
EL FACTOR DE TRANSFERENCIA COMO INMUNOMODULADOR EN EL ASMA BRONQUIAL EXTRINSECA II. ESTUDIO DE 150 CASOS.

*Dr. Ramiro Cabezas Quiroga (Especialista en Medicina Interna CIMEQ),
Dr. Sergio Estrada Parra (Especialista en Medicina Interna. Departamento
de Inmunología, E.N.C.B. Instituto Politécnico Nacional de
México), Lic. Manuel Sellman, Lic. Celia Fernández Ortega (Especialista
del Centro de investigaciones Biológicas, Cuba)*

RESUMEN

Se Estudio un Grupo de 150 pacientes de las edades comprendidas entre 5 y 20 años que padecían de asma Extrínseca, crisis frecuente de broncoespasmo, trastornos inmunológicos, Niveles elevados de IgE, Bajo porcentaje de rosetas activas y respuestas disminuidas a los antígenos para pruebas cutáneas, 130 de estos pacientes fueron tratados con Factor de Transferencia (FT) aplicándosele 1 unidad Semanal durante 5 semanas, los otros 20 pacientes recibieron solución salina y constituyeron el grupo control. Ambos Grupos recibieron además 5 ml de Aminofilina oral 0.0125 mg/ml. Un año después de terminado el Tratamiento con (F T) todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista inmunológico. Se realizó una evaluación clínica mensual. Los Resultados arrojaron que en los pacientes del grupo control no hubo modificaciones, en contraste en 80 de los 130 pacientes tratados con (F T) no presentaron crisis de broncoespasmo, 31 presentaron crisis moderadas fácilmente controlables con Salbutamol spray y 19 fueron refractarios al tratamiento, pero fueron controlados más fácilmente. 99 de los pacientes tratados con (F T) se normalizaron las cifras de IgE, 31 pacientes se mantuvieron sin cambios, las Rosetas Activas se incrementaron a valores normales en 107 de los 130 tratados con (F T) y en 23 se mantuvieron bajas. Hubo un incremento de las rosetas espontáneas. La respuesta de los antígenos cutáneos mejoró en 105 de 130 pacientes, como era de esperar los pacientes que mejoraron inmunológicamente también lo hicieron clínicamente.

SUMMARY

A group of 150 patients, 5 to 20 years old, suffering from extrinsic asthma, frequent bronchospasm crisis, and immunological disturbances (high levels of IgE, low per cent of active rosettes and absent or reduced responses to skin-test antigens). One hundred and thirty of these patients were treated with transfer factor, TF, one unit daily for five days and then one unit a week for five weeks. The remaining 20 patients received saline solution instead of TF and served as a control group. Both groups received, in addition, 5 ml of oral aminophylline (0.0125 mg/ml) as the only other treatment. A year after the TF therapy was ended, all the patients were subjected to a thorough immunological evaluation. Clinical evaluation was carried out every month. The results showed that the disease in patients of the control group remained unchanged in contrast, in 80 of the 130 TF-treated patients the bronchospasm crisis were arrested, 31 presented moderate crisis easily controllable with salbutamol spray, and 19 were refractory to treatment, but they were more easily controlled. Ninety nine (99) of the TF-treated patients showed a decrease in their IgE levels to normal values, 31 patients remained without changes. Active rosettes increased to normal values, in 107 of the 130 TF-treated patients but kept low in the other 23. There was also an increase in most patients treated with TF in spontaneous rosettes. Also, most of the TF-treated patients gained or improved their response, to skin-antigens (105 of 130). As expected most patients that improved immunologically also did so clinically.

INTRODUCCION

El asma bronquial es una enfermedad grave que ocupa el primer lugar como padecimiento respiratorio crónico y es provocado por la inhalación, exposición o sensibilización a una o varias sustancias de naturaleza proteica que actúan como alérgenos, siendo una condicional genética fundamental la hiperreactividad bronquial. En la actualidad el asma puede ser clasificada dependiendo de su etiología en cuatro grupos (Coombs y Gell, 1983).

En el caso del asma extrínseca, motivo de nuestro estudio, catalogada como una hipersensibilidad del tipo 1 el fenómeno consiste en que un alérgeno se combina con 2 fragmentos (fab) de w inmunoglobulinas de tipo IgE. Esta Inmunoglobulina descubierta en 1967 (Ishisaka e Ishisaka 1967; Johansson y Benvich 1968) es la responsable de la alergia inmediata.

