

Comportamiento de la reactividad cutánea y los valores de IgE total e IgE alérgico específico en niños con un año de inmunoterapia supervisada

*Dr. Víctor Manuel Muñoz ***, Dr. José Huerta López ***, Dr. Guillermo Wakida K.
Ing. José Luis Pablo Match **, Lic. Romelia Velazco Ortiz **

RESUMEN

Se estudiaron 30 niños con diagnóstico de asma bronquial alérgica sensibles al Dermatofagoides con edades en un rango de 35 a 14 años. Se cuantificó el tamaño de la pápula y eritema de la prueba cutánea así como los niveles de IgE total y específica al inicio de la inmunoterapia específica con antígenos acuosos peso/volumen y se les monitorizaron ambos parámetros a los 6 meses y al completar 12 meses de tratamiento.

Las dimensiones para la pápula disminuyeron en un 45.7% para el D. pteronyssinus y para el D. farinae un 48.1% de igual manera el eritema disminuyó un 25% para el D. pteronyssinus y un 17.27% para el D. farinae, al cabo de un año de inmunoterapia.

Los niveles séricos totales de IgE promedio e iniciales fueron 696.23 ± 711.35 UI, disminuyeron un 27.73% a los 6 meses y al finalizar los 12 meses las cifras séricas fueron de 162.23 ± 75.25 UI, con un decremento respecto al inicio de un 55.79% ($P < 0.0001$).

INP. Laboratorio Alergia e Inmunología.
INP. Asesor de Servicios de Investigación Clínica.
INP. Servicio de Alergia Pediátrico México, D. F.

La IgE específica también se modificó luego de 1 año de tratamiento y para los niños sensibles al Dermatofagoides pteronyssinus 22/30 cambiaron su clase de Rast a una menor (73.33%) mientras que para el D. farinae 18/26 cambiaron a una clase menor de Rast (69.23%).

Al cabo de 12 meses de tratamiento con antígenos acuosos los parámetros de reactividad cutánea así como las cifras séricas para IgE total y específicas disminuyeron ostensiblemente.

SUMMARY

We studied 30 children with diagnosis of allergic asthma with a range of age between 35 to 14 years. We measured the size of the wheal and flare reaction of the skin prick tests, total and specific IgE before we started the specific immunotherapy with aqueous antigen W/V and we monitorized this parameters at 6 and 12 months of treatment.

The size of the wheal decrease 45.7% for Dp and 48.1% for Df. The flare reaction decrease 35% for Dp and 17.27% for Df after a year of treatment with specific immunotherapy.

The mean IgE initial valúes were 696.23 + 71135 UI and decrease 27.73% at the six months and 162.23 ± 75.25 UI with a decrease of 55.79% at 12 months (F<0.0001).

The specific IgE for Dp decrease on class in 22 of 33 patients (7333%) and for Df 18 at 26 patients (69.23%).

After a year of specific immunotherapy for Dp and Df the cutaneous reactivity, total and specific IgE decreased significantly.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia antes denominada hiposensibilización fue introducida en 1911 por Noon y Freeman como tratamiento de las enfermedades alérgicas y su eficacia para los diferentes aeroalergenos se ha establecido en estudios numerosos pero parcialmente controlados.^{1W*}

El diagnóstico de enfermedad alérgica se establece mediante 4 puntos básicos que son la historia familiar de atopía, la historia clínica personal de síntomas, el examen físico y las pruebas cutáneas con apoyo complementario de las pruebas del laboratorio.^{0A5†}

Las pruebas cutáneas han sido el arma fundamental para el apoyo diagnóstico y la identificación de los agentes causales. Fueron introducidos a la práctica clínica en 1805 por Blackley.

Los pacientes con una enfermedad alérgica tienen una concentración de IgE sérica total hasta 45 veces mayor que los niños sanos y que el 85% tienen un nivel de IgE que excede el valor medio para la edad en más de una desviación estándar, no obstante, una concentración normal o baja de esta inmunoglobulina no excluye un componente alérgico.^{0"}

Se sabe que los pacientes atópicos tienen determinado su patrón genético de respuesta en la producción excesiva de IgE y que la elevación en la IgE total está influenciada, además por polialergenos.

