

Estudios inmunológicos en el curso del tratamiento hiposensibilizante con extractos depot

Doctor F. Muñoz-López*

INTRODUCCION

El tratamiento propio en Alergología es la hiposensibilización específica, método que consiste en la inyección, por vía subcutánea, de dosis crecientes en concentración y volumen del alérgeno responsable de la sensibilización alérgica. Con este procedimiento el organismo llega a tolerar la sustancia responsable del problema clínico, es decir, al alérgeno.

Este método se conoce como método de desensibilización de Besredka, introducido en terapéutica por Dunbar en 1903; su utilidad se mantiene a lo largo de tantos años, siendo la terapéutica princeps en Alergología.

El mecanismo más admitido por el cual se llega a tolerar el alérgeno, estriba en la producción de sustancias específicas, provocada por las sucesivas inyecciones, que impiden la unión del antígeno con el anticuerpo correspondiente, es decir, se interponen esas sustancias entre el alérgeno y su correspondiente reagina, por lo que se las llama "anticuerpos bloqueantes". Estos elementos han sido estudiados inicialmente por Loveless en 1940. Las propiedades de esos anticuerpos se recogen en el cuadro I.

El disolvente del alérgeno utilizado para el uso en terapéutica es la solución salina fenicada; estos preparados acuosos, por ser de absorción rápida, deben inyectarse con intervalos de tiempo inicialmente muy breves, cada día o cada dos días, hasta alcanzar la dosis máxima, pasando después a inyecciones cada tres días, después cada

semana y, finalmente, cada quince o treinta días. Este procedimiento, eficaz, es molesto para el niño que ha de soportar muchas inyecciones, que si bien son poco molestas para los niños suponen un trauma psíquico que puede ser importante.

La introducción de los extractos piridínicos, con la precipitación por el sulfato aluminico potásico, ha supuesto un importante avance en la terapia hiposensibilizante al permitir la administración del alérgeno a intervalos muchos mayores, ya que al quedar retenidos en el tejido celular subcutáneo, liberándose en muy pequeñas cantidades, se comportan como sustancias de depósito, con acción continuada durante bastantes días.

Dado el interés que este método puede representar en el tratamiento hiposensibilizante de los niños con problemas alérgicos, en especial asma bronquial, y con objeto de comparar los resultados clínicos e inmunológicos, en el Servicio de Alergia de la Clínica Universitaria de Pediatría de Barcelona se sigue un estudio, según las directrices que se exponen seguidamente, recogiendo los primeros resultados obtenidos.

MATERIAL Y METODOS

Se recogen los resultados iniciales del tratamiento de once niños, cuyas edades están comprendidas entre los cuatro y ocho años, diagnosticados todos ellos de asma bronquial sensibilizados a neumogérgenos: nueve de ellos al polvo de casa, uno a pólenes de gramináceas y una sensibilización mixta a polvo y pólenes.

El diagnóstico de estos casos se ha efectuado mediante pruebas cutáneas intradér-

* Servicio de Inmunología y Alergia. Clínica Universitaria de Pediatría, Facultad de Medicina de Barcelona (profesor M. Cruz).

CUADRO I

ANTICUERPOS BLOQUEANTES. PROPIEDADES (SEGUN SEHOM)

Fijación en piel y mucosas humanas.....	(-)
Paso a través de la placenta.....	+
Termoestabilidad a 56°.....	++
Combinación "in vitro" con el alérgeno.....	+
Determinación por medio de la hemaglutinación positiva.....	+
Movilidad electroforética.....	2
Coefficiente de sedimentación.....	7 S
Absorción por inmunosueros específicos contra.....	globu.
Inactivación por el mercaptán.....	(-)
Degradación por la papaína.....	rápida

micas con extractos Abelló. La vacunación se ha recomendado en estos niños al presentar pruebas francamente positivas evaluadas entre dos y tres cruces.

