento eficaz y seguro antes de recomendar su uso.

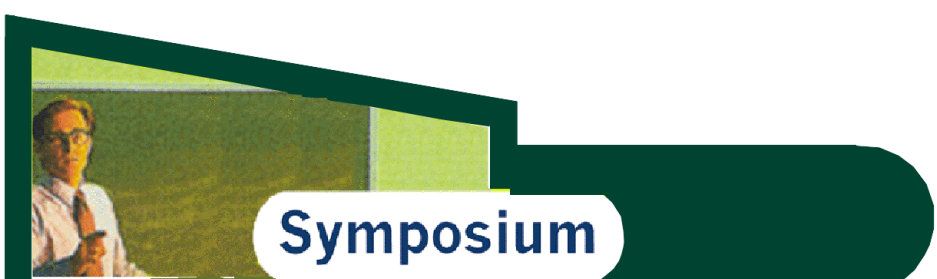
EFICACIA DE LA IT ESPECíFICA

Desde que en 1911 Noon publicó el primer estudio sobre IT' han sido publicados centenares de trabajos al respecto utilizando todo tipo de alergenos, extractos y vías de administración en todo tipo de patologías alérgicas y a todas las edades. Lo cual hace sospechar que sería muy dudoso que un tratamiento ineficaz hubiera pervivido casi 90 años. Pero, desde el punto de vista científico, no es aceptable establecer conclusiones en base a meras sospechas, por lo que resulta imprescindible la revisión de la literatura con el fin de aclarar la cuestionada eficacia de la IT en el tratamiento del asma infantil. Lógicamente, a lo largo de estos 90 años, el nivel de calidad de los estudios publicados es muy variable, por lo que es conveniente seleccionar únicamente aquello cuya calidad permita extraer conclusiones verosímiles. Por ello parece razonable recurrir a valorar las conclusiones derivadas de reuniones de expertos, consensos, etc., en los que teóricamente la discusión científica debe permitir la obtención de conclusiones más eclécticas. En los últimos años han abundado publicaciones de esta naturaleza, en las que, con más o menos matizaciones, las conclusiones no ofrecen dudas respecto a la eficacia de la IT en un grado que, en gran medida, depende de que esta forma de tratamiento sea prescrita y controlada por personal especializado.

Por otra parte, en fecha muy reciente ha aparecido publicado un meta-análisis sobre la eficacia de la IT en el tratamiento del asma. Este estudio consistió en una búsqueda bibliográfica de 25 años (desde 1966 a 1990) de trabajos publicados en inglés en los que se valoraba la eficacia de la IT específica en el tratamiento del asma y que reunían las siguientes características:

- Estudios que incluían grupo activo y grupo placebo.
- Distribución randomizada de los grupos.
- Estudios doble ciego.
- Fueron también excluidos otros estudios que aún, reuniendo estos criterios, presentaban alguna característica que dificultaba su valoración (ej: grupo control recibía IT a varios inhalantes, datos incompletos, grupo control no llevaba tratamiento, etc.). Los resultados obtenidos del análisis de los estudios que cumplían estos estrictos criterios fueron los siguientes:

- MEJORíA DE SíNTOMAS ASMÁTICOS: El Odds Ratio (OR) promedio en 8 estudios de IT con ácaros, que incluyeron un total de 286 pacientes, fue de 2.7 (1.7 a 4.4 para un intervalo de confianza -IC- del 95%) en los grupos de pacientes que recibían IT activa comparados con los grupos que recibían placebo; en 4 estudios referidos a otros alergenos (pólenes -un estudio-y epitelios -tres estudios-) que incluían 140 pacientes el OR, fue de 4.8 (2.3 a 10.1 para 95% IC) y en el total de los 12 estudios, el OR promedio fue de 3.2 (2.2 a 4.9 para 95% IC).
- EFECTO SOBRE LA HIPEREACTIVIDAD BRONQUIAL (HRB): 10 estudios valoraban también el efecto sobre la HRB de la IT. Y, así, se pudo comprobar que el OR promedio en los tres estudios de ácaros (95 pacientes) fue de 13.7 (3.8 a 50 para 95% IC), de 5.5 (2.3 a 10.7 para 95% IC) en los siete estudios con otros alergenos (178



tes) y de 6.8 (3.8 a 12 para 95% I.C.) en el total combinado de los 10 estudios (lo que incluyó 273 pacientes), siempre comparando los resultados de los grupos activos con los grupos placebo.

– REQUERIMIENTOS DE MEDICACIÓN ANTIASMÁTICA: Finalmente, seis estudios de IT con ácaros (252 pacientes) que valoraban este parámetro comparando la IT contra placebo arrojaban un OR promedio de 4.1 (2. 2a 7.9 para 95% IC).

Los autores del meta-análisis concluyen, por lo tanto, que la I Tespecífica produce una mejoría significativa de los síntomas asmáticos (más del triple de posibilidades de mejorar si reciben IT que si reciben placebo), una mejoría significativa de la HRB (casi siete veces más de posibilidades de mejoría si reciben IT) y un descenso significativo del consumo de medicación antiasmática (más del cuádruplo de posibilidades). Pero concluyen, además, que serían necesarios 33 estudios negativos que contrabalancearan los resultados de este análisis y que, por tanto, la IT es una opción terapéutica a considerar en el tratamiento del asma. A pesar del intento de minimizar la importancia de las conclusiones de este estudio por parte de algunos autores, éste es con seguridad el trabajo de mayor trascendencia publicado al respecto en los últimos años.

