

Inmunoterapia bacteriana en pacientes asmáticos con componente infeccioso

Carmen Monde Enrique¹, Edilberto Machado del Risco², Elisabet Nicolau Pestana³

1. Licenciada en Enfermería. Hospital Provincial Amalia Simoni, Camagüey. Avenida Finlay Km 3 ½, Camagüey. cmonde@finlay.cmw.sld.cu.
2. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Alergia. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Amalia Simoni, Camagüey. Avenida Finlay Km 3 ½, Camagüey. edilberto@finlay.cmw.sld.cu.
3. Máster en Bacteriología. Profesor Asistente. Centro de Inmunología y Productos Biológicos de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Carretera Central Km 4 ½, Camagüey. enicolau@finlay.cmw.sld.cu.

Resumen

Introducción: Las bacterias pueden desempeñarse como superantígenos y modular la síntesis de IgE, ya sea mediada por los productos de su secreción o por los elementos que las componen. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la inmunoterapia bacteriana en enfermos asmáticos con componente infeccioso. **Material y métodos:** Se efectuó un ensayo clínico fase II, por parte del Centro de Inmunología y Productos Biológicos de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey en conjunto con el Hospital Amalia Simoni, desde enero de 2013 a diciembre de 2015. El Universo estuvo dado por 282 pacientes asmáticos que asistieron al Servicio de Alergia y la muestra por 18 pacientes que cumplieron los criterios de selección e igual número de controles. **Resultados:** Una vez aplicada la inmunoterapia en el grupo uno hubo un cambio significativo en la gravedad, pasando el 50 % de los enfermos a intermitentes y un 22,22 % a la condición de severidad leve. En los del grupo dos la severidad se comportó muy similar a la inicial con predominio de la moderada. Las reacciones adversas estuvieron presentes en un 22,21 % de los enfermos, con mayor representatividad en las leves. **Conclusiones:** La aplicación de inmunoterapia bacteriana con gérmenes respiratorios, en pacientes asmáticos con componente infeccioso, reduce significativamente el grado de severidad de la enfermedad, con bajo índice de respuestas adversas.

Palabras clave: inmunoterapia bacteriana; extractos bacterianos; pacientes asmáticos.

Introducción

La incidencia y prevalencia de las enfermedades alérgicas está incrementándose de manera dramática, de tal forma que hay autores que la clasifican como la epidemia del siglo XXI ¹. Cuba no ha quedado al margen de esta situación, por lo que las autoridades sanitarias invierten gran parte de sus esfuerzos con el objetivo de revertir esa tendencia, no solo por sus elevados costes económicos directos e indirectos, sino por la afectación de la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de este grupo ocupa un lugar preponderante el asma bronquial², enfermedad con cifras de prevalencia de 95,3 x 1000 habitantes en el país y 103,4 x 1000 habitantes en la provincia Camagüey³, situación que ha motivado a que se considere al asma como un verdadero problema de salud.⁴

El asma bronquial tiene una compleja fisiopatología que involucra la presencia en el paciente de factores genéticos de atopia, mecanismos inmunológicos disfuncionales para la regulación celular con la liberación e intervención de diversas sustancias como: citoquina, interleucinas y moléculas de adhesión.⁵

Se reconoce que este grupo de enfermos es susceptible a las infecciones repetidas de las vías aéreas^{6,7} y no en pocas ocasiones es causa desencadenante y agravante de la misma. Se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden desempeñarse como superantígenos y en estas condiciones pueden modular la síntesis de IgE, ya sea mediada por los productos de su secreción o por los elementos que las componen.^{8,9}

El tratamiento es complejo requiere el empleo simultáneo de la evitación y la aplicación de varios medicamentos para alcanzar la estabilidad del enfermo y llevarlo a la normalidad.¹⁰

Basado en la teoría de los superantígenos bacterianos y por ser la infección a estos microorganismos frecuente, durante muchos años los alergólogos han utilizado vacunas bacterianas para inmunoterapia como terapia alternativa en la modulación de la respuesta inmune.