A todos los niños se han efectuado exámenes complementarios para fijar el carácter alérgico del proceso y como estudio clínico general: hemograma, recuento de eosinófilos en sangre, eosinófilos en moco nasal, radiografía de senos paranasales, radiografía de tórax, tuberculina, test de látex-histamina y látex-serotonina.

En todos los niños se ha valorado el contenido sérico de inmunoglobulinas por el método de inmunodifusión radial, según Mancini, efectuando determinaciones antes de iniciar el tratamiento y a los tres meses del comienzo del mismo; en tres casos se ha efectuado una tercera valoración tres meses más tarde.

El tratamiento se sigue con extractos depot Abelló a las dosis recomendadas, según la pauta I de las normas que acompañan al preparado (cuadro II). Los intervalos entre las inyecciones son de diez días para el frasco I, de 15 para el frasco II y de 20 para el III.

La *tolerancia* a estos extractos ha sido perfecta, no habiéndose observado reacciones locales ni generales al administrar las dosis ni en un período de cuarenta y ocho horas después de la inyección, lo que ha permitido seguir exactamente las pautas recomendadas.

Como *medicación asociada* se han empleado antihistamínicos, antiserotonínicos, vitaminoterapia, calcioterapia. En ningún caso se han administrado preparados con corticoides ni con gammaglobulina, que habrían desvirtuado los resultados de este estudio.

RESULTADOS

La valoración clínica y los valores de inmunoglobulinas (IgM, IgA e IgG) en los tres momentos en que se han efectuado, se recogen en el cuadro III.

Clínicamente todos los niños, con excepción del número 3, han experimentado mejoría en el período que comprende esta experiencia.

Las inmunoglobulinas han sufrido variaciones:

IgM: En el primer trimestre de tratamiento, en nueve casos aumentaron las cifras de IgM en porcentajes muy variables, correspondiendo la elevación más baja al caso número

CUADRO II

PAUTAS Y DOSIS DE LA VACUNA-DEPOT

<i>Frasco I</i>	
0,1 ml.	= 10 PNU
0,2 ml.	= 20 PNU
0,4 ml.	= 40 PNU
0,7 ml.	= 70 PNU
<i>Frasco II</i>	
0,1 ml.	= 100 PNU
0,2 ml.	= 200 PNU
0,3 ml.	= 300 PNU
0,45 ml.	= 450 PNU
0,7 ml.	= 700 PNU
<i>Frasco III</i>	
0,1 ml.	= 1.000 PNU
0,2 ml.	= 2.000 PNU
0,4 ml.	= 4.000 PNU
0,7 ml.	= 7.000 PNU
1,0 ml.	= 10.000 PNU

CUADRO III

Caso núm.	Nombre	Edad	Alergeno	Resultado clínico	IgM	IgA	IgG
1	Alq.	5 a.	Polvo c.	Mejoría	120	67	650 (1)
					180	75	880 (2)
					152	210	1.900 (3)
2	Borr.	4 a.	Polvo c.	Mejoría	60	57	620
					40	80	850
3	Benit.	8 a.	Pólenes	Igual	60	28	450
					104	45	500
					84	40	420
4	Ball.	6 a.	Polvo	Mejoría	32	65	500
					85	110	750
5	Cria.	5 a.	Polvo	Mejoría	45	70	640
					52	115	880
					154	200	970
6	A. G. ^a	4 a.	Polvo c.	Mejoría	48	130	380
			Polen		60	110	850
7	L. G. ^a	5 a.	Polvo c.	Algo mejor	60	105	1.060
					84	60	700
8	Niet.	5 a.	Polvo	Mejoría	35	40	330
					100	45	580
9	Prit.	5 a.	Polvo	Mejoría	60	75	650
					85	160	600
10	Trav.	5 a.	Polvo	Mejoría	48	65	650
					114	225	1.250
11	Villa.	6 a.	Polvo	Mejoría	154	110	580
					110	125	950

(1) Antes de iniciar el tratamiento.
(2) A los tres meses de iniciado.
(3) A los seis meses. = Las cifras corresponden a miligramos por 100.