Por otra parte, desde el año 1990 (año hasta el cual abarca este meta-análisis) hasta la actualidad se han publicado varios estudios en el mismo sentido"-". Estos estudios y algunas otras revisiones abundan en la eficacia de la IT en el tratamiento del asma[28-36]. Pero, además, a partir de estos y otros estudios pueden deducirse otras ventajas adicionales de l alT

– Es el único tratamiento que es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica[5,37-39].

– Puede prevenir la evolución de rinitis a asma[40].

– Puede prevenir nuevas sensibilizaciones".

– Es el únicotratamiento etiológico, junto con la evitación de l alergeno , y es capaz de añadir un efecto adicional a esta última.

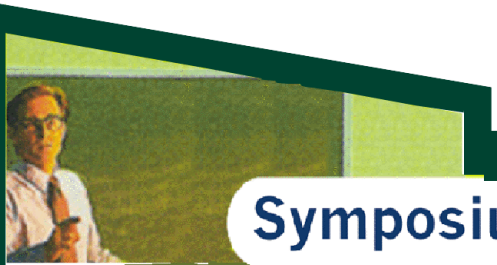
– Proporciona un efecto que se prolonga en el tiempo tras su suspensión, lo que no ocurre con el tratamiento farmacológico"'.

Son, por otra parte, muy numerosos los estudios que hacen referencia a la eficacia de la IT específica en el tratamiento de la rinitis alérgica[5,15,16,36,44] y en un problema potencialmente tan grave como la anafilaxia a veneno de himenópteros, en el que el grado de protección en los pacientes sometidos a esta forma de tratamiento supera el 90%'"~".

SEGURIDAD DE LA IT

Hasta no hace más de 10 años, ésta no era una cuestión que preocupara excesivamente. Se asumía que la IT era razonablemente segura. Es bien cierto que los extractos que entonces se utilizaban eran notablemente peores desde el punto de vista cualitativo. Pero a raíz de las mejoras en la calidad de los extractos, con productos poseedores de mucha mayor potencia terapéutica, comenzaron a describirse reacciones sistémicas graves, incluso mortales (por ejemplo, en 26 casos en el Reino Unido de 195 7 a 1986), como consecuencia de la IT. Y esta preocupación alcanzó su cumbre a raíz de las recomendaciones que, como consecuencia, formuló el Committee on Safety of Medicine del Reino Unido en octubre de 1986'"; eran unas normas muy restrictivas para la administración de la IT especifica, pero, contrariamente a lo que se ha dicho, en ningún caso una prohibición de su uso. Hay que decir, no obstante, que, el caso del Reino Unido, en aquellos años era un caso peculiar, porque allí la IT se venía realizando en su mayor parte con extractos no estandarizados biológicamente, prescrita por generalistas (hasta esa fecha la especialidad de alergología no estaba reconocida) y sin ningún control posterior a su administración.

En todo caso, y aunque no se trataba de un fenómeno nuevo, la descripción de fallecimientos debido s a IT estimuló el análisis de las causas y el estudio de la incidencia de reacciones fatales en relación con la IT De esta forma, dos artículos de revisión de Lockey y Reid publicados en 1987 y 1993'"~"" hacen referencia a accidentes fatales debido s a IT; el primero de ellos en un periodo de 43 años, desde 198 5 a 1987, y el segundo de 5 años, desde 198 5 1989. Alguno de los casos de la segunda revisión están recogidos ya en la primera, puesto que hay tres años de solapamiento



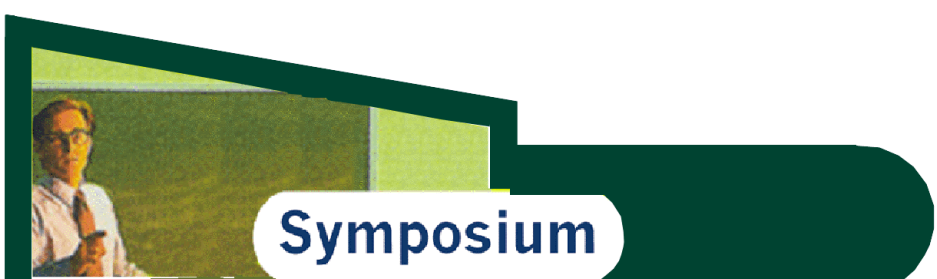
En la primera revisión se pudieron recoger 40 fallecimientos (en 42 años) por IT, aunque sólo en 24 existían datos que permitieran analizar las circunstancias del fallecimiento. Y así se pudo comprobar que en la mayoría de ellos existieron errores en la administración de la IT que, de haberse prevenido, sin duda habrían evitado algunas muertes (tabla I).

Pero, además, a partir del segundo de los estudios citados, se pudo establecer que la incidencia de fallecimientos por IT se podía calcular en 1/2.000.000 de inyecciones (50). Si comparamos estas cifras de mortalidad con las que se derivan, por ejemplo, del uso de penicilina (1/50.000 inyecciones) (51) o de los medios de contraste radiológicos (9/100.000 administraciones)[52], procedimientos diagnósticos o terapéuticos cuya relación beneficio/riesgo nadie cuestiona y todo el mundo considera aceptable, es fácil llegar a la conclusión que proscribir el uso de IT en base a su supuesta inseguridad carece de fundamento. Lógicamente, lo que es necesario, como todo tipo de procedimiento, es que sea realizado correctamente, siguiendo las recomendaciones de buena práctica, que se resumen en las recomendaciones del Comité de Expertos de la OMS/IUIS[4-5] o las recomendaciones del Comité de IT de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (6). Pero no debe identificarse como intrínseca o propia de un procedimiento como la IT la inseguridad derivada de una inadecuada utilización del mismo. En este sentido, a partir de cuatro estudios realizados en unidades de IT, donde este tratamiento ha sido prescrito y administrado en condiciones idóneas en más de 20.000 pacientes (para un total de más de 350.000 inyecciones), el número de reacciones sistémicas (la mayoría de ellas leves) fue tan sólo de 707 (0.2% del total de inyecciones) y no se produjo ninguna reacción fatal[53-56].

