

Teorías actuales de la desensibilización

Desensibilización específica. Sus indicaciones y contraindicaciones

Profesor Gronemeyer

Es para mí un gran honor poderles dirigir la palabra con ocasión de su V Simposio sobre el Asma, a propósito de "Desensibilización específica, sus indicaciones y contraindicaciones".

He aceptado muy complacido su invitación, teniendo además en cuenta que desde hace muchos años dedico mi actividad alergológica —tanto en lo que se refiere al diagnóstico como también a la terapia específica de desensibilización— empleando preparados —entre otros— de la casa Abelló. Por ello, en mi ponencia he de expresar también mi agradecimiento por la amistosa colaboración desarrollada con diversos alergólogos españoles —especialmente el grupo del profesor Oehling en Pamplona—, así como por el espléndido apoyo de la industria farmacéutica española.

Al examinar las actuales bases, tanto teóricas como hipotéticas del procedimiento de desensibilización, hay que hacer un estudio histórico retroactivo. Poco tiempo después de descubrirse el fenómeno de la anafilaxis por parte de Charles Richet (1850-1935) y Paul Portier (1866-1962) se planteó en el año 1902 la cuestión de los cuerpos de reacción que desencadenaban este curioso fenómeno. Richet elaboró un esquema, según el cual una toxina con-

tenida en los extractos "Physalien" agregados por vía parenteral, al entrar en contacto con las células del cuerpo, forma una "toxogenina" atóxica primaria, y con una segunda inyección, después de un período de latencia necesario en este proceso, produce por influencia de la toxina sobre la toxogenina previamente existente, una apotoxina que lleva a la anafilaxis.

Como pudieron demostrar las posteriores investigaciones de anafilaxis, se observa que un animal al que se le ha hecho un shock anafiláctico experimenta una fase refractaria pasajera que puede durar hasta catorce días. Las demás dosis del alérgeno específico provocadoras del shock administradas en este período no acusaron ninguna reacción. El animal se encuentra, según la escasez temporal de anticuerpos (consumo o saturación), en un estado que Von Otto (1906) ha descrito como "antianafilaxis". Según Besredka, se alcanza también este estado cuando, en lugar de una sola dosis de shock —mortal a veces—, se administra el antígeno bajo precauciones especiales de inyección, muy diluido por medio de "Refracta dosi". Según ello, Besredka denominó el método que introdujo en 1919 para la desensibilización una "Neutralization lente de la Sensibilisine par l'An-

tigene". Comparó el proceso con una reacción química simple: el ácido sulfúrico se calienta intensamente mediante adición súbita de agua, pudiendo incluso llegar a explotar. Se produce una especie de shock. En cambio, si el agua se añade lentamente, no se produce ningún fenómeno espectacular, ya que el calor tiene tiempo de irse mitigando. Esto correspondería al proceso de la desensibilización.

Este procedimiento, para llegar a la antianafilaxis, constituye la base para el tratamiento de la fiebre del heno con extractos de pólenes, introducido primero por Dunbar (1903) y más tarde por Noon y su colaborador Freemann. Este principio de tratamiento, denominado como desensibilización específica, se amplió pronto, logrando éxito a gran número de otros alérgenos.

Entendemos como desensibilización específica (Desensitization) todas las formas de tratamiento, en las que, mediante aplicación de dosis subclínicas del alérgeno específico, se consigue un estado —semejante a la antianafilaxis— en que se logra una subo-insensibilidad transitoria o duradera. La eficacia del tratamiento de desensibilización está ahora fuera de toda duda, después de más de cincuenta años. Está demostrada por innumerables informes sobre gran número de enfermos y sigue siendo hoy, a pesar de la introducción de los antihistamínicos y esteroides, el método de elección.

Contrariamente a los destacados éxitos de tratamiento, siempre confirmados clínicamente y a pesar de las décadas de experimentación con la terapia de desensibilización, sigue sin conocerse hoy todavía el "proceso básico biológico" en el que se apoya la eficacia clínica. Por ello no es de extrañar que se discutan una serie de hipótesis con argumentos más o menos válidos, de las cuales quisiera citar algunas para luego entrar en más detalles de ésta o aquella hipótesis. Además de la que ya he mencionado:

1. Antianafilaxis por desgaste de anticuerpos o neutralización, cito:
2. Aparición e intervención de aglutininas.
3. Teoría de anticuerpos inhibidores, según Ferstl.

