



Fundamentos para modificar el esquema de la inmunoterapia en el servicio de Alergia del Hospital General de México

Alejandro Rosas Alvarado,* Jorge Roberto López López*

RESUMEN

Antecedentes: en el Hospital General de México la manera en que se realiza la inmunoterapia con alérgenos ha permanecido sin cambios durante mucho tiempo. En este artículo se exponen las modificaciones realizadas en el Hospital General de México con el propósito de practicar una inmunoterapia más efectiva.

Objetivo: dar a conocer los cambios y las justificaciones teóricas y prácticas para los cambios. Con el propósito de practicar una inmunoterapia más rápida y efectiva se ha modificado el volumen de aforo de las vacunas, de 5 o 10 mL a 3 mL.

Material y método: se calcularon los cambios que ocurren en la cantidad de proteína que se le administra al paciente en cada dosis, así como las modificaciones que sufre la cantidad de proteína a lo largo del tiempo. Se compararon los resultados de los esquemas de vacunas de 3, 5 o 10 mL.

Resultados: la cantidad de proteína administrada sufre una serie de altibajos cuando se cambia de un frasco de vacuna a otro; es decir, la cantidad de proteína administrada es menor que la cantidad de la dosis anterior. Sin embargo, en el esquema de vacunas de 3 mL las variaciones son menos pronunciadas.

Conclusiones: con base en los resultados se propone un esquema de vacunas de 3 mL, con el cual la dosis de mantenimiento puede lograrse en un tiempo más corto y a un menor costo.

Palabras clave: inmunoterapia, vacuna, dosis, alérgeno, proteína.

ABSTRACT

Background: In Mexico, the way allergen immunotherapy is performed has remained without changes for many years. Here we present the modifications that have been performed in the General Hospital of Mexico to make immunotherapy more effective.

Objective: To show the changes implemented to make immunotherapy faster and more effective by changing the volume of allergy vaccines from 5 or 10 mL to 3 mL, and the theoretical and practical support for the change.

Material and method: The amount of protein delivered in each immunotherapy shot was computed to show how they change along the treatment. Results for schedules for 3, 5 and 10 mL were compared.

Results: Results showed serial rises and falls in protein amount injected every time a new vaccine flask starts to be used. However, in the case for 3 mL vaccines schedules, those changes are less pronounced.

Conclusions: Due to these results we suggest a schedule of immunotherapy with 3 mL vaccines that allow getting the maintenance doses in a shorter time and at lower cost.

Key words: immunotherapy, vaccine, doses, allergen, protein.

* Servicio de Alergia, Hospital General de México, México, DF.

Correspondencia: Servicio de Alergia, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Correo electrónico: alex3rosas@yahoo.com.mx
Recibido: julio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Rosas-Alvarado A, López-López JR. Fundamentos para modificar el esquema de la inmunoterapia en el servicio de Alergia del Hospital General de México. Rev Alerg Mex 2010;57(4):107-111.

www.nietoeditores.com.mx

A inicios del siglo pasado Noon y Freeman utilizaron por primera vez la inmunoterapia con alérgenos (hiposensibilización).^{1,2} Al inicio el tratamiento de la alergia consistía en hiposensibilizar a los pacientes mediante inyecciones de cantidades crecientes de extractos preparados con los materiales causantes de la alergia (principalmente pólenes). Esta misma alternativa terapéutica se ha mantenido hasta nuestros días, pues a lo largo de los años ha demostrado su efectividad en el tratamiento de algunos padecimientos alérgicos, principalmente,

en rinitis alérgica,³⁻⁵ asma bronquial (extrínseca)⁶ y alergia a la picadura de himenópteros.⁷ Hasta ahora, la inmunoterapia es el único procedimiento que modifica favorablemente la evolución de algunas enfermedades alérgicas, porque al regular la respuesta inmunológica alterada controla los síntomas a largo plazo, con lo cual en muchos casos evita que la rinitis alérgica progrese a asma.^{8,9} Los mecanismos que permiten esto no se discutirán aquí, pues éstos no son el objetivo de la presente comunicación.