Así, pues, cuando la IT es prescrita correctamente, por médicos adecuadamente formados, utilizando extractos estandarizados biológicamente, con las debidas precauciones antes y tras la inyección y en lugares que puedan controlar de forma adecuada una reacción sistémica, la IT es un tratamiento eficaz y más que razonablemente seguro.

BIBLIOGRAFíA

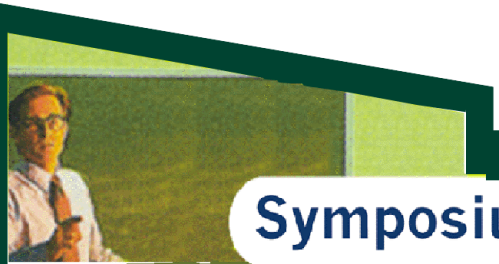
1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911;1:1572-3.
2. Sheffer AL, Bailey WC, Bleecker ER, et al. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. J Allergy clin Immunol 1991;88 Suppl: 425-534.
3. Sheffer AL, bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Dahl R, et al. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. International Asthma Management Project. Allergy 1992;47 Suppl 13 1-60.
4. WHO/IUIS Working Group Report. Current status of allergen immunotherapy. Lancet



5. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53 Suppl:1-42.
6. Álvarez Cuesta E, Boquete París M, Cadahia García A, Carrillo Díaz T, Fernández Távora L, et al. Normativa sobre inmunoterapia en enfermedades alérgicas. 2ª ed. Madrid: SANED;1994.
7. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immnotherapy effective in asthama?: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:969-74.
8. Van Bever HP, Stevens WJ. Evolution of the late asthmatic reaction during immnotherapy and after stopping immnotherapy. J Allergy Clin Immnunol 1990;86:141-6.
9. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. Allergol Immunopathol 1990;18:277-84.
10. Armentia A, Martí-Santos JM, Quintero A, et al. Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. Ann Allergy 1990;65:265-72.
ll. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel F-B. Double-blind, placebo-contolled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. J Allergy Clin Immunol 1990;85:490-7.
12. Horst M, Hejjaoui A, Horst FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract. J Allergy Clin Immunol 1990;85:460-72.
13. Leng X, Fu YX, Duan SQ. A double-blind trial of oral immunotherapy for Artemisia pollen asthma with evaluation of bronchial response to the pollen allergen and serum-specifi IgE antibody. Ann Allergy 1990;64:27-31.
14. Machiels JJ, Somville MA, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Allergen-antibody complex immunotherapy. Allergy 1991;46:335-48.
15 Crimi I, Voltonolini S, Troise C, et al. Local immunotherapy with Dermatophagoides extract in asthma. J Allergy Clin Immunol 1991;87:721-8.
16. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. Br Med J 1991; 302:265-g.
17. Tari MG, Mancino M, Monti G. Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma. A double-blind stydy. J Investig Allergol Clin Immunol 1992;2:59-67.
18. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standarized, patrtially purified extract of house dust mite: Clinical efficacy and side effects. J Allergy Clin Immunol 1993;91:709-22.
19. Machiels JJ, Lebrun PM, Jacquemin MG, Sant-Remy J-MR. Significant reduction of nonspecific bronchial reactivity in patients with Dermatophagoides pteronyssinus-sensitive allergic asthma under therapy with allergen-antibody complexes. Am Rev Respir Dis 1993;147:1407-12.
20. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, et al. A three-year double-blind placebo-controlled study with spacific oral immunotherapy to Dermatophagoides: evidence of safety and efficacy in paediatrc patients. Clin Exp Allergy 1994;24:53-9.
21. Álvarez Cuesta E, Cuesta Herranz J, Puyana Ruiz J, Cuesta Herranz C, Blanco Quirós A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. J Allergy Clin Immunol 1994;93:556-66.
22. Peroni DG, Pacentini GL, Martinati LC, Warner JO, Boner AL. Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. Allergy 1995;50:925-30.
23. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with gras allergen extracts. A double blind study. Allergol Immunopathol 1995;25: 224-30.
24 Franco C, Barbadori S, Freshwater LL, Kordash TR. A double-blind, placebo-controlled study of Alpare mite D. pteronyssinus immunotherapy in asthmatic patients. Allergol Immunopathol 1995;23:58-66.
25. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. N Eng J Med 1996;334:501-6.
26. Dolz Martínez Cócera C, Bartolomé JM, Cimarra MA. A double-blind placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with