Sin embargo existen muchos aspectos no resueltos con relación a la inmunoterapia alérgico específico. Las razones, entre otras, se deben a insuficientes publicaciones que abarquen todos los antígenos implicados en las enfermedades alérgicas.¹¹

Con el propósito de encontrar la vacuna adecuada, se ha avanzado en la producción industrial de extractos alérgicos. En igual sentido, se han desarrollado las técnicas de alergia molecular diferenciando aquellas moléculas responsables de los síntomas, para lograr el manejo apropiado de los pacientes que padecen enfermedades alérgicas.¹²

Aspectos que motivaron a desarrollar esta investigación con el objetivo de determinar la efectividad de la inmunoterapia bacteriana en un grupo de enfermos asmáticos con componente infeccioso, a partir de una vacuna para inmunoterapia (IT) desarrollada por el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey.

Material y métodos

Se efectuó un trabajo de investigación-desarrollo en forma de ensayo clínico fase II, por parte del Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y el Hospital Amalia Simoni, durante el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2015.

El universo estuvo dado por 282 asmáticos que asistieron al servicio de alergia del Hospital Amalia Simoni en dicha etapa. La muestra se conformó por 18 pacientes que cumplieron los criterios de selección e igual número de controles.

Criterios de selección de casos:

Criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años y menor de 65.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de asma bronquial.
- Sensibilización positiva a bacterias demostrada en pruebas cutáneas demoradas.
- Consentimiento de participación.

Criterios de exclusión:

- Enfermedades que contraindiquen la inmunoterapia bacteriana.

Como controles se emplearon igual número de enfermos a los que se aplicó tratamiento medicamentoso convencional antiasmático y antibióticos para las infecciones bacterianas sobreañadidas.

Composición de la vacuna bacteriana: Streptococcus pneumoniae, pseudomonasaeruginosas, streptococcus β hemolítico, streptococcus α hemolítico, staphylococcus aureo, neiseriascatarralis.

La inmunoterapia se administró por vía subcutánea en la región del deltoides con una frecuencia de dos veces por semana, iniciando tratamiento a concentración de 100 millones de gérmenes por ml, la que se incremento a 250 millones de gérmenes por ml en el segundo frasco y a 500 millones de gérmenes por ml en el tercero, el que a su vez sirvió de mantenimiento a completar un año de tratamiento. En cada frasco se aplicó dosis creciente desde 0,1ml hasta 0,5 ml.

La información recopilada se procesó en forma computarizada, para lo cual se creó una base de datos en una computadora Pentium IV utilizando el paquete SPSS versión 10,6, lo que permitió la confección de tablas estadísticas.

Resultados

La media de edades fue de 47,5 años en el grupo en que se aplicó la IT bacteriana y 42,7 años en los controles. Respecto al sexo, en ambos predominó el femenino con el 61,11% en los casos y 66,66% en los controles.

Tabla 1. Evaluación clínica antes aplicada la IT bacteriana.

Evaluación clínica	Antes de la IT			
	Casos		Controles	
	Número	%	Número	%
Asintomático	-	-	-	-
Leve	-		4	22,22
Moderado	18	100	10	55,56
Severo	-	-	4	22,22
Total	18	100	18	100

Fuente: Registro de datos.

Según se observa en la Tabla 1, antes de aplicada la IT en el grupo uno, que recibió la IT, el 100 % tenía grado moderado de severidad de la enfermedad, y en el grupo

dos, que recibió tratamiento convencional, predominaban los moderados con el 55,56 % y en los severos y leves concordó un 22,22 %.

Tabla 2. Evaluación clínica posterior a la IT bacteriana.

Evaluación clínica	Antes de la IT			
	Casos		Controles	
	Número	%	Número	%
Intermitentes	9*	50	4	22,22
Leve	4	22,22	4	22,22
Moderado	5	27,78	7	38,89
Severo	-	-	3	16,67
Total	18	100	18	100

*p<0.05

Fuente: Registro de datos.

Los datos aportados por la Tabla 2, muestran como una vez aplicada la IT en el grupo uno, hubo un cambio significativo en la gravedad, pasando el 50 % de los enfermos a intermitentes y un 22,22 % a la condición de severidad leve. En los del grupo dos, la severidad se comportó muy similar a la inicial con predominio de la moderada en un 38,89 %.

