

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN PEDIATRÍA¹

ANTONIO ARJONA CASTRO
ACADÉMICO NUMERARIO

Resumen: Se aborda el uso de la Inmunoterapia específica en pediatría desde los 4 años hasta la adolescencia: concepto, historia, indicaciones, y condiciones para su administración. Se hace una revisión bibliográfica y se aborda el uso de extractos modificados (alergoides) por su menores efectos secundarios y buena tolerancia.

Se aporta la experiencia de 50 pacientes afectos de asma extrínseca (pólenes y ácaros) entre 4 y 15 años a los que se les administró extractos alergénicos retardados polimerizados con glutaraldehído en pauta preestacional evaluando su eficacia mediante el control de la sintomatología durante la estación polínica y consumo de medicación y la frecuencia de las crisis asmáticas fuera de época estacional desencadenada por procesos víricos del aparato respiratorio superior.

Palabras clave: Alergoides \ Inmunoterapia específica \ Efectos \ Tolerancia.

A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE INMUNOTERAPIA

Introducción:

Consiste la inmunoterapia específica en administrar dosis repetidas a concentraciones y cantidades crecientes hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (MDT), dosis que se mantiene periódicamente durante largo tiempo. La sustancia administrada es un extracto de alérgeno responsable de la enfermedad.

Se considera unánimemente como el único tratamiento etiológico de la alergia, capaz de modificar la reactividad inmunológica del paciente alérgico, siempre y cuando se cumplan una serie de condiciones referentes al diagnóstico y al

¹ Comunicación presentada al VIII Annual Congress of the European Society of Pediatric Allergy and clinical Immunology (Espaci), Lisboa, 17-21 Mayo de 1997.

procedimiento terapéutico². Pese a sus detractores actuales es uno de los tratamientos más frecuentemente administrados en Estados Unidos.³

Por mi experiencia en niños desde los 4 años tengo el criterio que su uso adecuado, con indicaciones bien precisas, hacen de ella una alternativa viable, y muchas veces imprescindible en el tratamiento del asma moderado-grave de causa alérgica en el niño a partir de los 4 años de edad. Es digno de resaltar que en niños menores de 6 años el asma con alergia a pólenes se manifiesta fuera de la temporada de polinización por crisis asmáticas desencadenadas por infecciones víricas del aparato respiratorio superior. Estas crisis con uno o dos ciclos de inmunoterapia específica desaparecen.

Historia:

- El tratamiento nace a raíz de los trabajos de los microbiólogos de a principios de siglo que pensaban que la alergia estaba ligada a las toxinas lo mismo que los procesos infecciosos.

- 1911. Noon y Fredman realizan experimentos con suero de conejo.

- Ramírez consigue transmitir por transfusión la sensibilización al epitelio de caballo. Prausnitz y Küztner muestran que el sujeto alérgico posee un factor que sensibiliza pasivamente la piel del sujeto sano. (Reagina).

- Cook, 1928, demuestra que la Inmunoterapia genera antic. bloqueantes.

- 1966. Ishizaka y Johansson descubren la Ig E(reagina).

- 1977. Los grupos escandinavos definen la unidad biológica (UB), estimada como HEP (Prick Equivalente Histamina) útil para estandarizar los antígenos, tanto diagnósticos como terapéuticos.

Después se introduce RAST , Rast inhibición, Inmunoelectroforesis, Inmunoelectroforesis cruzada, Radioinmunoelectroforesis cruzada, Inmunoblotting. Todo estos avances han permitido la caracterización de los alérgenos presentes en el extracto y su posterior cuantificación en unidades masa de alérgeno mayor etc, lo que ha permitido tener extractos más puros, mejor caracterizados y estandarizados.

- Se ha determinado la estructura (glicoproteica) con la secuenciación de los aminoácidos, caracterización antigénica etc.⁴

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Mecanismos de actuación⁵: Se pueden resumir: o inducir la formación de anticuerpos bloqueantes de la Ig E (IgG) o evitar la síntesis de anticuerpos Ig E

² González Trapote, L. *Inmunoterapia. Concepto. Estudio del paciente pediátrico antes de la inmunoterapia. En II Forum Internacional de alergología Asamología Pediátricas*. J.R. Prous Eds., Barcelona, 1990; 33-40.

³ Bousquet, J. Michael, F.B.. *Specific immunotherapy: A treatment of the past?* ACI News, 1989; 1(1): 7-10.

⁴ Olivé Pérez, A.: Inmunoterapia específica, en *Rinitis alérgica*, Vol. 2, p. 187-188, Barcelona, 1992.