Los niveles séricos de IgE específico para cada aeroalergeno se encuentran elevados en grado variable dependiendo del antígeno o sus características o del grado de exposición al mismo en un tiempo dado.

(3,4,11,14)

En general se ha establecido una correlación global para aeroalergeno hasta un 75%.⁽⁴⁻¹²⁾

La IgE específica se comporta de manera controversial a lo largo de la inmunoterapia. Sardoglio en Italia observó que esta disminución en sus pacientes se producía entre los 6 y 12 meses que coexistía con un aumento de la IgG, e IgG4, ambos teóricamente anticuerpos bloqueadores. Lichteinstein en estudios experimentales in vitro ha demostrado que los basófilos de pacientes alérgicos al ser retados con el alérgeno específico liberan histamina y que posterior a la inmunoterapia esta liberación era menor, concluyó que los niveles elevados de IgE antígeno específico comenzaron a disminuir a partir del 2do. año de inmunoterapia y los que se atribuyó a la existencia de anticuerpos bloqueadores desarrollados durante esta¹⁵⁾.

Ya que no se conoce bien la correlación entre la reactividad cutánea y los valores séricos de IgE total y antígeno específicos al dermatófagoides, valoraremos su comportamiento durante un año de inmunoterapia con antígenos mexicanos según el esquema utilizado en la Consulta Externa de Alergia del I.N.P.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 40 niños alérgicos de reciente diagnóstico, residentes en el Distrito Federal con asma bronquial como diagnóstico principal sin otra enfermedad sistémica concomitante y que no están parasitados.

Previo obtención del consentimiento para entrar en el estudio se les realizaron pruebas cutáneas por punción las que fueron positivas al dermatofagoides tanto pteronyssinus como farinae, se efectuó una valoración clínica, estudios de laboratorio tales como coproparasitoscópicos, determinación de IgE sérica total y específica para el Dermatofagoides.

Las pruebas epicutáneas se practicaron utilizando el método de punción (prick) que consiste en la aplicación de una gota de antígeno Dermatofagoides con una concentración de 1:20, glicerinados al 50% (proveídos por los laboratorios Freeman), se puncionó sobre la gota con una lanceta la epidermis en la región dorsal del paciente y se leyó la reactividad cutánea 15 minutos

después. **Se utilizó una regla especial o papulímetro para medir los diámetros tanto de la pápula como del eritema que se dividió entre 2 para obtener un promedio. También se revisaron los controles negativos y positivos aplicados tanto de evans como histamina, ésta última con una concentración de 1 mg/ml.**

La determinación de la inmunoglobulina E se hizo mediante la toma de 3ml. de sangre venosa, en el pliegue flexor del codo, la cual se centrifugó a 1000 RPM para extraer suero; el que se congeló a 20 grados c hasta reunir la totalidad de las muestras.

Se inició la inmunoterapia específica para el Dermatophagoides pteronyssinus o farinae se realizaron controles cada 6 meses para valorar el comportamiento de la reactividad cutánea y de la IgE sérica.

La inmunoterapia fue efectuada con antígenos acuosos del laboratorio Freeman se inició con diluciones de 1:10000 ó 1:1000 dependiendo de la respuesta del paciente, se incrementaron las cantidades y concentraciones hasta alcanzar la dilución de 1:1001 mi. de cada alérgeno, aforando los frascos a 5 mi. Se aplicaron inyecciones subcutáneas dos veces por semana en la cara lateral de cualquier brazo a intervalos regulares y cada mes valoramos personalmente los incrementos de la inmunoterapia y las reacciones adversas o también se verificó la aplicación correcta de la misma.

El método utilizado en cuantificar la IgE específica fue el de radioalergoabsorbencia (RASÍ-) para cada antígeno y en el cual es proveído por el laboratorio Pharmacia de Italia.