initial rush immunotherapy. Allergy 1996;51: 489-500.
27. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lowestein H, Bircher A. Specific immunotherapy with Dermatophagoides Pteronyssinus and D. Farinae results in decreased bronchial hyperreactivity. Allergy 1997;52:274-83.
28. Cantani a, Arcese G, Lucenti P, Gabliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of sepecific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. J Invest Allergol Clin Immunol 1997;7:90-7.
29. Niklas RA, Bernstein IL, Blessing Moore J, Fineman SM, Gutman AA et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1996;98:1001-11.
30. Bousquet J, Michel FB. Advances in specific immunotherapy. Clin Exp Allergy 1992;22: 889-96.
31. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. J Allergy Clin Immunol 1990;86:292-305.
32. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy: is I.T. effective? J Allergy clin Immunol 1994;94:1-11.
33. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy position paper. Allergy 1993;14 Suppl:48.
34. Nieto García A, Boquete Paris M, Carballada F. Inmunoterapia en alergía infantil. Pediatr Integr 1997;2:397-404.
35. Sigman K, Mazer B. Immunotherapy for childhood asthma: is there a rationale for its use? Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:299-305.
36. Weber RW. Immunotherapy with allergens. JAMA 1997;278:1881-7.
37. Ojeda Casas JA. Asma Infantil en 1996. Allergol Immunopathol 1996;24 Suppl:104-17.
38. Cantani A, Gagliesi D. Specific immunotherapy (SIT) in children. Allergy 1996;51:265-6.
39. Cantani A, Businco E, Maglio A. Alternaria allergy: a three-year controlled study in children treated with immunotherapy. Allergol Immunopathol 1988;16:1-4.
40. Jacobsen L. Preventive allergy treatment (PAT). Clin Exp Allergy 1996;26:985.
41. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, bouges S. daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides Ptenonyssinus extract. IV. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
42. Paul K, Klettke U, Wahn U. The combined influence on immunotherapy and mite allergen reduction on bronchial hyperresponsiveness in mite-sensitive asthmatic children. Eur J Pediatr 1998;157:109-13.
43. Shaikh WA. Immunotherapy VS inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. Clin Exp Allergy 1997; 27:11279.84.
44. Cantani A, Businco L, Benincori N, et al. A three-year controlled study in children with pollinosis treated with immunotherapy. Ann Allergy 1984;53:79-84.
45. Boquete Paris M, Carballada González F. Tratamiento de las reacciones por hipersensibilidad a veneno de himenópteros. JANO 1996;1152: 5-7.
46. Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K, Urbanek R, Forster J. Subsequent insect stings in children with hymenopter. J Pediatr 1995;126:185-90.
47. Muller U, Mosbech H. Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. Allergy 1993;48 Suppl:37-46.
48. An enquiry in the United Kingdom. Immunotherapy and the practice of allergy. ACI News 1989;1:147-55.
49. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. J Allergy Clin Immunol 1987;79: 660-77.
50. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TAE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1993; 92:6-1 5.
51. Idsoe G, Guther T, Willcox RR, De Weck Al.Nature and extent of penicillin. Side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull Who 1968;38:159.
52. Shehadi WH. Contrast media adverse reactions. Am J Roentgen01 1975;125:145-9.
53. Tabar Al, García BE, Rodríguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-

monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. Allergy 1993;48: 450-3.
54. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden RN, Greineder DK. Reacciones sistémicas a la inmunoterapia. Allergy Proc (Ed Esp) 1994;8:42-5.
55. Wells JH. Systemic reactions to immunotherapy: comparisons between two large allergy practices. J Allergy Clin Immunol 1996;97: 1030-2.
56. Tinkelman DG, Cole WQ, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. J Allergy Clin Immunol 1995;95:8-14.



Manejo práctico de la inmunoterapia

M. Boquete; F. Carballada

Hospital Xeral-Calde: Lugo. Secch de Alergia.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia consiste en la administración al paciente alérgico de cantidades crecientes del antígeno responsable de sus síntomas, pretendiendo con ello inducir un estado de tolerancia clínica a la subsiguiente exposición a dichos antígenos. Es, por regla general, un procedimiento lento en el cual la administración del antígeno se realiza generalmente por vía subcutánea, si bien en los últimos años se han empleado otras vías: oral, sublingual... que parecen prometedoras.

Es el único tratamiento etiológico de la enfermedad alérgica respiratoria y a pesar de que en los últimos años ha existido bastante controversia en cuanto a su eficacia y seguridad, recientes publicaciones avalan ambos aspectos[1-6].

La eficacia y seguridad de la IT depende de la indicación correcta en cuanto al candidato a recibirla y al extracto a emplear, además de otros factores como: administración de extracto, seguimiento y control del paciente y otros de tipo más práctico que vamos a tratar de sumarizar.

INDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA

La indicación de la inmunoterapia está regida por dos postulados fundamentales:

- Existencia de una sintomatología en clara relación con la exposición al antígeno.
- Existencia de un antígeno estandarizado que contenga todos los alergenos relevantes en la proporción adecuada y con la potencia suficiente.

Las indicaciones de la IT pueden resumirse en la tabla I[7].

CONTRAINDICACIONES DE LA IT

Pueden resumirse en:

-Absolutas:

Si existe una contraindicación forma para el uso de adrenalina: hipertiroidismo, tratamiento con betabloqueantes. Cuando exista una enfermedad maligna asociada: leucosis, tumores malignos

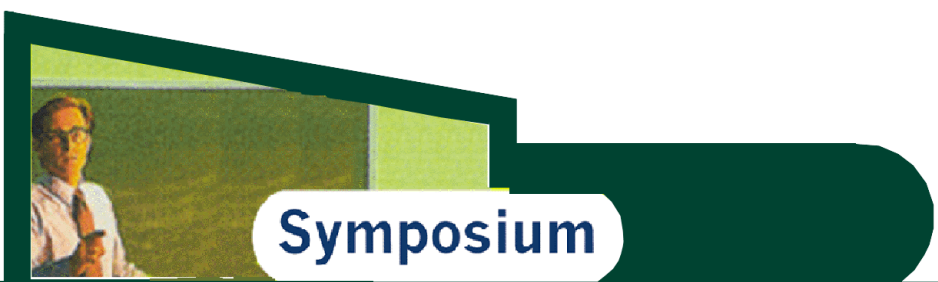
No debe administrarse si no existe una buena aceptación por parte del paciente para colaborar en el cumplimiento del tratamiento: pacientes con enfermedad psiquiátrica, padres no colaboradores etc.