En el servicio de Alergia del Hospital General de México, pionero en esta especialidad en la República Mexicana, este tratamiento también se manejó por décadas y no tuvo prácticamente alteraciones; sin embargo, al analizar la cantidad de proteína que recibía el paciente en cada vacuna se encontró que sufría una serie de altibajos, en contradicción con el principio de la inmunoterapia, que consiste en la administración continua y gradual de cantidades mayores de alérgenos hasta llegar a una dosis máxima, que permite el control de los síntomas sin que haya reacciones adversas durante la administración.^{10,11}

El propósito de esta comunicación es que la comunidad de alergólogos conozca los fundamentos teóricos y prácticos de la modificación hecha al esquema de inmunoterapia, modificación que se implantó por primera vez en el servicio de Alergia del Hospital General de México y que permite hacer más efectivo el tratamiento, porque se acortan los tiempos y se modifica el volumen de la vacuna.

MATERIAL Y MÉTODO

Extractos alérgicos. En el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México trabajamos con extractos alérgicos de pólenes, artrópodos y algunos hongos; los extractos, cuya concentración de proteínas totales está estandarizada y determinada mediante el método de Bradford, los preparamos con materia prima importada y con un estricto control de calidad.¹²

Cálculo de la cantidad de proteína administrada en cada vacuna. Conociendo la cantidad de proteína de la solución madre (100 µg/mL), su dilución y el volumen utilizado en la preparación de la vacuna, se determinó la

cantidad de proteína administrada en cada dosis (inyección). A partir de estos datos la magnitud del incremento de proteína administrada en cada vacuna se calculó para cada uno de los volúmenes de aforo (vacuna de 10, 5 y 3 mL), cuyas generalidades se exponen en los Cuadros 1 y 2. Los datos se graficaron para identificar los puntos susceptibles de ser modificados.

Cálculo de la cantidad de proteína administrada en cada frasco de vacuna. Conociendo la cantidad de proteína de la solución madre (100 µg/mL), su dilución y el volumen utilizado en la preparación de la vacuna, se determinó la cantidad de proteína que contiene cada frasco de vacuna para determinar la magnitud del incremento a lo largo del tratamiento.

RESULTADOS

Los resultados de los cálculos se exponen en la Figura 1, en la que puede apreciarse la cantidad de proteína que se administra al paciente en cada vacuna, así como las similitudes y diferencias de los tres esquemas. Como puede verse, la cantidad de proteína que se administra al paciente en cada vacuna al principio aumenta gradualmente hasta alcanzar una dosis máxima, la cual permanece sin cambios hasta que se inicia un nuevo frasco. En este punto, en el cambio de frasco, la cantidad de alérgeno que se administra al paciente sufre un retroceso; es decir, la cantidad de alérgeno que se aplica

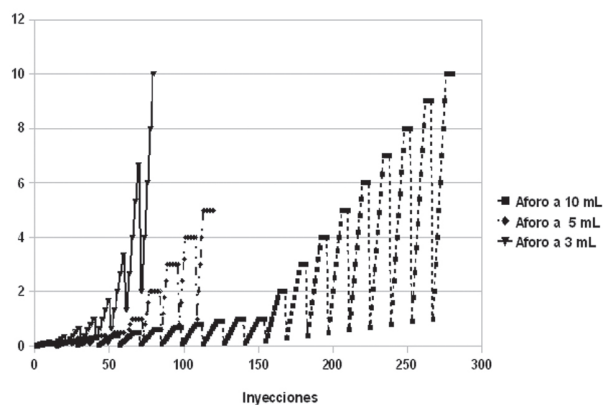


Figura 1. Variación entre las concentraciones de proteínas administradas en inmunoterapia con volúmenes de 10, 5 y 3 mL.

al inicio de un nuevo frasco es menor que la que se administró al final del frasco anterior. Y esto permanece así con cada nuevo frasco, hasta la tercera o cuarta vacuna en esquema de 5 mL o hasta la octava o novena vacuna en esquema de 10 mL.