El método consiste en aplicar una muestra de suero del paciente en un disco que contiene el alérgeno fijo en su soporte sólido que es un tipo de celulosa, posteriormente se hacen reaccionar el alergoabsorbente (fase sólida más la IgE del paciente fijada) con un anticuerpo anti IgE humana marcado. El grado de fijación de anti IgE alergoabsorbente es proporcional a la cantidad de IgE unida al absorbente, lo que determina la estimación de la cantidad de IgE específica que hay en el suero.

Se les solicitó a los pacientes asistencia mensual y comunicación estrecha con los investigadores a fin de

que el estudio y el bienestar de los pacientes fueron adecuados. En caso de presentar infecciones o crisis asmáticas se suspendió la inmunoterapia 1 o 2 dosis hasta que el paciente se encontró en condiciones favorables para continuar la misma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se realizó un análisis estadístico de la información la cual consistió en una parte descriptiva y una inferencial. En la primera se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión; en la parte inferencial se obtuvo el intervalo de confianza (95%). Para evaluar los cambios en los niveles de IgE específico se realizó una prueba de X² (Chi cuadrada).

Para evaluar el efecto de la inmunoterapia sobre los niveles de IgE total, se realizó una prueba de hipótesis de igualdad de medidas al inicio y término de un año de tratamiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 40 niños quienes reunieron los criterios de selección con diagnóstico de enfermedad alérgica principalmente respiratoria al dermatophagoides o acaro del polvo casero y quienes residían en el Distrito Federal; de estos se excluyeron 10 por no haber completado el estudio o bien por haberse trasladado de domicilio.

La distribución por sexo de la población estudiada comprendió a 23 casos (76.67%) del sexo masculino y 7 casos (23.33%) del sexo femenino, estableciéndose una relación de 3.2:1.

Los diagnósticos en orden de frecuencia fueron asma bronquial y rinitis alérgica perenne en 20/30 casos (66.67%) asma bronquial en 9/30 casos (30%) y un sólo caso de asma bronquial, rinitis alérgica perenne y dermatitis atópica (33%). El rango de edad de éstos niños fue desde 3.5 a 14.5 años con un promedio de edad de 8.23 ± 33.8 años. Los antecedentes heredo familia res de atopia fueron positivos en 22/30 pacientes lo que representó 73 % y fueron negativos en 7/23 niños del sexo masculino (30.43%) y sólo 117 del sexo femenino (14.28%).

El tiempo de evolución de la enfermedad alérgica antes de establecerse el diagnóstico etiológico fue de 3.19 y 2.63 años.

Las pruebas cutáneas por escarificación fueron positivas al *Dermatofagoides pteronyssinus* en la totalidad de los casos 30/30 (100%) y al *dermatophagoides farinae* en 26/30 casos (86.67%).

Las pruebas cutáneas iniciales para el *D. pteronyssinus* mostraron una pápula con una media de 17.73 ± 9.84 mm y para el *D. farinae* 16.15 ± 9.1 ; el eritema presentó una dimensión media de 34.76 ± 2.96 mm para el *D. pteronyssinus* y de 34.81 ± 12.31 mm para el *D. farinae*. A los 6 meses de inmunoterapia específica la pápula para el *pteronyssinus* mostró una disminución de 6.0 ± 7.43 mm o sea a un 27% de decremento respecto al tamaño inicial. Para el *D. farinae* la pápula promedio midió 11.13 ± 5.0 mm con una reducción de 5.0 ± 7.57 mm y disminuyó en un 22.13%.