- Relativas:

Edad: existe un cierto consenso a favor de no iniciar el tratamiento inmunoterápico en pacientes por debajo de los 5 años. Ello viene dado por la dificultad en establecer una clara relación entre los síntomas y la exposición al antígeno, ya que estos pacientes suelen presentar síntomas en relación con infecciones víricas; además, en estos pacientes la respuesta al tratamiento beta adrenérgico es más pobre en caso de tener que tratar alguna reacción sistémica y, por otra parte, está el factor psicológico de tener que enfrentar a los pacientes a inyecciones repetidas. No obstante, recientes publicaciones hablan de un posible efecto protector de la IT temprana en la prevención de nuevas sensibilizaciones", lo cual podía inclinar la decisión de iniciar este tipo de tratamiento en aquellos pacientes en que se demostrase una relación clara entre la sintomatología y la exposición al antígeno, independientemente de su edad.

Dermatitis Atópica severa: puede exacerbarse con la IT.

TABLA I



TIPOS DE EXTRACTOS

-Acuosos: son extractos parcialmente purificados que se usan principalmente para IT rápida, puesto que permiten alcanzar rápidamente dosis de mantenimiento. Tienen el inconveniente de que precisan mayor número de inyecciones y, además, producen más reacciones adversas. Por ello se han modificado para tratar de mejorar su tolerancia y disminuir el número de inyecciones.

– Modificados: las modificaciones pueden ser de tipo físico, dirigidas, sobre todo, a retardar la absorción del antígeno y, al mismo tiempo, conseguir un cierto efecto adyuvante; son los extractos llamados comúnmente depot y entre ellos se encuentran extractos absorbidos en hidróxido de aluminio, fosfato de calcio, alginato. tirosina etc.

Otras modificaciones son de tipo químico y su objetivo es reducir la alerginicidad (capacidad de producir una respuesta IgE) conservando la inmunogenicidad (capacidad de activación de la respuesta inmune); entre ellos se encuentran los polimeriozados, en donde la modificación se realiza con glutaraldehido, y los denominados "alergoides", modificados con formaldehido. En estos extractos se critica el hecho de que determinados epitopos que pudieran ser importantes desde el punto de vista de la estimulación inmunológica se verían modificados y, como consecuencia, la potencia del extracto disminuiría.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA IT

Existen dos formas de administración:

-Perenne: se extiende a lo largo de todo el año; en ella, la dosis total de antígeno que recibe el paciente es mayor y los resultados clínicos suelen ser mejores.

– Pre-estacional: suele usarse en la IT a pólenes justo antes de la estación polínica.

En ambas podemos utilizar un régimen convencional, en el cual se administran dosis semanales hasta que se alcanza una dosis de mantenimiento que puede repetirse cada 3-4 semanas o bien una pauta acelerada en la cual se acorta la duración de la fase inicial administrando varias dosis en la misma semana hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Una modificación de ésta son las pautas "clúster", en las que se cita al paciente una vez a la semana y se administran varias dosis en el mismo día separadas por intervalos de tiempo que varían de 30 minutos a 2 horas.

La dosis de mantenimiento debe ser individualizada en cada paciente, intentando conseguir la denominada dosis óptima, que sería aquella en la que se alcanzase el máximo efecto terapéutico con el mínimo de problemas de seguridad; esta dosis varía con el tipo de antígeno empleado y suele moverse en un rango de 4-12 microgramos de antígeno mayoritario.

DURACIÓN DE LA IT

En el momento actual, no existe un parámetro clínico que nos indique cuánto tiempo debe prolongarse la IT, si bien estudios retrospectivos realizados recientemente hablan de que la duración de la eficacia puede estar en relación con la reactividad cutánea...[9].

Las recomendaciones del Comité de Inmunoterapia de la EAACI dicen que debe prolongarse por lo menos tres años, al cabo de los cuales puede suspenderse si el paciente lleva dos años libre de síntomas y se comprueba una disminución de la reactividad cutánea y en la sensibilidad del órgano de choque[6].

CUÁNDO SE DEBE INICIAR LA IT (INDICACIÓN EN EL TIEMPO)

Hay autores que defienden la idea de iniciar la IT después de que ha fracasado el tratamiento farmacológico o cuando la cantidad de tratamiento farmacológico necesario para el control de la enfermedad es cada vez mayor y presenta efectos adversos inaceptables[4]. Sin embargo, son cada vez más numerosos aquellos otros para los que la IT y el tratamiento farmacológico no son tratamientos antitéticos, sino complementarios, y, consecuentemente, se manifiestan a favor de iniciar ambos tratamientos de manera simultánea[10]. Así, pues, debe considerarse la IT cuando la evitación de alergeno es imposible o cuando la enfermedad no responde de forma satisfactoria a dicha evitación, incluso aunque mejore con tratamiento farmacológico.