En cuanto al aumento que experimenta la cantidad de proteína con la que se prepara cada frasco de vacuna y en cuanto a la magnitud del aumento (Cuadro 1), se observa inicialmente que la cantidad de proteína se duplica (al pasar de 0.1 a 0.2 mL) después del primer cambio de frasco; sin embargo, después cada incremento va disminuyendo proporcionalmente hasta que el último incremento es insignificante (11% en esquema de 10 mL) cuando se pasa del frasco 9 al 10. No sólo ocurre esto; el incremento es nulo cuando de 1 mL de la dilución 1:1000 se pasa a 0.1 mL de la dilución 1:100; la cantidad de proteína utilizada en la preparación de las vacunas sólo experimenta un aumento real cuando se pasa del frasco 1 al 2 y del 11 al 12. En el caso de la vacuna de 5 mL, aunque la tendencia también sea a la baja y el incremento mínimo sea de 25%, sólo hay incrementos cuando se pasa del frasco 1 al 2, del 5 al 6 y del 6 al 7. En la vacuna de 3 mL los incrementos más bajos son de

66 y 50% (mayores a los incrementos que en la mayoría de los casos se producen con las vacunas de 5 y 10 mL) y la cantidad de proteína sólo experimenta un incremento real cuando se pasa del frasco 1 al 2, del 2 al 3, del 3 al 4 y del 5 al 6. Si se considera que se requieren siete frascos de vacuna para alcanzar la dosis máxima, entonces en la mayoría de los casos aumentará la concentración de proteína por el cambio de frasco.

DISCUSIÓN

Como puede verse, la manera en que se realiza actualmente la inmunoterapia contradice la teoría de su fundamento: “administración de cantidades gradualmente crecientes de alérgeno”. Esto nos llevó a rediseñar la forma en que se prepara y dosifica la vacuna; tratamos de evitar los incrementos o disminuciones en la cantidad de alérgeno, así como los incrementos que se observan al final de cada frasco, porque esto no sólo prolonga innecesariamente el tratamiento, sino que además propicia que en ocasiones éste se abandone.

Es importante destacar que no importa la calidad de los alérgenos que se utilicen, ni tampoco si éstos son

Cuadro 1. Concentraciones de proteínas aplicadas con la inmunoterapia en volúmenes de 10, 5 y 3 mL

Frasco	Vacuna de 10 mL		Vacuna de 5 mL		Vacuna de 3 mL	
	µg de proteína	Incremento (%)	µg de proteína	Incremento (%)	µg de proteína	Incremento (%)
1	1		1		0.33	
2	2	100	2	100	0.66	100
3	3	50	3	50	1.33	101
4	4	33	4	33	2	500
5	5	25	5	25	3.33	66
6	6	20	10	100	6.66	100
7	7	17	20	100	13.33	99
8	8	14	30	50	20	50
9	9	13	40	33		
10	10	11	50	25		
11	10	0				
12	20	100				
13	30	50				
14	40	33				
15	50	25				
16	60	20				
17	70	17				
18	80	14				
19	90	13				
20	100	11				

estandarizados –en cuanto a su potencia o contenido de alérgeno–, preparados por peso y volumen o hechos en unidades de nitrógeno proteico, ya que su comportamiento es el mismo.

En los esquemas de hiposensibilización, como se manejaban en el servicio de Alergia (vacunas de 5 o 10 mL), se invertía demasiado tiempo para alcanzar la dosis máxima o de mantenimiento (poco más de un año o casi tres años, respectivamente) porque la cantidad de alérgeno administrada sufría altibajos; por eso, la evolución de los pacientes era relativamente lenta.

El esquema de vacuna de 10 mL permite administrar hasta 10 alérgenos diferentes; sin embargo, la aplicación hasta 1 mL de la vacuna es incómoda y dolorosa para el paciente. Por otro lado, como la vacuna dura 7.5 semanas y sirve para 15 dosis y como el tapón de la vacuna se

perfora muchas veces con la aguja de la jeringa, se corre el riesgo de que la vacuna se contamine.