Tabla3. Reacciones adversas durante el periodo de tratamiento con IT bacteriana.

Reacciones adversas registradas	Grupo de pacientes con IT bacteriana a gérmenes bacterianos respiratorios	
	Número	Porcentaje
Leves	3	16,66 %
Moderadas	1	5,55 %
Severas	-	-
Total	4	22,21 %

Fuente: Registro de pacientes.

Como se observa en la Tabla 3, las reacciones adversas estuvieron presentes en un 22,21 % de los enfermos a los que se aplicó la IT bacteriana, con mayor representatividad en las leves, con un 16,66 %.

Discusión

Las infecciones respiratorias agudas de tipo bacteriano a repetición aparecen en un grupo importante de asmáticos¹³⁻¹⁵; exposición mantenida que hace al individuo propenso al proceso de sensibilización a los componentes bacterianos.⁸

Una vez que el individuo ha sido sensibilizado, al exponerse al antígeno que dio origen o a otro con características similares, ocurren una serie de mecanismos inmunes que dan lugar a la respuesta alérgica.^{16,17}

Está claro que el asma bronquial es una enfermedad multifactorial en cuya descompensación influyen varias causas, entre las que están las condiciones de vida, la exposición a alérgenos e irritantes respiratorios, las infecciones en períodos tempranos de la vida, la contaminación ambiental y las consecuencias de esta.¹⁸

El diagnóstico correcto de cuáles son los alérgenos que sensibilizaron al paciente permite el manejo adecuado de la enfermedad, evitando la puesta en contacto y la terapia desensibilizadora.

En la serie analizada, la IT bacteriana específica (terapia desensibilizadora) fue efectiva en un número importante de enfermos en los que la severidad de la enfermedad bajó a grados inferiores, respuesta de mejor control.

Al inicio, todos los enfermos que recibieron la IT estaban clasificados como moderados. Una vez terminada la misma y en la evaluación realizada al año del tratamiento, el 50 % había pasado a la condición de asintomáticos y un 22,22 % a persistentes ligeros.

Otro aspecto de importancia lo representó el bajo índice de respuestas adversas al proceder, lo que coincide con el estudio de Naranjo¹⁹ referente al tratamiento con IT bacteriana en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*.

Existen evidencias documentadas de la efectividad y seguridad de la IT alérgeno específica con ácaros. Ejemplo de ello son las investigaciones de Rodríguez^{11,20} desarrolladas en Camagüey, así como otros reportes internacionales relacionados con la

seguridad de la IT con extractos de ácaros en pacientes con asma y rinitis.²¹⁻²⁴. Sin embargo, respecto a la IT específica con extracto bacteriano los reportes son escasos.

Conclusiones

- Al aplicar IT bacteriana con gérmenes respiratorios en pacientes asmáticos con componente infeccioso se logra una reducción significativa en el grado de severidad de la enfermedad.
- El índice de respuestas adversas bajo ubica a la IT bacteriana como segura en la desensibilización específica a los antígenos bacterianos.

Referencias bibliográficas

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(1):39-41.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. 2014 [citado 17 mar 2016]. Disponible en http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud, 2014. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2015. [citado 17 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
4. Parada Escalona M, Casanova Rey E, Del Arco Pérez A, Peinado Suárez M, Castellano Gómez I. Influencia del asma bronquial en el ausentismo escolar en niños de 5-12 años atendidos en la clínica de especialidades médicas de Bayamo. *MULTIMED* [Internet]. 2014 [citado 17 mar 2016]; 18(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en <http://iah.bmn.sld.cu/cgi-bin/wxis.exe/iah/>.
5. Mauricio Salazar MD. Tratamiento de la crisis de asma. *Rev colombiana de Neumología*. [Internet]; 2009 [citado 17 mar 2016]; 12 (4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.asoneumocito.org/wp-content/uploads/2012/03/Vol-12-4-11_g.pdf.
6. Orraca Castillo O, González Valdés L, Casanova Moreno M, Marimón Torres E, Rodríguez Machín L. Factores peri y potsnatales relacionados con el asma