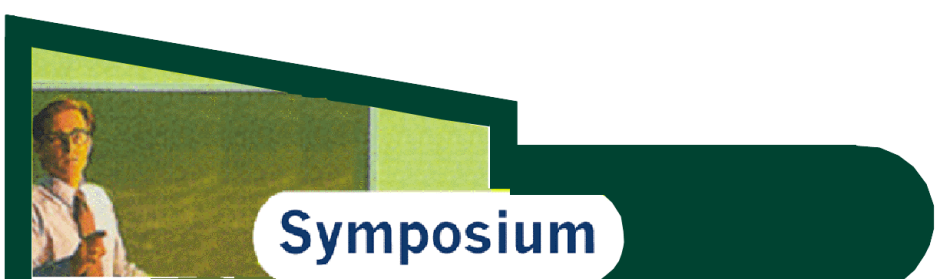


TABLA II

ORGANIZACIÓN DE LA IT

La administración de la IT exige una amplia colaboración entre el prescriptor especialista de alergia y el administrador, es decir, el médico de Atención Primaria-Pediatra. Idealmente, la IT debería iniciarse bajo directo control del especialista en una unidad de IT, donde podrían minimizarse las visitas aplicando una pauta rápida (varias aplicaciones de alergeno en el mismo día) y, llegados a la dosis de mantenimiento, remitir al paciente a su médico correspondiente con instrucciones precisas. A este respecto resultaría muy útil la cartilla de IT publicada por la SEAIC[11].

Información al paciente.

Cuando se ha decidido proponer un tratamiento inmunoterápico a un paciente es importante informarle de los fundamentos de la IT, eficacia y riesgos de efectos secundarios y que comprenda los principios básicos del tratamiento. La información al paciente deberá recoger los siguientes puntos:

* La IT pretende aumentar la tolerancia clínica a un alergeno, a través de la administración de dosis progresivamente crecientes. Su proceso alérgico puede ser curado o cuando menos mejorado significativamente y constituye el único tratamiento específico de su enfermedad.

* Pauta de administración a utilizar: dosis diarias, semanales... (iniciación) y mensuales u otras (mantenimiento) y mensuales u otras (mantenimiento) y sobre la duración de la IT.

• La IT es un complemento del tratamiento farmacológico y de las medidas ambientales. Debe mantener el tratamiento prescrito por su especialista.

• Efectos secundarios, con especial atención a la necesidad de permanencia de 30 minutos en el centro sanitario donde se ha administrado.

Actualmente, la IT se administra en ambulatorios y centros de salud desde su inicio (en ningún caso debe administrarse en el domicilio del paciente) y para minimizar las posibles reacciones adversas es conveniente seguir una serie de recomendaciones[12].

No administrar una dosis.

1.- Si hubo reacción (local severa o general) en las 12-24 horas posteriores a la última dosis (tabla II).

2.- Si el paciente ha tenido síntomas respiratorios persistentes (ataques de tos, opresión torácica/disnea, picor nasal/crisis de estornudos, rinorrera, picor ocular), fiebre, cefalea, mialgias y/o malestar general en las últimas 48 horas e igualmente si no hubiera cumplido la medicación prescrita.

3.- Si no se dispone de adrenalina subcutánea.

En el momento de la inyección.

1.- Cotejar los nombres del paciente y la caja.

2.- Constatar una situación clínica estable en el paciente (síntomas, PEF, exploración física).

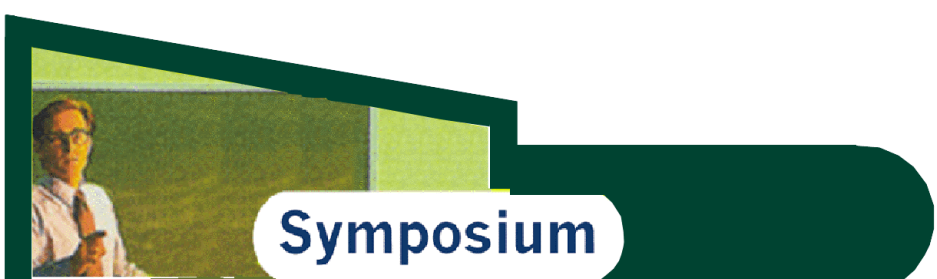


TABLA II

3.- Asegurarse de estar utilizando el vial y la dosis correcta (no agitar; es preferible voltear suavemente el vial varias veces). Comprobar fecha de caducidad.

4.- Comprobar el intervalo de tiempo transcurrido desde la última dosis y, si fuera mayor que el previsto, modificar la dosis actual de acuerdo con la tabla III (si no hubiera indicada específicamente otra pauta).

5.- Inyectar en el centro de un pellizco de piel en la cara externa del brazo (subcutánea profunda). Aspirar alguna vez durante la inyección y si se obtuviera sangre retirar la aguja inmediatamente (riesgo de inyección intravascular). En caso de reacción local es aconsejable repartir en ambos brazos, sobre todo dosis iguales o superiores a 0.6 ml del frasco de máxima concentración.

Después de la inyección.

1.- Todos los pacientes deben permanecer en el consultorio un mínimo de 30 minutos. Se debe aconsejar al paciente no realizar ejercicios físicos intensos ni tomar baños calientes o saunas en las horas siguientes.