5. que pasó de 45 miligramos a 52, y la más alta al número 10, que se elevó 66 miligramos sobre la cifra inicial. Los casos 2 y 11 experimentaron descensos apreciables.

Los casos números 1, 3 y 5, que se han valorado también a los seis meses de iniciado el tratamiento, experimentaron una variación en sentido descendente los números 1 y 3, y una gran elevación el número 5.

IgA: También se elevó en nueve casos en el primer trimestre, en proporciones muy variables, siendo la más pequeña la del caso número 8 que experimentó una elevación de cinco miligramos, mientras que el número 10 se elevó 160 miligramos sobre el valor inicial. En los casos 6 y 7 la cifra de IgA descendió.

En el caso 3 disminuyó la IgA en el segundo semestre, mientras que en el 1 y el 5 aumentaron considerablemente el contenido de esta inmunoglobulina.

IgG: Salvo en dos niños (7 y 9) la IgG se elevó también en valores muy variables,

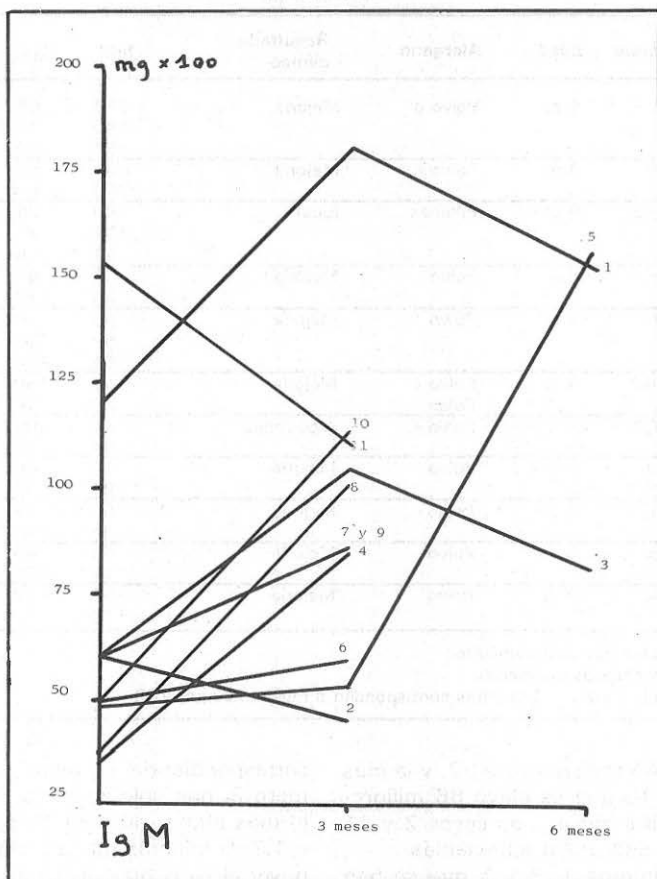
correspondiendo el menor ascenso al número 3, que sólo se elevó 50 miligramos, y el más alto el número 10 que pasó de 650 a 1.250 miligramos. Los niños 7 y 8 disminuyeron su contenido en la IgG.

En el segundo trimestre el número 3 sufrió un descenso, aumentando considerablemente en el número 1 y menos el número 5.

DISCUSION

La administración de sustancias que el organismo reconoce como extrañas, provoca la producción de anticuerpos contra esa sustancia.

La *respuesta inmunitaria primaria* se caracteriza por la producción de globulinas macromoleculares del tipo de la IgM. En una fase posterior, de modo transitorio, se pone en marcha la producción de anticuerpos con un peso molecular inferior, correspondiente a la IgA. Finalmente aparecen los anticuerpos correspondientes a la *fase*



secundaria de la respuesta inmunológica, soportados por la IgG.