- bronquial en niños. Rev cienc méd pinar río [Internet]. 2014[citado 17 mar 2016]; 18 (3): [aprox. 10 p.]. Disponible en <http://iah.bmn.sld.cu/cgi-bin/wxis.exe/iah/>.
7. Soler Fonseca V, Pérez Díaz X, Rigñack Ramírez L, Hevia González L. Relación entre las infecciones respiratorias agudas altas y el asma bronquial. Rev. cuba. med. gen. Integr [Internet]. 2013[citado 17 mar 2016]; 29 (3): [aprox. 10 p.]. Disponible en <http://iah.bmn.sld.cu/cgi-bin/wxis.exe/iah/>.
 8. Campell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon gamma and IL 4 in response to staphilococealsuperantigen and staphilococcus aureus in childhood atopic dermatitis. Clin. Expl Immunol 1997; 107(2): 392-7.
 9. Andrew J, Walter N. Circulating Adhesion molecule in disease. Immune today 2003; 14: 504-12.
 10. López Langa N, García Dueñas P, Rodríguez Soriano SC, Mayoralas Alises S, Villa Asensi JR, Díaz Lobato S. Protocolo de actuación ante una crisis asmática en Centros Educativos Rev Patol Respir [Internet]. 2013 [citado 17 mar 2016]; 16(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_16-3_98-102.pdf.
 11. Rodríguez Santos O, Celio Murillo R, Laurrabaquio Miranda A. Beneficios y riesgos de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en rinoconjuntivitis alérgica y en asma bronquial. Vaccimonitor [Internet]. 2014 [citado 17 mar 2016]; 23 (3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2014000300007&lng=es&nrm=iso.
 12. Frati F, Cecchi L, Scala E, Ridolo E, Dell'Albani I, Makrì E, et al. New product development with the innovative biomolecular sublingual immunotherapy formulations for the management of allergic rhinitis. Biologics 2014; 8: 221-6.
 13. Reyes Concepción D, Rodríguez Agramonte J. Consideraciones clínico-epidemiológicas sobre la adenoamigdalitis crónica en la infancia. AMC [Internet]. 2013 [citado 17 mar 2016]; 17 (1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000100007&lng=es&nrm=iso.

14. World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet N° 331. [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [citado 17 mar 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>.
15. Soler Fonseca V, Pérez Díaz X, Rigñack Ramírez LI, Hevia González L. Relación entre las infecciones respiratorias agudas altas y el asma bronquial. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet] 2013; 29 (3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000300007&lng=es&nrm=iso.
16. Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, Dahl R, Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study. Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. World Allergy Organ J 2013; 6(1):1-15.
17. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: A call for more rigorous clinical studies. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132 (6):1322-36.
18. De la Vega Pazitková T, Pérez Martínez VT, Bezos Martínez L. Factores de riesgo de asma bronquial en niños y su relación con la severidad de las manifestaciones clínicas. Rev Cubana Med Gen Integr. [Internet]. 2010 [citado 17 mar 2016]; 26(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000200002&lng=es.
19. Naranjo Rodríguez SA, García Menéndez R, Naranjo Rodríguez L, Negret Hernández M. Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por Staphylococcus aureus. Rev méd electrón [Internet]. 2011 [citado 17 mar 2016]; 33(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema10.htm>.
20. Rodríguez Santos O, Reyes Almaguer M. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. Vaccimonitor [Internet]. 2015 [citado 17 mar 2016]; 24 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible

en:http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2015000200005&lng=es&nrm=iso.

21. Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía fármaco-terapéutica de inmunoterapia [Internet]. Madrid: SEAIC; 2014. [citado 17 mar 2016]. Disponible en: <http://www.vacunasalergia.es/frontend/isea/base.php>.
22. Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martín AM, Martín Hurtado S, Dige E, et al. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(3):154-61.
23. Luo R, Liu W, Wang J, Chen Y, Sun C, Zhou L, et al. Role of BAFF in pediatric patients with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy. *Eur J Pediatr* 2014; 173(8):1033-40.
24. Lin Z, Zhou L, Luo X, Xia W, Chen D, Xu R, et al. Suppression of TIM-1 predicates clinical efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(8):1345-9.