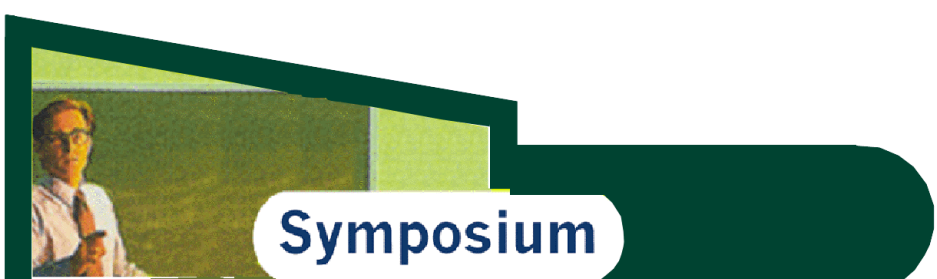
2.- Ante el primer síntoma de picor (palmas, plantas u otras partes del cuerpo), crisis de estornudos, tos persistente, habones-angioedema y/o acortamiento de la respiración... inyectar de inmediato adrenalina (1 mg/ml) por vía subcutánea, 0.1 ml por cada 10 Kg de peso (una regla nemotécnica útil en estos casos es: niños hasta 5 años, 0.2 ml; niños de 6 ó 10 años: 0.4 ml)[11]. Es conveniente colocar encima del punto de inyección un torniquete o manguito de esfignomanómetro y anotar la hora. Si no se produce mejora de los síntomas en 10-15 minutos, se debe repetir la dosis de adrenalina. Ante signos de compromiso respiratorio o circulatorio (hipotención marcada: sistólica <80 mmHg, pérdida de consciencia...): administrar oxígeno con máscara al 40%, canalizar una vía venosa y administrar suero y evacuar al paciente a un hospital rápidamente.

¿De qué material mínimo debemos disponer?

Debe disponerse del material necesario para hacer frente a una posible resucitación cardiorrespiratoria básica:

- Estetoscopio y esfigmomanómetro.
- Torniquetes, jeringuillas y agujas hipodérmicas.
- Fluidos intravenosos.
- Ambú.
- Adrenalina al 1 :1000.
- Antihistamínicos, corticosteroides, teofilinas y vasopresoras para administración parenteral.
- B_2 adrenérgicos inhalados.

En cualquier caso, ni el procedimiento a seguir ni el material imprescindible difieren de los necesarios frente a cualquier reacción anafiláctica. En consecuencia, tanto uno como otro son



de obligado conocimiento y presencia en cualquier dispensario en el que se administre medicación por vía parenteral, sea IT o cualquier otro fármaco.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Prevención de los efectos secundarios.

Para minimizar el riesgo de efectos secundarios, el paciente deberá ser interrogado cuidadosamente, decidiendo la dosis apropiada antes de la inyección. Especial atención deberá prestarse a una historia de aumento de exposición a antígenos relevantes, infecciones bacterianas o viarales recientes, no cumplimiento de la medicación regular (especialmente en asmáticos), reciente historia de asma inducido por ejercicio e incremento de la necesidad de fármacos antialérgicos. En relación al tratamiento regular con fármacos antialérgico es recomendable mantenerlo hasta que la dosis de mantenimiento de la vacuna ha sido alcanzada.

En algunos centros se administran antihistamínicos profilácticos antes de las inyecciones para reducir la severidad de los efectos secundarios. Un estudio doble ciego controlado con placebo de pretratamiento con terfenadina en alergia a veneno de himenóptero mostraba una reducción en los síntomas cutáneos, pero no en los síntomas más severos: respiratorios y cardiovasculares".

Tratamiento de reacciones adversas moderadas.

Las reacciones adversas leves, incluyendo edema local, urticaria leve o rinitis, suelen remitir tratando con antihistámicos orales.

Las grandes reacciones locales pueden ser tratadas con aplicación local de hielo y/o corticosteroides tópicos.

En caso de obstrucción bronquial inmediata, moderada o leve, especialmente en pacientes tratados con extactos *depot,* es aconsejable añadir al B_2 inhalado de acción corta el corticoide sistémico para prevenir las reacciones tardías.

Los pacientes con urticaria deberán ser observados atentamente por la posibilidad de tratarse de signo precoz de una reacción más severa.

Tratamiento de reacciones severas.

Las reaccione sanafiláctica s pueden progresar rápidamente, terminando en desenlace fatal en minutos. Los signos y síntomas precoces d anafilaxia incluyen prurito palmoplantar, eritema intenso de la piel, inyecció nconjuntiva y tos. A continuación pueden aparecer edema de glotis, asma severo, hipotensión... por lo que la adrenalina subcutánea deberá inyectarse inmediatamente y colocar al paciente en decúbito supino.

Coger una vía y administrar líquidos intravenosos. En una segunda etapa del tratamiento estarían indicados los corticoides y antihistamínicos, así como otros fármacos antiasmáticos y otras medidas (ej. oxígeno). En algunos pacientes puede ser útil inyección local de adrenalina alrededor del local de la inyección de alergeno, sola o combinada con la aplicación de un torniquete.

SEGUIMIENTO DE LA IT

Los pacientes con tratamiento inmunoterápico precisan de un seguimiento y controles que serán como mínimo anuales y que deben comprender:

Valoración de la eficacia:

-Registro de síntomas y necesidades de medicación.

-Valoración del impacto de la enfermedad nº de días de absentismo escolar, hospitalizaciones...

– Exposición ambiental a un determinado alergeno relacionando el tiempo de exposición con la intensidad de los síntomas.

Parámetros de valoración:

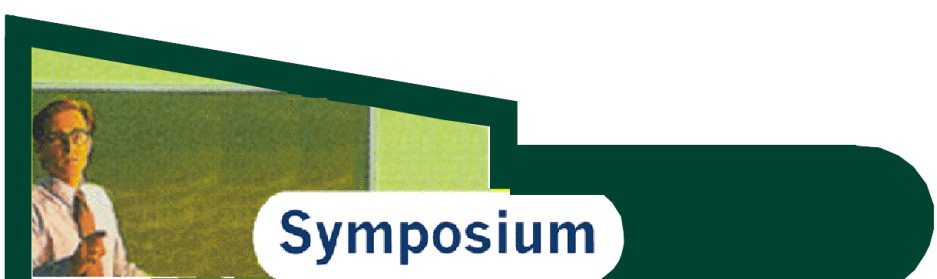
– Pruebas de provocación específica e inespecífica en órganos de choque: conjuntiva, nariz, bronquios.