4. Inactivación de las toxinas de shock, a saber: sustancias mediadoras en el sentido de una taquifilaxis.

5. El efecto en el sentido de una estimuloterapia inespecífica, o sea, estimulación del sistema hipófisis-corteza suprarrenal con la distribución consecutiva de corticoides (mediante microshocks repetidos).

6. Inducción de una tolerancia inmunológica, o sea: supresión específica de la producción de anticuerpos en el sentido de una síntesis de reagina.

No me refiero a aquellas teorías o versiones que suponen una combinación de uno o varios de los citados métodos.

- 1) Los fenómenos de antianafilaxis obtenidos mediante investigación con animales de ensayo como fundamento del éxito del tratamiento clínico demostraron en seguida seguir una pista falsa. El desgaste o neutralización de la reagina no se puede determinar ni por la prueba de contagio según Praasnitz-Küstner, ni por la reacción de la piel. Por el contrario —como ha demostrado Sherman, entre otros—, sube el título de reagina especialmente al iniciarse el tratamiento, y luego regresa lentamente al valor inicial, siendo poco frecuente que descienda por debajo de éste.

Según el método empleado, y dependiendo también del grado de pureza del extracto de alérgeno, al cabo de varios meses o años con tratamiento de éxito, aparece un marcado descenso del título de reagina, que no es espontáneo según la edad ni depende de la duración de la enfermedad, sino que es un auténtico efecto del tratamiento. Al principio, sin embargo —según la opinión de la mayoría de los autores—, el éxito clínico del tratamiento no está en correlación —o sólo en forma dudosa— con la elevación del título de reagina. Por el contrario, parece estar el título de reagina en relación directa con la dosis tolerada de alérgenos, según los valores de titulación que pueden facilitarse después de los ensayos con diluciones crecientes de antígeno. Esto se refiere tanto a la oportunidad como a la envergadura de los fenómenos de shock después de las inyecciones terapéuticas de alérgenos, así también como a la posibilidad de diferenciación entre una sensibilización latente y clínicamente actual.

Contra más baja es la dosis de titulación cutánea, tanto más frecuentemente es la expresión de fenómenos clínicos actuales. Estos antiguos datos que existían en la literatura han sido confirmados mediante nuevas investigaciones, que han sido posibles gracias al descubrimiento del IgE por Ishizaka y Johansson. Tanto con ayuda de la prueba Radio-Inmuno-Sorbent (RIST), como de la prueba Radio-Alergo-Sorbent (RAST) —se trata de métodos "in vitro" para determinar la reagina circulante total, así como de la reagina específica—, Johansson y colaboradores pudieron comprobar que, al continuar la titulación de la reagina en el curso de una "desensibilización rush" (o brusca), se produce ante todo un aumento que, al cabo de unos diecisiete días, supone aproximadamente el 161 por 100 para los anticuerpos reagínicos específicos y aproximadamente el 41 por 100 para la reagina total. Sólo al cabo de aproximadamente seis meses de tratamiento se observó un claro descenso de la concentración de reagina en el suero, lo que está supeditado a variaciones —tanto en el descenso como en el aumento— según el alérgeno.

Gracias a estos nuevos métodos "in vitro" —que fueron posibles gracias al descubrimiento del IgE— pueden explicarse algunos de los resultados contradictorios en cuanto al movimiento de la titulación de los diversos anticuerpos.