Esto mismo ocurre en el caso de que el antígeno sea una sustancia normalmente no antigénica, pero que en determinados individuos es capaz de provocar la respuesta de defensa, comportándose como *alergeno*, cuyos anticuerpos específicos producidos por el organismo, se denominan *reaginas*, que son inmunoglobulinas del tipo IgE.

El *antígeno bloqueante*, que parece ser el factor ligado a la respuesta inmunitaria como consecuencia de la terapéutica hiposensibilizante (producida también espontáneamente, en escasa cantidad), es una globulina de coeficiente de sedimentación por ultracentrifugación de 7 S, con emigración electroforética a nivel de las gamma2

globulinas, es decir, es una globulina englobada dentro de la IgG.

Con estas premisas, cabe decir que el exponente de la respuesta inmunitaria favorable como consecuencia de la vacunación específica con finalidad hiposensibilizante, es el aumento de las fracciones inmunoglobulínicas séricas, correspondiendo la IgM y la IgA a la respuesta primaria y de transición, respectivamente, y la IgG a la respuesta secundaria y a la producción de anticuerpos bloqueantes.

En los casos aquí estudiados se aprecia un aumento considerable de las fracciones inmunoglobulínicas en nueve de los once niños, valorando estas elevaciones en su conjunto, pues si bien en los casos 2 y 11 la IgM disminuye, en cambio aumenta la

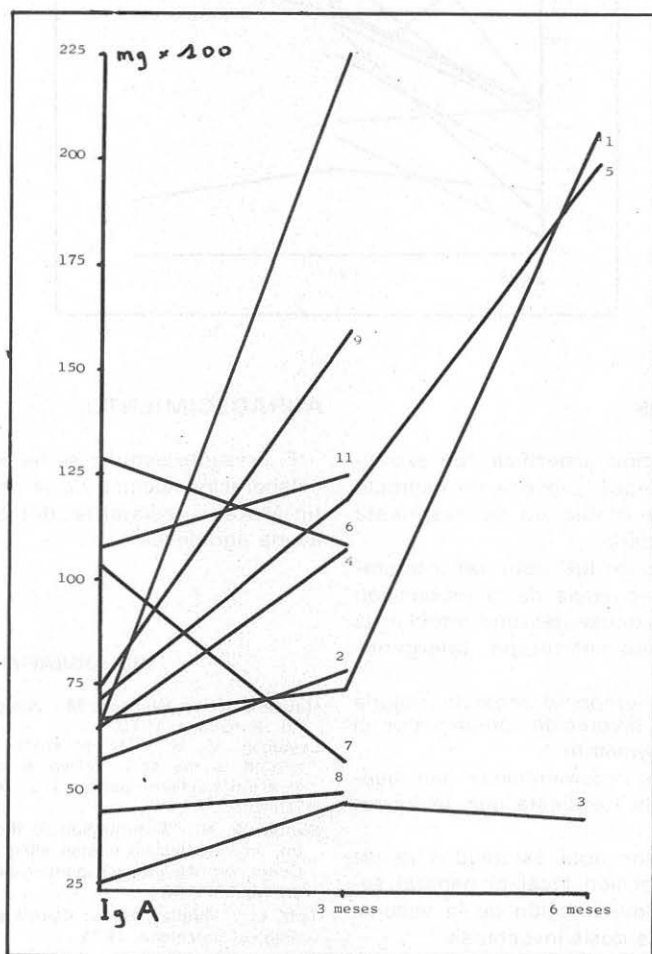
IgA y la IgG, es decir, ha faltado la primera fase de producción de macroglobulinas.