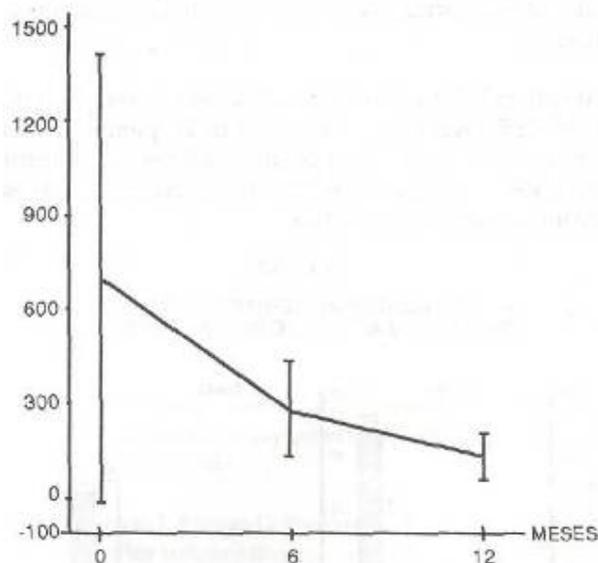
El eritema a los 6 meses para el *D. pteronyssinus* reportó dimensiones de 27.28 ± 10.33 mm disminuyó un promedio de 7.48 ± 9.7 o sea un 18.34% mientras que el eritema de el *D. farinae* midió un promedio de 27.92 ± 8.9 mm con una reducción de 6.88 ± 10.60 mm (16.27%).

A los 12 meses de inmunoterapia las dimensiones promedio continuaron disminuyendo y la pápula media del *D. pteronyssinus* de 8.53 ± 4.45 mm, con reducción de 9.2 ± 8.0 mm respecto a las medidas iniciales y el porcentaje de reducción se había ampliado a 45.70%; para el *D. farinae* la pápula promedio midió 9.71 ± 4.56 mm, decreció en 6.5 ± 9.8 mm o sea se redujo un 48.1%. El eritema también mostró un comportamiento similar, para el *D. pteronyssinus* la medición promedio fue de 23.93 ± 10.2 mm, disminuyó un 25% respecto al tamaño inicial. El eritema promedio anual del *D. farinae* disminuyó en 11.75 ± 14.5 mm, las dimensiones fueron de 23.10 ± 9.0 mm y decreció anualmente un 16.27%.

El la gráfica 1 observamos que los niveles de IgE total iniciales mostraron una media de 696.23 ± 711.35 UI variación amplia dado lo individual de cada caso; a los 6 meses fueron de 296.43 ± 144.53 UI y se produjo una disminución de 27.73%. Al final de los 12 meses de inmunoterapia el nivel de IgE promedio disminuyó

a 162.23 ± 75.25 UI o sea un 55.79% con respecto a los valores iniciales, y se hicieron más homogéneas sus diferencias. La diferencia de IgE total al inicio y al término de un año de inmunoterapia fue significativamente diferente ($P < 0.0001$).

GRAFICA 1
NIVELES DE IgE TOTAL DURANTE UN AÑO
DE INMUNOTERAPIA AL DERMATOFAGOIDES

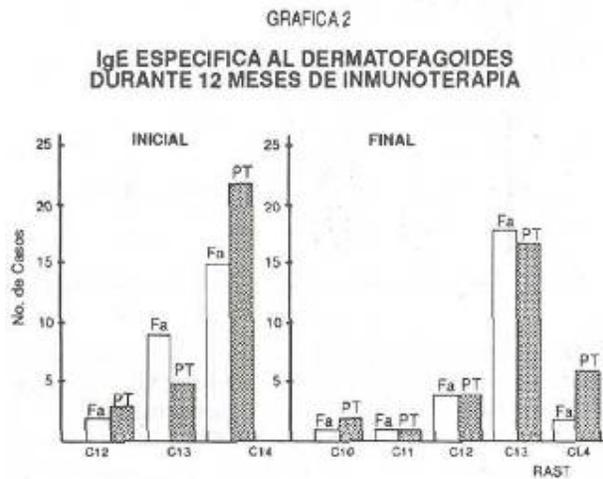


Los niveles de IgE específicos para el *D. pteronyssinus* fueron inicialmente en los 30 pacientes; CL2 3 casos, CL3 5 casos, y CL4 22 casos. A los 6 meses 3 casos cambiaron una clase de Rast, 1 de CL4 pasó a CL3 y 2 de CL3 pasaron a la CL2 modificándose únicamente un 10% de los casos mientras el 90% no mostró variación alguna. Al completar los 12 meses de inmunoterapia específica 22/30 casos o sea el 73.33% cambió de clase y encontramos que el Rast se negativizó en 2/30 casos, fue de CU en 1 caso, CL2 en 4 casos, CL3 en 17 casos y CL4 en solo 6 casos. Del total de casos en 20/30 (66.67%) disminuyeron una clase, 1 /30 (3.33%) disminuyó 2 clases y 1 /30 (3.33%) 3 clases quedando 8/30 sin modificaciones respecto a la clase inicial (26.67%).