2) *Blocking antibodies (aglutininas)*

El supuesto de Cooke de que, además del cambio del título de reagina bajo el efecto de alérgeno, aparecía un nuevo anticuerpo con características bloqueadoras (los denominados blocking antibodies) pudo ser confirmado gracias a Loveless, demostrándose que los anticuerpos bloqueadores, al contrario de lo que les ocurre a las reagentas sensibilizadoras de la piel, mediante un calentamiento prolongado a 56 grados no son destruidos, sino que se convierten en termoestables. La presencia de anticuerpos bloqueadores en el suero inactivado por calor de enfermos alérgicos sometidos a tratamiento puede demostrarse de varias formas. El método más sencillo es la prueba de una serie de diluciones del alérgeno

con el suero inactivado por calor de un enfermo alérgico sometido a tratamiento, comparándolo con el suero normal mediante ensayo intracutáneo en un enfermo alérgico no tratado. Para el examen cuantitativo se emplea el ensayo de neutralización, mientras que para la neutralización del alérgeno "in vitro" se hace cuantitativamente mediante el empleo de una reacción Prausnitz-Küstner. No entro en más detalles del método. Una importante mejora del método de ensayo de neutralización es la aplicación que da Von Feinberg y Monroe-Ashmann (denominada "autoensayo por el enfermo" (Patient self test) que por la aplicación del PK se ve obstaculizada no solo por inexactitudes en el método, sino también por el contagio de infecciones de virus. En este caso, antes del tratamiento de hiposensibilización se toma suero del enfermo, congelándolo hasta que se vuelva a emplear. Al cabo de tres o cuatro semanas después de haber terminado la desensibilización, se vuelve a tomar suero del enfermo. Para el propio ensayo se prepara una serie de diluciones de un extracto acuoso de alérgeno. Para los pólenes se empieza con 100 PNU por mililitro con cinco fases de dilución hasta 0,32 PNU por mililitro. Una serie de estas diluciones se prepara cada vez con la misma cantidad del suero previo al tratamiento. Las mezclas se dejan incubar durante la noche, para que los anticuerpos bloqueadores tengan oportunidad de unirse a los alérgenos. Como control se mezcla el suero anterior y posterior con una cantidad correspondiente de solución de cloruro sódico. Seguidamente, se aplican unas pruebas intracutáneas en filas paralelas en la espalda del enfermo —inyectando cada vez 0,02 mililitros—. La proporción de las reacciones positivas en las respectivas fases de dilución proporciona la expresión numérica sobre la actual situación de los anticuerpos bloqueadores. Creo que la prueba P. S. es, basándose en los resultados publicados hasta ahora, un importante hallazgo metódico para la determinación de los anticuerpos bloqueadores. Teniendo en cuenta que, según las nuevas investigaciones en desensibilizaciones realizadas con éxito con tratamiento clínico positivo, la concentración del suero en los anticuerpos bloqueadores es relativamente

pequeña, especialmente también después del descenso del título de reagina, quisiera además agregar a la teoría mantenida hasta ahora sobre el enlace neutralizador de alérgenos de los anticuerpos bloqueadores, la opinión de Strannegart y Behlin, que suponen además el bloqueo de la síntesis de reagina. Esto explicaría por qué el aumento inicial del título de IgE va seguido de un descenso duradero y firme del espectro de la reagina en suero. Con esto se desvirtúa al mismo tiempo la objeción hecha por Von Filipp, de que un anticuerpo bloqueador que se precipita por la circulación de la sangre no puede evitar inmunológicamente una reacción entre la reagina sésil de la mucosa de la nariz y el alérgeno de polen que llega a la mucosa de la nariz, ya que el alérgeno de inhalación llega al órgano de shock en el torrente circulatorio, por lo que al ir con la sangre no tiene ninguna posibilidad de intervenir en la reacción del alérgeno con los anticuerpos bloqueadores.

3) *Anticuerpos inhibidores*

Según el concepto de Von Ferstl, se produce con el alérgeno específico la aparición de los denominados anticuerpos inhibidores, o sea, anticuerpos de reagina en el suero del enfermo sometido a desensibilización, que conducen a una neutralización de la reagina que circula en el torrente sanguíneo. Como, según su concepto, existe una relación constante entre la cantidad de reagina sésil y la reagina circulante, al producirse la neutralización de la reagina circulante sobreviene una expulsión constante de la reagina sésil de los tejidos, con lo que se produce una disminución de la reagina sésil de los anticuerpos inhibidores.