Las IgE están unidas por sus fragmentos Fc a las células cebadas; al ocurrir la unión antígeno-anticuerpo provoca cambios enzimáticos intracelulares y liberación de mediadores químicos con acciones farmacológicas que dan las características inmunológicas de la enfermedad (Grove et al... 1975). Además es conocido que existe una asociación en la infancia entre atopia, asma y alteraciones inmunológicas. Así Kauffman y Robbs (1970) han demostrado una deficiencia de inmunoglobulinas en una población atópica estudiada por otra parte Taylor y Col., Sugieren que una inmunodeficiencia transitoria de IgA en la infancia puede asociarse con el desarrollo de atopia (Taylor et al, 1973)

Otro Dato importante es la asociación que tiene el aumento de la IgE con los cambios inmunológicos tomando en consideración que ese anticuerpo en condiciones biológicas actúa como modulador de la respuesta inmune celular, siendo demostrado por Hghes y Col. (1982), que un aumento de la IgE, produce depresión del linfocito T "Supresor", trayendo como resultado una deficiencia en los mecanismos de defensa inmunológica tanto humoral como celular. Lo anterior provoca un aumento en la estimulación del sistema reagínico por un defecto en la inmunoregulación (Tada, 1975).

Los Múltiples Informes relacionados con las alteraciones inmunológicas del asma bronquial, nos motivaron a efectuar el presente trabajo a fin de valorar el estado de la inmunidad celular y humoral, así como la relación que existe entre el aumento de la IgE y las alteraciones en los linfocitos T y la acción del factor de Transferencia en este padecimiento; Para ello previamente habíamos estudiado un numero menor de enfermos, en los que encontramos alteraciones inmunológicas importantes y beneficio en un numero elevado de los pacientes tratados con factor de transferencia así como normalización de las alteraciones inmunológicas en muchos de los pacientes después de la inmunoterapia (Cabezas Quiroga et al., 1989, 1991).

En la década de los 50 Lawrence (1954) demostró que la respuesta inmune celular puede ser transferida por un extracto leucocitario dializable al que denominó Factor de Transferencia (F.T).

Diversos Autores han demostrado que el F.T., contiene sustancias inmunorreguladoras con actividad específica e inespecífica que incrementan la respuesta inmune o que la suprimen, actuando también sobre la regulación de las inmunoglobulinas. Por lo que decidimos usarlo en pacientes portadores de asma bronquial extrínseca con trastornos inmunológicos celulares y humorales; aplicando el F.T., como estimulante de la inmunidad celular como modulador regulador de la respuesta humoral (Velasco-Castrejon et al., 1974; Sities et al., 1984; Lawrence y Borkowsky. 1983, Lawrence, 1974; Khan et al., 1979; Estrada-Parra et al., 1983).

En el presente trabajo se evalúa el estado clínico y la inmunidad humoral y Celular en pacientes portadores de asma bronquial extrínseca antes y después de la aplicación del factor de transferencia.

MATERIAL Y METODOS

Se escogieron 150 pacientes en edades comprendidas entre 5 y 50 años de los cuales 63 eran femeninos y 67 masculinos, afectados de asma bronquial extrínseca llegándose al diagnóstico de los mismos con los siguientes criterios:

Antecedentes familiares o personales durante la niñez de diversas manifestaciones alérgicas como eczema, coriza, dermatitis, urticaria, et. Aparición de las primeras crisis de asma antes de los 15 años. Crisis de broncoespasmo a repetición provocado por elementos externos. Eosinofilia Significativa con examen coproparasitológico negativo. Ausencia de focos infecciosos demostrables. Prueba funcional ventilatoria, característica de broncoespasmo reversible Inmunoglobulina IgE elevada y células T por rosetas activas deprimidas

A estos pacientes se les realizaron estudios inmunológicos que consistieron en la determinación de rosetas activas y rosetas espontaneas, mediante el método convencional con eritrocitos de carnero: cuantificación de IgE realizada por el método de E.L.I.S.A. con material y reactivos del centro de inmunoensayo (C.I.E) de la Habana, Cuba. Las Pruebas intradérmicas se realizaron con el "multitest" conteniendo los siguientes antígenos: P.P.D, Candidina, Validase y Tricofitina leyendo la induración a las 72 horas.

Se Tomaron como valores normales cifras que oscilaron para las rosetas activas de 30-50%, para las rosetas espontaneas de 60-80% y para la IgE valores hasta 250 V. Valores estos tomados de un gran numero de sujetos sanos de la misma estirpe socio-económica (datos no publicados del C.I.M.E.Q.)