En el esquema de vacuna de 5 mL, que puede prepararse hasta con 10 alérgenos de 0.5 mL, la dosis máxima se alcanza en menos tiempo que el que se invierte en el esquema de 10 mL; sin embargo, dicha dosis es menor que la que se logra con vacunas de 10 mL.

Se ha observado que el esquema de vacuna de 3 mL es más rápido, porque con éste la dosis máxima se alcanza en poco tiempo y los altibajos son muy pocos; además, éstos no son tan marcados como los de los otros dos esquemas. En el esquema de vacuna de 3 mL el número limitado de alérgenos que pueden agregarse (hasta 7 de 0.4 mL o hasta 5 de 0.6 mL) es una desventaja relativa, porque con un alérgeno de cada grupo taxonómico podría ser suficiente para incluir un pasto, una maleza, un

Cuadro 2. Esquemas de inmunoterapia en fases de incremento y mantenimiento con volúmenes de 10, 5 y 3 mL

	<i>Esquema de inmunoterapia</i>		
	<i>10 mL</i>	<i>5 mL</i>	<i>3 mL</i>
Semanas hasta la dosis de mantenimiento	140	60	28
Duración de la vacuna (semanas)	7.5	6	5
Aplicaciones por frasco	15	12	10
Número máximo de alérgenos que puede llevar la vacuna	Hasta 10 de 1 mL	Hasta 10 de 0.5 mL	Hasta 7 de 0.4 mL
Solución "stock" consumida al llegar a la dosis de mantenimiento	6 mL	1.6 mL	0.83 mL
Dosis máxima (µg de proteína)	10 mcg/ 1 mL	5 mcg/ 0.5 mL	10 mcg/ 0.5 mL
Aplicaciones hasta llegar a la dosis de mantenimiento	280	120	80
Costo para el paciente al llegar a la dosis de mantenimiento	\$800	\$400	\$320
Frascos hasta llegar a la dosis máxima	20	10	8
Ventajas	Se puede manejar un número mayor de alérgenos	Más rápida, corta y económica que la de 10 mL; aplicaciones máximas de 0.5 mL; se pueden administrar hasta 10 alérgenos al llegar a la dosis de mantenimiento	La más rápida, corta y económica; aplicaciones máximas de 0.5 mL; se alcanza la misma dosis máxima que con la de 10 mL
Desventajas	Lenta, prolongada y la más costosa para el paciente y la que consume más insumos; la vacuna dura mucho y se corre el riesgo de contaminación debido a las múltiples perforaciones del tapón; inyecciones de más de 0.5 mL (incómodas y dolorosas); redundante al hacer el cambio de dilución	Prolongada, lenta y redundante al hacer el cambio de dilución; no se alcanza la misma dosis máxima que los otros dos esquemas	Sólo se pueden manejar hasta siete alérgenos al llegar a la dosis máxima

árbol, un hongo, un artrópodo y una vacuna bacteriana. En esto último no se considera la restricción que existe para mezclar alergenios con alto contenido de proteasas, como hongos y ácaros, ni el cruce alérgico de pólenes, incluso, de diferente grupo taxonómico.¹³ Las características principales de cada uno de los esquemas de inmunoterapia se resumen en el Cuadro 2.

CONCLUSIONES

Se propone el esquema de vacuna de 3 mL porque con él se consigue acortar el tiempo de tratamiento, lo que conlleva abatir los costos, ya que el número de frascos necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento disminuye. Para la práctica institucional constantemente sometida a restricciones presupuestales, poder ofrecer un tratamiento más corto y económico es una razón importante para reconsiderar la manera en que se maneja el tratamiento hiposensibilizante de los padecimientos alérgicos.

REFERENCIAS

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-1573.
2. Freeman J. Vaccination against hay fever: report of results during the first three years. *Lancet* 1914;1:1178-1180.
3. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MJ, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *NEJM* 1999;341(7):468-475.
4. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:342-350.
5. Pipett A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009;103:800-812.
6. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
7. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000;22:351-358.
8. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-891.
9. Jones SM. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *Pediatrics* 2003;112:464-465.
10. Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther* 2009;121:273-284.
11. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S306-S313.
12. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-254.
13. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S25-S85.