La demostración inmunolectroforética que da Von Ferstl de los anticuerpos inhibidores en el suero de los sometidos a desensibilización, cuya formación se revela por una mayor negatividad en las reacciones cutáneas hasta la desaparición, precisa por tanto una minuciosa confirmación.

4) *Inactivación de las toxinas de shock*

Basándose en los ensayos experimentales (Scheiffarth, Paton, entre otros), es ve-

rosímil que, bajo el efecto de una administración continuada de alérgenos, se liberen cantidades infraumbrales de toxinas de shock —especialmente histamina—, y que esta retención continuada igualmente conduzca a una taquifilaxis, o sea, una menor sensibilidad a la histamina, o sea, que se produce histamina liberada multiplicada en formas biológicamente inactivas, como la acetilhistamina. No puede negarse que estos efectos son demostrables. Sin embargo, no resultan suficientes para explicar cómo con la afluencia natural de alérgeno —como es el caso en la alergia al polen— se llega al éxito del tratamiento en una desensibilización.

Lo mismo puede decirse para:

5) *La activación*

Postulada teóricamente de hipófisis-corteza suprarrenal con aportación de corticoides. Esta no se ha acreditado por el espectro en sangre en el curso de un tratamiento de desensibilización, ni debe bastar, teniendo en cuenta las cantidades precisas terapéuticamente de cortisona para lograr un efecto positivo en el tratamiento, ni controlar eficazmente la producción de reagina.

6) *Inmunotolerancia*

La inmunotolerancia inducida que postula Von Filipp como consecuencia de un tratamiento de desensibilización contra alérgenos heterogéneos, primarios apatógenos, se basa en primer lugar sólo en datos de experiencias hechas con animales y no posee en el tratamiento humano de desensibilización —independiente de las otras suposiciones (lapso de tiempo entre sensibilización y desensibilización) ningún ejemplo adecuado humano-patológico.

Definitivamente, llego a la conclusión que —como ya dije al principio— todavía no existe una teoría válida en general para el mecanismo básico biológico de los fenómenos observados en los tratamientos de desensibilización.

Tanto más he de alegrarme que ahora, en la segunda parte de mi ponencia, deba regresar del "cielo de los supuestos inmunológicos" —tal como dijo Letterer una

vez— a los “problemas práctico-clínicos ligados a la tierra”, refiriéndome a algunas premisas básicas para las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento específico de desensibilización.

La realización de una desensibilización específica requiere que se conozca el alérgeno “actual” causante, o sea, que entre varios alérgenos se abarque completamente su espectro. Esto en principio se da por descontado, pero supone, sin embargo, una exigencia que, según nuestras propias experiencias, no se cumple siempre ni mucho menos. Ya que, independientemente de un diagnóstico incompleto y defectuoso, es absolutamente preciso, para estar seguros en cuanto al diagnóstico, no contentarse solamente con una anamnesis en conexión con una reacción positiva de la piel o la mucosa, o incluso sólo una de ellas, sino que ha de confirmarse la actualidad del alérgeno sospechoso mediante las correspondientes pruebas de provocación en la mucosa bronquial, en ensayos de nariz y de ojos entre otros. Especialmente se hace resaltar esto último en el citado trabajo de Von Johansson, el cual manifiesta que un aumento de la reagina específica después de la desensibilización “rush” está en clara correlación con el resultado positivo de las pruebas de provocación, y es realmente más alto que con el resultado de las reacciones cutáneas positivas. En nuestras propias investigaciones hemos intentado establecer una relación correlativa entre los tres principales criterios de reacciones alérgicas:

Anamnesis, reacción cutánea y ensayo bronquial.

Hemos observado que con una anamnesis positiva y reacción cutánea positiva el ensayo bronquial es positivo en un 80 por 100; con reacción cutánea positiva, solamente en 69 por 100, y con una clara anamnesis, aproximadamente sólo en un 50 por 100. Á cifras parecidas llegaron Ten Cate y otros muchos. Todavía más elocuente se revelan las cifras al referirse a alérgenos aislados. Así, halló Coldal en una alergia al polvo doméstico cutáneo-positiva una prueba de provocación positiva en el 72 por 100; en una alergia al polen, el 59 por 100, y en una alergia al pelo de animales, sólo el 20 por 100. Por consiguiente,

ha de recalcarse que el poder patógeno de los alérgenos sospechosos —especialmente cuando éstos coinciden exposicionalmente y, consiguientemente, falla la anamnesis— ha de aclararse mediante las correspondientes pruebas de provocación.