El comportamiento para el *D. farinae* fue solo similar, sólo 26/30 casos mostraron Prueba Cutánea (PC) y Rast positivo, la distribución fue la siguiente: CL2 2 casos, CL3 9 casos y CL4 15 casos. A los 6 meses de tratamiento 4 mostraron CL2, 13 casos CL3 y 9 casos

CL4. El 30.76% cambiaron de clase; 7/26 (26.92%) disminuyó una clase y en un solo caso se produjo un incremento en la clase de C13 a C14 lo que representó un 3.85% de igual manera 1/26 disminuyó 2 clases (3.85%) y los restantes 17/26 (65.38%) permanecieron sin cambios. Luego de 1 año de inmunoterapia 18/26 mostraron cambios de clase lo que representó un 69.23% y de los cuales 16/26 el 61.54% disminuyó una clase 2/26 (7.69%) 2 clases y solo 8/26 permanecieron sin cambios, cifras que ostensiblemente disminuyeron. (Gráf. 2).

Al aplicar la X² a los cambios descritos en las clases de Rast (IgE específica) tanto para el *D. pteronyssinus* como para el *D. farinae* los valores no fueron significativos (X² = .14 y X²: 331) al final de 12 meses de inmunoterapia específica.



En nuestro estudio el Asma bronquial sola o combinada con otras enfermedades alérgicas tuvo una incidencia de 3.2 veces mayor en el sexo masculino que en el sexo femenino lo cual coincide con reportes epidemiológicos de otros autores quienes aducen que antes de los 15 años la incidencia es de 2 a 4 veces mayor en el sexo masculino¹⁷. Los antecedentes heredofamiliares tanto en el primero como de segundo grado fueron positivos en el 73% de los pacientes estudiados aunque no se detalló si fueron de una o ambas ramas de los padres; se sabe en la actualidad que la atopía en ambos padres puede aumentar la incidencia de enfermedades alérgicas hasta en un 70% de sus hijos.

En nuestro medio el aeroalergeno más frecuente reportado es el *Dermatophagoides* principalmente *pteronyssinus* seguido del *farinae* aunque comparte antígenos similares y se ha determinado que el antígeno DrPI de éstos ácaros por las dimensiones menores de 10 μ m sensibilizan a los pacientes ocasionando los síntomas asmáticos.¹⁸

En nuestro estudio se observó objetivamente que si hubo disminución progresiva de la media tanto para la pápula como del eritema para ambos *Dermatofagoides* aunque la desviación estándar es amplia por lo singular de cada caso. Del total de pacientes 90% 27/30 redujeron sus pruebas cutáneas, uno solo negativizó sus pruebas cutáneas y 2/30 aumentaron sus dimensiones al final de los 12 meses de tratamiento que se procuró fuera lo más regular posible. Estos resultados son menores que los encontrados por Neuman quien luego de 3 años de inmunoterapia con antígenos acuosos (peso/vol.) en 94 de los 148 casos totales (65.5%) persistieron aún con pruebas cutáneas positivas.

Los niveles de IgE total experimentaron igual comportamiento que las pruebas cutáneas aunque los rangos iniciales fueron muy amplios (696 + 711 UI), y los valores más altos correspondieron en todos los casos al Rast clase 4 (IgG específica). En únicamente 5/30 casos la determinación sérica de IgE total al cabo de 6 meses de tratamiento se encontró más elevada que la inicial y disminuyó en todos ellos a los 12 meses de tratamiento en un 55.79% habiéndose hecho el grupo más compacto y homogéneo, lo que se tradujo en diferencia estadística significativa, éste dato difiere a los que refieren autores como Norman y Lichtenstein quienes han encontrado que durante el primer año de tratamiento ésta aumenta progresivamente.