⁵ Patterson, R. Liberman, P. Irons, J.S., Pruzansky, J.J., Meztger, W.J. y Zaiss, C.R.: *Immunotherapy*. En *Allergy Principles and Practice*, Ed. E. Middleton, C. Reed, E. F., Ellis, edic. C.V. Mosby co., 2ª Edición, p. 1119. St. Louis, 1983.

(aumento de la expresividad linfocitaria para los receptores de la interleuquina 2)

Tipos de extractos

- Acuosa.
- Semidepot (H. de aluminio, tirosina)
- Alergoide (polimerización de Glutaraldehído y Formaldehído)

Estandarización de los extractos: Unidades biológicas HEP.

(Miden la capacidad de unirse a Ig E). Los antígenos de hongos no están estandarizados ni valorados en unidades biológicas. En resumen la caracterización de los antígenos se lleva a cabo mediante técnicas de biología molecular. En estos momentos los antígenos relacionados con pólenes y ácaros están perfectamente identificados. También algunos producidos por algunos alimentos. Hay una nomenclatura internacional de los principales antígenos.

Tipos de extractos

- pólenes (olivo, gramíneas, hierbas (artemisa, chenopodio, parietaria)
- ácaros (Dermatophagoides farinae y pteronysinus)

Indicaciones : el asma alérgico es la principal indicación de la inmunoterapia específica.

Condiciones para poder administrar la inmunoterapia:

Según Muñoz López⁶ es indispensable entre otras premisas:

1- Asma de moderado a grave.

2- Un diagnóstico correcto del asma con demostración del alérgeno tanto *in vivo* como *in vitro* (sólo positividad intensa).

Neumoalérgenos: ácaros, pólenes, hongos, epitelios. Mezclar sólo uno o dos alérgenos.

Mezclas no heterólogas (pólenes, hongos...). Mejor alérgenos aislados. Dosis correctas para cada edad e intervalos correctos. Dosis máxima tolerada.

3- Funcionalismo respiratorio aceptable (comprobación clínica, espirometría...) e intercrisis asintomáticas.

Indicaciones de la Inmunoterapia en las Rinitis alérgicas⁷.

- Rinitis polínicas de estación corta (fracaso tratamiento sintomático y signos de hiperreactividad bronquial.)

- Polinosis de estación larga por intolerancia médica. Hipereactividad bronquial

- Rinitis por ácaros. Fracaso terapéutico. Sintomática (control ambiental, desacarinización, esteroides tópicos y antihistamínicos).

⁶ Muñoz López, F. *Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia*, Barcelona, 1989, 119-134.

⁷ Thomas, E. van Metre, Jr. y N. Franklin Adkinson, Jr., «Inmunoterapia para la enfermedad por aerolergenos», en: *Alergia, Principios y Práctica*, versión española de la tercera edición, p. 1231 y ss. St. Louis, 1991.

(No hay indicación en rinitis alérgicas por epitelios, hongos) No hay indicación en rinitis vasomotoras o residuales.

B. INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS MODIFICADOS: ALERGOIDES

- Objetivo de modificar un alérgeno es el de mantener su inmunogenicidad y disminuir o eliminar al propio tiempo su alergenidad.-

Procedimientos:

1. Polimerización con glutaraldehído
2. Polimerización con formaldehído.

Experiencia:

- 1970. March y colaboradores utilizan el término alergoide para designar este tipo de extractos.

- 1975. Norman y colaboradores publican los primeros resultados con 42 pacientes tratado con alergoide de gramíneas tratado con formaldehído. La dosis alcanzada es 42 veces mayor que con polen no modificado y la respuesta de anticuerpos IgG fue tres veces mayor.

- 1980. Se presenta estudio multicéntrico americano con polimerizado de ambrosía con una dosis de hasta 500 mcg de antígeno E.

Clínicamente se observa una clara mejora con menos síntomas secundarios.

- March y colaboradores en 1981 y Norman y colaboradores en el mismo año, presentan una revisión crítica de sus estudios con alergoides durante 10 años con resultados clínicos excelentes y estudios inmunológicos (Anticuerpos Ig G Rast inhibición).

- 1991 se publican los trabajos obtenidos con parietaria por Camimeo y colaboradores: 11 enfermos con alergoides se comparan con un control con antígeno nativo: el alergoide fue superior en mejorar los síntomas nasales y en elevación de Ig G séricos, así como en ahorro de medicación.

En 1996 se ha realizado en Italia un ensayo realizado con 10 pacientes monsensibilizados a polen de *phleum pratense* tratado con extractos modificados⁸ publicado en un ensayo.