– Mediciones de la función pulmonar.

– Pruebas cutáneas: existe una correlación entre el grado de disminución de la reactividad cutánea y la del órgano de choque.

Métodos in vitro:

-Aunque se han preconizado diferentes parámetros de laboratorio ninguno de ellos, por sí sólo, resulta válido para monitorizar la eficacia de la IT, puesto que, aunque se modifica a lo largo de la



hiposensibilización, no puede establecerse una relación directa entre estas modi□caciones y la e□-cacia clínica. Los más utilizados son: determinaciones de la IgE total y especifica, determinaciones de la IgG y de algunas subclases, liberación de histamina leucocitaria, variaciones en la reactividad de los basó□los, estudio de las poblaciones linfocitarias..

SEGUIMIENTO DE LA SEGURIDAD

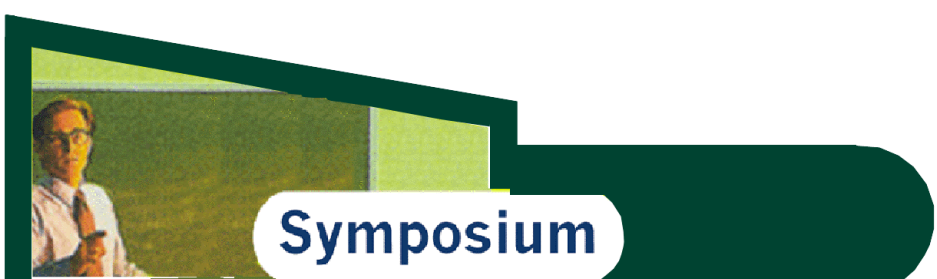
Aunque hemos visto que la IT es un procedimiento razonablemente seguro conviene conocer algunas situaciones en que el riesgo de una reacción sistémica podría ser mayor y que podemos resumir en la tabla IV"'.

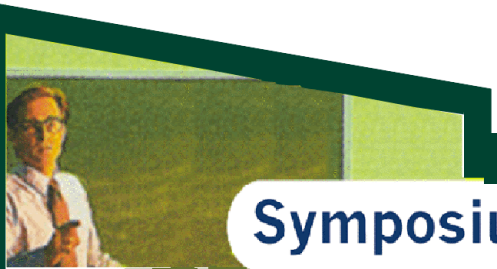
Es importante hacer un interrogatorio previo de cada paciente que va a ser tratado y en ese interrogatorio recoger datos que incluyan las posibles reacciones que pudieran presentarse y un valoración de las mismas de acuerdo al tipo de reacción (local o sistémica y si fueron local o tardía).

En este sentido es útil el graduar las reacciones sistémicas inmediatas, dentro de los primeros treinta minutos, y para ello se ha propuesto la tabla III y la utilización de la cartilla de seguimiento en la IT[11].

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Cuesta E, Boquete M, Cadahia, et al. La inmunoterapia a través de sus publicaciones: análisis de los últimos cincos años (1986.1990). Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1992;7:55-64.
2. International Consensus Report on Diagnosis and Manegement of Asthma. National Institutes of Health Publication n□92-3091 Bethseda. Maryland. Allergy 1992;47 Suppl:23-4.
3. Global Initiative for Asthma. National Institutes of Helath. National Heart, Lung and Blood Institute. 1995. Report NI].: 95-3659.
4. Abramson MJ, Puy RM, Winer JM. Is Allergen Inmunotherapy Effective in Asthma?. A Metaçanalysis of Randomized Controlled Trials. Am J respir Crit Care Med 1995; 151:969-74.
5. Stewart GE, Lockey RF. Systemic Reactuions From Allergen Immunotherapy. J Allergy clin Inmunol 1992;90:567-78.
6. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy Position Paper. Allergy 1993;14 Suppl:48.
7. Álvarez Cuesta E, Boquete Paris M, Cadahia García A. Caracterización de la IT. En: FSEAIC eds. Normativa sobre IT en enfermedades alérgicas. Madrid: SANED; 1990 .p.19-25.
8. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophgoides pteronissinus extract. VI. Sepecific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 1997; 4:450-3.
9. Des Roches A, Paradis L, Knani J et al. Duration of Ef□cacy of Speci□c Immunotherapy (SIT) with Dermatophagoides Pteronssinus (der p) Extract after its Cessation is Related to Skin test Reactivity. J Allergly Clin Immunol 1997 Suppl.
10. Álvarez Cuesta E, Beristain Urquiza A. IT: actualización. En: Libro del año de Alergología. Madrid: Saned; 1993 .P.151-87.
11. Álvarez Cuesta E, Boquete París M, Cadahia García A. Cartilla de seguimiento de la IT. En: Normativa sobre IT en enfermedades alérgicas. FSEAIC eds. Madrid: Saned; 1990 .p.(III-XXV).



12. Gozalo F. Papel del profesional de Atención Primaria en el tratamiento alergeno-específico. En: El enfermo alérgico en Atención Primaria. F. Gozalo, A. Nieto, R. Pelta, M. Boquete, eds. León: Edilesa; 1992 .p. 343-7.

13. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects form fush-immunotherapy with honey bee venom pretreatmente with honey bee venom pretreatmente with terfenadine. Clin Exp Allergy 1992;22:59-65.