Luego de este estudio se escogieron los 150 pacientes ya arriba mencionados los cuales tenían como premisa fundamental, el cuadro clínico las rosetas activas por debajo de lo normal y la IgE elevada por encima de 250 V. A 130 de Estos (escogidos al Azar, doble ciego) se les aplico una unidad de factor de transferencia durante 5 días consecutivos y posteriormente una unidad semanal durante 5 semanas, a los 20 pacientes restantes se les aplico 1 ml de suero fisiológico como placebo en tiempo similar al grupo anterior, para utilizarlos como testigos; el numero de testigos es menor que el de los pacientes que recibieron F.T., y

por razones éticas no se considero aconsejable aumentar el tamaño de muestra en dicho grupo.

Ambos grupos de pacientes recibieron como única terapia de base una formula que contenía 0.0125 mg de aminofilina por vía oral 2 veces al día durante un año.

Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico mensualmente a fin de determinar el numero de crisis en este periodo, así como otras manifestaciones en especial respiratorias.

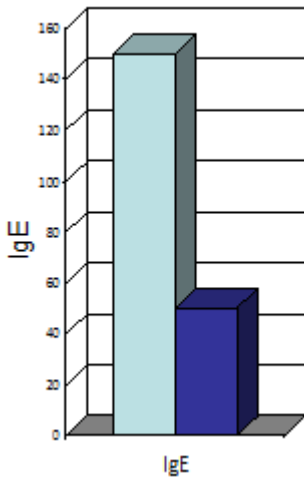
A los 12 meses de tratamiento se les repitió el estudio de perfil inmunológico a todos los pacientes.

El factor de transferencia utilizado se preparo en el Centro de investigaciones Biológicas de La Habana Cuba, se considero como una unidad al material biológico que se obtuvo de 5×10^8 leucocitos. El F.T., obtenido se almacena a -20°C

Los Cálculos estadísticos se hicieron por los métodos de la T de "student" y por la prueba de Wilcoxon, para todos apareados con programas comerciales para computadora (Hill, 1979 y Cambell, 1974).

RESULTADOS

De los 130 pacientes a los que se les aplico el factor de transferencia 80 (61.6%) presentaron mejoría clínica absoluta, ya que Durante el Periodo de observación, que fue de 1 año, no aparecieron crisis de broncoespasmo, 31 pacientes (23.6%) disminuyeron sus crisis tanto en periodicidad (menos de 6 por mes) como en intensidad, resolviendo las mismas medidas terapéuticas simples (Salbutamol "spray"). El Resto de los pacientes 19 (14.6%) no tuvieron disminución del numero de crisis, aunque es muy importante recalcar que sus crisis de broncoespasmo fueron menos agresivas y de mas fácil solución que antes de la aplicación del F.T. resolviendo las mismas al nivel de cuerpo de guardia pero sin necesidad de hospitalización.

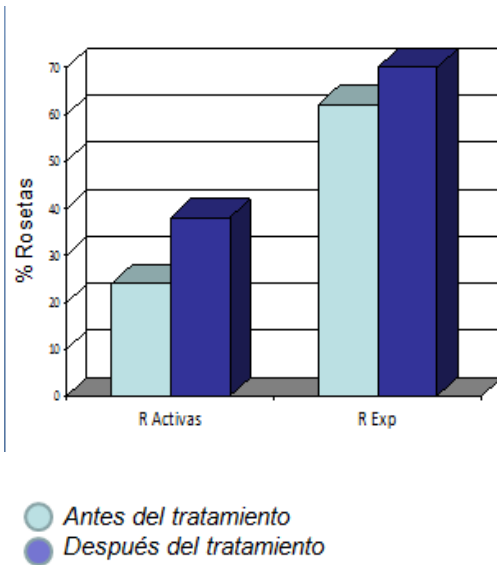


● Antes del tratamiento
● Después del tratamiento

Fig. 1 Resultado del número de crisis con y sin el FT.

Del grupo al que se le aplicó el F.T. 99 pacientes (76.2%) normalizaron las cifras de IgE las cuales al inicio del estudio estaban elevadas, 31 de estos pacientes (23.8%), no redujeron sus cifras a valores normales, aunque hubo tendencia a la disminución.

Lo mismo ocurrió con la inmunidad celular ya que 107 pacientes (82%) incrementaron los valores de rosetas activas hasta parámetros normales y solo 23 (18%) mantuvieron sus cifras bajas, aunque con tendencia a elevación.