Como conclusión diremos que los alérgenos modificados o alereoides presentan:

1. Menor tasa de reacciones indeseables, especialmente de carácter sistémico. Personalmente en una serie de 100 niños, entre 4-11 años, atendiendo bien a MDT no ha habido ninguna reacción sistémica.

2. Buena respuesta clínica, igual o superior a los antígenos nativos. Los síntomas de asma se atenúan tanto en época estacional en caso de alergia a pólenes e interestacional -cuando se trata de un asma por alergia a alérgenos perennes durante todo el año- y sobre todo desaparecen las crisis de asma por infecciones víricas del aparato respiratorio superior.

⁸Vitorio R. et all. «Preseasonal specific immunotherapy with modified phleum pratense allergenic extracts: Tolerability and effects». *Allergologia et immunopathologia*, 1996; 24,6 (2545-262).

3. Buena respuesta inmunológica.

4. Permiten alcanzar dosis muy superiores a las obtenidas con la inmunoterapia convencional. Personalmente sólo utilizo inmunoterapia fuera de la estación polínica y en caso de alergia a ácaros en temporada de menor humedad ambiental.

5. Existen alergoides a diversos pólenes (olivo, gramíneas, parietaria, ambrosia) y ácaros.

Duración del tratamiento. El mínimo suele ser tres años con ciclos durante 4- 5 meses. Este tiempo puede alargarse uno o dos años más en caso de recaída de la sintomatología bronquial.

C- ESTUDIO DE 50 PACIENTES CON ASMA ALÉRGICO TRATADOS CON INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON EXTRACTOS ALERGÉNICOS MODIFICADOS

Experiencia personal.

Material y métodos.

50 pacientes han sido seleccionados para el estudio: 23 varones y 27 hembras, entre 4 y 17 años. Caracterizados por tratarse de 50 pacientes con historia clínica de asma rinitis y conjuntivitis por alergia a pólenes del olivo y gramíneas.

El diagnóstico se hizo por *prick test* y determinación de Ig E específica.

Parámetros controlados:

1. Síntomas: rinoconjuntivales, tos, crisis asmáticas (leve, moderado, grave) y número de crisis asmáticas.

2. Consumo de antihistamínicos, corticoides tópicos (budesonida), corticoides inyectados y/u orales, beta-2 agonistas (terbutalina, salbutamol).

3. Efectos secundarios (reacción local y sistémica).

Resultados: En 38 pacientes se apreció una disminución apreciable del número e intensidad de la sintomatología clínica en estacional y disminución del uso de medicamentos, y en 10 una leve mejoría. En 2 no se notó mejoría alguna. En 45 pacientes desaparecieron o disminuyeron el número de crisis. Desaparecieron o disminuyeron las crisis asmáticas desencadenadas por infecciones víricas de vías respiratorias superiores. Se apreciaron en 6 pacientes 7 reacciones locales y en ninguno reacciones sistémicas.

Conclusión:

Considero la inmunoterapia específica, especialmente con la administración de extractos modificados (alergoides), como alternativa necesaria en asma de etiología alérgica formando parte del arsenal terapéutico con el que hoy contamos junto con las medidas de control medio-ambiental y las medidas farmacológicas adecuadas (corticoides inhalados y corticoides tópicos, parenterales u orales) y fármacos beta -2 agonistas.

⁹ Negro, J.M. et all, «Rentabilidad terapéutica de la inmunoterapia en el asma Ig E dependiente», *Act. Ped. Esp.* 1995; 55:61-66.

La inmunoterapia es a la larga el tratamiento más barato, pues aunque en España durante 1995 se puede cifrar la facturación de la inmunoterapia prescrita para el tratamiento de las rinitis y asma alérgicos en 4500 millones de pesetas, esto supone sólo el 20% del tratamiento farmacológico⁹.

Respecto a su eficacia es necesario reafirmar que los estudios llevados a cabo a largo plazo en niños, demuestran que en tres de cada cuatro niños persiste el asma durante su vida de adultos, se observa su evolución natural¹⁰. Por el contrario en un estudio de seguimiento durante 20 años de 668 niños asmáticos, se demostró que tres de cada cuatro que habían recibido inmunoterapia no tuvieron asma en la edad adulta¹¹.

¹⁰ Johnstone DE. «Some aspects of the natural history of asthma». *ANN Allergy* 1982; 49:257-64.

¹¹ Rackeman F.M., Edward, M.E. *Asthma in children. A follow up study of 688 patients after an interval of twenty years*. *N. England J. Med.* 1952; 246:815-63.