En principio, se plantea la introducción de una desensibilización únicamente cuando no se puede controlar la ausencia de los alérgenos o, por motivos especiales, no resulta oportuna. Se facilitan entonces las siguientes tres indicaciones, que al mismo tiempo comprenden el catálogo de alérgenos para un tratamiento de desensibilización:

Alérgenos ubícuos, que no pueden eliminarse. Son: polen de árboles, hierbas y flores; polvo doméstico, ácaros domésticos, esporas de hongos y alérgenos de picadura de insectos.

Medicamentos de importancia vital: insulina y otros preparados hormonales, PAS, estreptomycin, penicilina, etcétera. (Los enfermos tanto como el personal asistencial.)

Algunos alérgenos profesionales, para los cuales una profilaxis de exposición supone un cambio de profesión, el desempeño de una tarea, etcétera, tales como el polvo de harina y de cereales, pelo de animales, polvo textil, polvo de madera y otros más.

La mayoría de los alimentos se pueden eliminar sin dificultad, y por ello no se citan en el catálogo de alérgenos antes aludido. Excepción hecha de la desensibilización peroral en los niños, los resultados de los tratamientos no son satisfactorios (Rowe). Además, para el elevado grado de sensibilización que se halla frecuentemente —especialmente frente al pescado y huevos de gallina— resulta peligrosa una desensibilización.

CONTRAINDICACIONES

Como contraindicaciones para llevar a cabo una desensibilización específica aparecen las siguientes:

Los procesos con complicaciones infeccioso-inflamatorias dentro del área del órgano de reacción, especialmente la rinitis purulenta, la bronquitis, sinusitis y bronquiectasias. Por ello es preciso un trata-

miento de desinfección, y en determinadas circunstancias intervención quirúrgica antes de iniciar una desensibilización.

En el embarazo se recomienda por lo general abstenerse de efectuar una desensibilización. Hay que tener en cuenta que el aumento hormonal provocado por el embarazo puede influenciar en el 30 por 100 de las embarazadas el curso de la reaccionabilidad alérgica, tanto en sentido positivo como negativo, de tal forma que el grado actual de sensibilización —para fijar una dosificación adecuada— puede experimentar complicadas variaciones. A esto hay que añadir que las sustancias intermedias que se liberan por la reacción alérgica-anticuerpos (histamina, entre otras) se encuentran con un útero de mayor reaccionabilidad, de forma que en determinadas circunstancias pueden surgir trastornos tales como hemorragias, aparición de dolores de parto e incluso abortos. Por el contrario, no es necesario interrumpir generalmente —en el caso de haber embarazo— un tratamiento de desensibilización, una vez alcanzada la dosis final.

En las enfermedades de ojos tuberculosas, así como las tuberculo-alérgicas, no

es aconsejable un tratamiento de desensibilización, ya que algunas reacciones focales inespecíficas en el sentido del fenómeno de Sanarelli-Schwartzmann pueden llevar a importantes complicaciones del padecimiento oftalmológico.

Todas las enfermedades internas, especialmente aquellas en cuya base hay principalmente o secundariamente un auto-inmunomecanismo —como el hígado inflamado— y enfermedades renales, tireotoxicosis, encefalitis, etcétera, hacen descartar un tratamiento de desensibilización.

La falta que se comete más a menudo es iniciar una desensibilización en una fase avanzada de la enfermedad (enfisema, "cor pulmonale", bronquiectasia, etcétera) en la que la patogénesis primaria tiene sólo un significado secundario y ofrece solamente un interés histórico.

Señoras y señores, para terminar, debo insistir una vez más en que, siguiendo estrictamente las indicaciones, así como las contraindicaciones citadas, la desensibilización puede ser una excelente medida terapéutica que cumpla las esperanzas del médico y del enfermo.