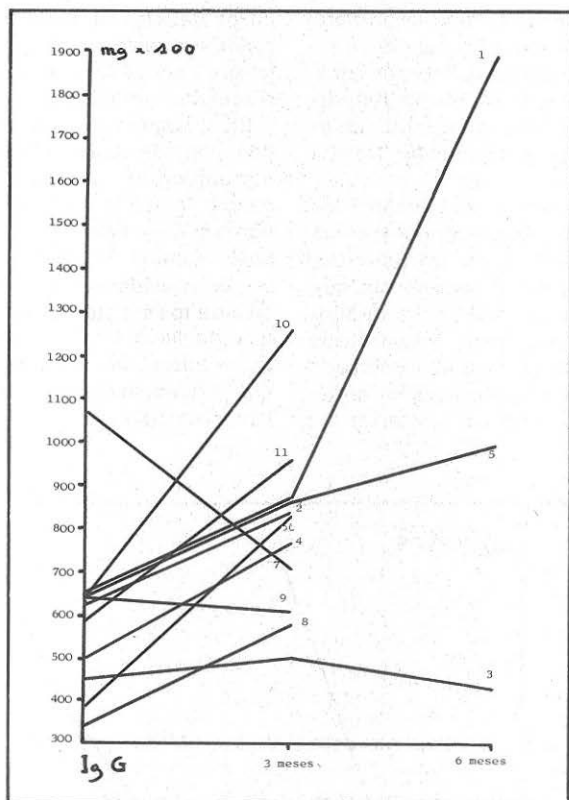
El caso número 7 solamente experimentó la respuesta primaria, pero no ha habido estímulo inmunitario secundario hasta el momento de la primera valoración tras el inicio de la vacunación.

El número 3 apenas ha modificado los valores de las tres inmunoglobulinas a los tres y a los seis meses de tratamiento, siendo el único niño de la experiencia que sigue la desensibilización a pólenes (gramináceas) exclusivamente; este solo fracaso del tratamiento no tiene ningún significado en la estadística, pues puede tratarse de un niño con mala respuesta inmunitaria; las

cifras basales de las tres fracciones, especialmente la IgA y la IgC ya son muy bajas, lo que apoyaría ese supuesto defecto de respuesta inmunitaria.

Clínicamente los resultados se corresponden con los datos obtenidos en el estudio inmunológico, o sea, mejoría de nueve casos; mejoría menos manifiesta en el número 7 y, finalmente, sin variación en el niño número 3. La mejoría de estos niños no se considera como consecuencia exclusiva de los efectos de la hiposensibilización, que no lleva tiempo suficiente, sino por la protección del tratamiento coadyuvante que siguen los niños simultáneamente a la vacunoterapia.





CONCLUSIONES

1. La vacunación específica con extractos piridínicos (depot) provoca un estímulo inmunológico favorable en su respuesta primaria y secundaria.

2. El aumento de IgG debe ser interpretado como consecuencia de la producción de anticuerpos bloqueantes que impiden la reacción antígeno-anticuerpo (alergeno-reagína).

3. Al mismo tiempo se constata mejoría clínica evidente, favorecida también por el tratamiento coadyuvante.

4. Las pautas recomendadas son buenas al provocar la respuesta que se ha referido.

5. En los niños aquí estudiados no se ha producido reacción local ni general secundaria a la administración de la vacuna, en ninguna de las dosis inyectadas.

AGRADECIMIENTO

El presente estudio se ha realizado con la colaboración técnica de la doctora M. Martín-Mateos, asistente del Servicio, cuya ayuda agradecemos.

BIBLIOGRAFIA

- Hansen, K. y Werner, M.: *Alergia Clínica*. Salvat Ed., Barcelona, 1970.
- Loveless, M. H.: "The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum treated hayfever patients". *J. Immunol.*, 38, 25, (1940).
- Sehon, A. H.: "Contribution to the Panel-Discussion on in vitro test in human allergic diseases", In: *V Congr. Int. Alergología* (ponencias). Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1964.
- Tuft, L. y Mueller, H. L.: *Alergia en el niño*. Ed. Pediátrica. Barcelona, 1971.