El Rast o sea la IgE alérgica específica también sufrió modificaciones aunque; no se reportaron unidades de Rast si se observó que el 71.4 % de las determinaciones de IgE específica globales cambiaron a una clase menor (22/30 para el *D. pteronyssinus* y 10/27 para el *D. farinae*) luego de los 12 meses de tratamiento en que se valoren sus niveles.

Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa quizá porque la muestra es pequeña y principalmente porque la inmunoterapia conven-

cional, autores recomiendan sea prolongada entre 2 y 5 años ^{a(6)} o bien dado que nuestros antígenos no están estandarizados, por tanto su potencia puede tener variaciones.

Los cambios observados tanto a nivel cutáneo como sérico se han atribuido al aumento de las células supresoras que en los padecimientos alérgicos están disminuidas y al aumento de IgG principalmente la fracción (IgG4) que bloquea la reacción antígeno anticuerpo medida por la IgG disminuyendo la medida por la IgE disminuyendo la producción de la misma y evitando la degranulación de los mediadores químicos de las células cebadas. ^(2,19,20)

REFERENCIAS

- 1.- Gurka G, Roeklin, R Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Ann Allergy* 1988; 61:239-245.
- 2.- Créticos, P Norman P: Immunotherapy with allergens: *JAMA* 1987; 258:2874-2880.
- 3.- Gordon B; Allergy skin tests and immunotherapy: Comparison of methods in common use. *Ear Nose Throat J.* 1990; 69:47-62.
- 4.- Ownby D; Pruebas de Alergia: in vivo o in vitro. *Pediatric Clin. North Am.* 1988; 5:1011-1092.
- 5.- Nelson II, and col: Diagnostic procedures in Allergy: *Allergy Skin Testing* 1983; 51:411-417.
- 6.- Barbee R, Lebowitz M, Thompson H: Immediate skin reactive in a general population sample: *Ann Int. Med.* 1976,84:129-136.
- 7.- Friedlander S, Friedlander A: Observations on basophil degranulation as an indicator of antigen antibody reaction, *J. Allergy* 1964; 35:361-370.
- 8.- Wasserman S. Mastcell-mediated inflammation in asthma. *Ann Allergy* 1989; 63:361-370.
- 9.- Macklem P. An hypothesis linking bronchial hyperreactivity and airway inflammation: Implications for therapy. *Ann Allergy* 1990; 64:113-119.
- 10.- Cavanaugh M, Bronsky E, Buckley M: Clinical value of bronchial provocation testing in childhood asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1977; 59:41-47.
- 11.- Ericksson N. Total IgE influences the relationship between skin test and RAST *Ann Allergy* 1989; 65-69.
- 12.- Tang R, Long K: Total serum IgE, skin testing and RAST the diagnosis of allergy in asthmatic children. *Ann Allergy* 1989; 432-435.
- 13.- Bucur J, Dreborg S. Einarsson R, et al: Immunotherapy with dog and cat sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; 62:355-360.
- 14.- Sardoglio A, Pizzorno G, Caria Met al. Immunologic and clinical evaluation of 12 months course of specific and immunotherapy. *Ann Allergy* 1989;63:31-36.
- 15.- Lichtenstein L, Ishizaka K, Norman. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. *J. Clin Invest* 1973; 52:472-481.
- 16.- Neuman I, Amran D: Variations in skin tests before and after immunotherapy in allergic asthma. *Ann Allergy* 1988; 61:180-182.
- 17.- Slachter EN, Doyle CA, and Beck G J: Prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85:623-626.
- 18.- Thompson SJ, Whitley HJ, Jasmith JD Carswell F: IgE Antibodies to *D. pteronyssinus* in atopic patients. *Immunology* 1988; 64:311-314.
- 19.- Bousquet J; Calvaryrac P, Guerin B, et al: Immunotherapy with standardized Dermatofagoides extract. In vitro parameters after short course of treatment. *J. Allergy Clin. Immunol* 1985; 76, 734-744.
- 20.- Eggleston, PA. Immunotherapy in the respiratory allergic diseases *Pediatric Clin. North Am.* 1988; 1195-1207.