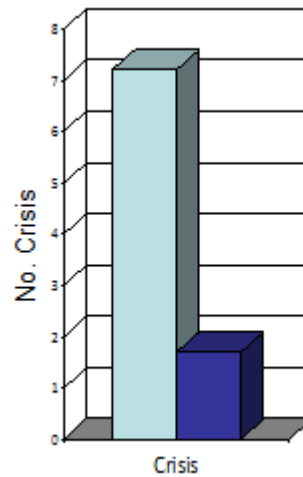


● Antes del tratamiento
● Después del tratamiento

Fig 2. ROSETAS

También hubo incremento significativo de las rosetas espontáneas, aunque para nuestro estudio es más importante la respuesta de rosetas activas, pues esta expresa más la actividad linfocitaria.

Las pruebas intradérmicas después del tratamiento con F.T., se normalizaron en 107 pacientes (82%), leyendo el nivel de induración 72 horas después del "Multitest" y solo en 23 (18%) se mantuvo la energía antígenos expuestos. En el grupo de 20 pacientes a los cuales se les administró el placebo no hubo respuesta clínica manteniéndose las crisis de broncoespasmo prácticamente igual. Los parámetros inmunológicos no se modificaron, encontrándose la IgE elevada y las rosetas activas disminuidas, como expresión de un déficit en la inmunidad celular y las pruebas intradérmicas sin respuesta estadísticamente significativa.



● Antes del tratamiento
● Después del tratamiento

Fig. 3.

En relación al análisis estadístico se compararon los resultados de las diferentes pruebas en los pacientes testigos (que recibieron placebo) antes y después del tratamiento y no hubo diferencias significativas lo que indica que ni el placebo ni las pequeñas cantidades de aminofilina tuvieron una influencia importante, aunque estos resultados deben ser interpretados con cautela teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra en este grupo. Sin embargo en los pacientes tratados con Factor de Transferencia los resultados, antes del tratamiento y después son muy diferentes en la mayoría de las pruebas con alta significación

estadística (P menor de 0.0001 o de 0.00001) lo que indica claramente que el FT es de gran beneficio para la mayoría de los pacientes con asma bronquial extrínseca con alteraciones de la inmunidad celular y humoral. Los resultados de los parámetros antes del tratamiento con F.T., y placebo no fueron diferentes desde el punto de vista de significancia, lo que indica lo homogéneo del grupo estudiado.

Los Resultados anteriores son un ejemplo mas de la gran utilidad del F.T., como inmunomodulador, así como también como un agente terapéutico de gran relevancia para muchos padecimientos donde las alteraciones inmunológicas juegan un papel fundamental (Estrada-Parra et al. 1983; Fudenberg y Fudenberg, 1989; Cabezas-Quiroga et al 1990).

CONCLUSIONES

- 1) Todos los Pacientes Estudiados por nosotros portadores de asma alérgica extrínseca tipo 1 presentaron alteraciones de la inmunidad celular y humoral.
- 2) El factor de transferencia disminuye en numero e intensidad las crisis de broncoespasmo en la mayor parte de los pacientes portadores de asma alérgica extrínseca, normalizando y modulando la respuesta inmune celular y humoral en la mayoría de ellos.

DISCUSION

Se estudiaron 150 pacientes asmáticos extrínsecos en las edades comprendidas entre los 5 y 50 años con crisis frecuentes de broncoespasmo y con trastornos inmunológicos tales como elevación de la IgE y depresión de la inmunidad celular medida por rosetas e intradermorreacciones. A 130 de ellos escogidos al azar se le aplico factor de transferencia (F. T.) en dosis de una unidad diaria por vía intramuscular por 5 días y una unidad semanal por semanas, a los 20 restantes (grupo testigo y a doble ciego) se le aplico en lugar del F.T., un mililitro de suero fisiológico bajo el mismo esquema, Ambos grupos recibieron como único medicamento un broncodilatador, aminofilina en forma de jarabe (5 mililitros 2 veces al día de una concentración base de 0.0125 mg/ml).

Los pacientes se siguieron clínicamente cada mes y al año se hizo una nueva evaluación completa, clínica e inmunológica encontrándose una diferencia

importante entre el grupo tratado con F.T., y el grupo testigo. este ultimo siguió el curso natural de la enfermedad mientras que el grupo que recibió F.T., 80 de 130 no tuvieron ninguna crisis de broncoespasmo, 31 tuvieron menos de 3 crisis por mes ligeras y fácilmente controlables con aerosoles manuales (salbutamol) y 19 no respondieron al tratamiento , aunque sus crisis fueron de mas fácil control. La IgE disminuyo a sus valores normales en 99 pacientes de los 130 tratados con F.T., y 31 no normalizaron su cifra aunque hubo tendencia a la reducción. Las Rosetas activas se incrementaron en 107 pacientes y en 23 no hubo modificación importante. También hubo incremento en las rosetas espontaneas. En las pruebas intradérmicas se obtuvo respuesta positiva en 105 de los pacientes estudiados y en 25 pacientes no hubo respuesta. Es de importancia señalar que la mayoría de los pacientes que tuvieron mejoría clínica también presentaron normalización en sus parámetros inmunológicos.

REFERENCIAS

Cabezas-Quiroga, R., A. Gomez-Echevarria, A. Abdo. S. Estrada-Parra, D. Aguilar y C. Fernández (1989). Transfer Factor and Extrinsic Bronchial Asthma. I Congreso Iberoamericano sobre Biotecnología Resumen So1 011. La Habana, Cuba.

Cabezas-Quiroga, R., S. Estrada-Parra, L. Padierna, J. Padierna, C. Fernández y P. López (1990) Inmunoterapia con Factor de transferencia en pacientes con herpes-zoster. Biotecnología aplicada 7, 52-57.

Cabezas- Quiroga, R., S. Estrada-Parra, A. Gomez-Echevarria y C Fernández (1991). Uso terapéutico e inmunorregulador del factor de transferencia en el asma bronquial extrínseca. Revista del centro de investigaciones Medico Quirúrgicas Vol.2.

Campbell 1974 Statics for Biologist. Segunda edición. Cambridge University Press Lenders.

Comes R.R.A. Y Gel P.G.H. (1975). Classification of Allergic Reactions Responsible for Clinical Hypersensitivity and Disease. En Gel, P.G.H., Combs Immunology 3rd. London Blackwell. P. 761- 775.

Estrada-Parra, S., O. Velasco-Castrejon, F. Rebor. M. L. Díaz y J. Padierna. (1983). Inmunoterapia de la Tuberculosis Pulmonar Avanzada con factor de

Transferencia específico. Salud Publica de México 25. 589-599.

Fudenberg. H. H. Y H. H. Fudenberg. (1989). Transfer Factor: Past Present and Future Annual Review of Pharmacology and Toxicology 29. Annual Review Inc. Palo Alto, California, USA.

Grove, D. I., W. Burton, y M.L. Welby, (1975). Humoral and Cellular Immunity in Asthma, J. Aller. Clin. Immunol. 55.

Hill. A.B. (1979). A Short Textbook of Medical Statics. Hodder and Stoughtone Ed. The Pitman Press, Bath. London, V.K.

Hughes. D.A., P. Hutchinf, P. Hindocha y C.B.S Good. (1982) Suppresor Cells in Asthmatic Children. Clin. Allergy 12, 323-329.

Ishisaka. K., y Ishisaka (1967). Identification of Gamma E Antibodies as Carrier of Reagine Activity. J. Immunol 99, 1187-271.

Johansson, S.G.O., y L.W. Benvich (1968). A New Immunology 14, 265-271.

Kauffman, H.S., y J.R. Robbos (1970) Immunoglobulin Deficiency in Atopic Population Lancet 2, 106-120.

Khan, A., C.H. Kirkpatrick y N.O. Hill. (1979). Immune Regulators in Transfer Factor. Academic Press, New York, USA.

Lawrence, H.S. (1954). The transfer in Humans of Delayed Skin Sensitivity to the Streptococcal M. Substance and To Tuberculin with Disrupted Leucocytes. J. Clin. Inv. 34, 219-230.

Lawrence, H.S. (1974). Selective Immunotherapy with Transfer Factor. En: Clinical Immunology. 5a. Ed. Lange Medical Publications. Los altos California USA.

Tada, T. (1975) Regulation of regain Formation Progress in allergy 19, 122-125.

Taylor, B., A.O. Norman, H. A. Ogel, C.R. Stokes y N.W. Turner.(1973) Transient IgA Deficiency and Pathogenesis of Infantile Atopy. Lancet 2 103-110.

Velasco-Castrejon, O., S. Estrada-Parra, E. Garcia-Procet, R.M Martínez y M.E. castro-M. (1974). El factor de transferencia específico como único recurso

terapéutico en un caso de coccidioidomicosis crónica alérgica. Rev. Latinoamericano Microbiol 16, 137-140.