

Valoración clínica inmunológica de un modificador de la respuesta biológica, AM3, en el tratamiento de la patología respiratoria infecciosa infantil

A. Sánchez Palacios, J. A. García Marrero y F. Schamann A. T.

Servicio de Alergología. Hospital Insular. Las Palmas.

SUMMARY

To assess the immunoclinical effectiveness of a biological response immunomodulator, we used AM3 (glycophosphopeptidic), a glucomannan polysaccharide extracted from the cell wall of a strain of *Candida utilis*, in 20 children with asthmatic bronchitis. They received 2 envelopes (1 g) daily for 4 months.

The results were compared with a control group of 20 untreated children with the same pathology. The following clinical and immunological parameters were assessed in all of them: cough, dyspnea, expectoration, frequency and intensity of the bronchospasm, time of administration of the symptomatic medication, and the delayed cutaneous cells response by means of the intradermo-reaction of 5 antigens (*Trichophyton*, *Candida albicans*, tuberculin, *E. coli* and bacterial antigens).

In the treated group, the immunoferon (AM3) reduced the symptoms, the intensity and frequency of the bronchospasm, and the symptomatic medication (table I, II and III).

In basal conditions, the 40 children presented a state of 75% anergy; after 4 months of treatment, the treated group experienced a 45% decrease in their anergic situation, variation which was statistically significant when compared with the control group.

In our 20 treated patients, AM3 behaved like and immunostimulant, improving the clinical situation and progress in patients with infectious respiratory disorders. We consider that the immunoferon constitutes a coadjuvant therapy to bacterial immunotherapy.

Key words: AM3. Biological response in children. Immunoferon in bronchial asthma.

Allergol. et Immunopathol., 20, 1 (35-39), 1992.

INTRODUCCION

La presencia de un agente extraño en un organismo vivo superior va a dar lugar a una respuesta biológica

frente a la agresión, cuyo fin inmediato es la eliminación del mismo.

Esta respuesta defensiva global suele comenzar con la puesta en marcha de mecanismos inespecíficos que forman parte de la respuesta inflamatoria y natural, ya que las dos se interrelacionan frecuentemente para concluir a menudo con una respuesta específica (inmune). Los aspectos cualitativos y cuantitativos de esta respuesta biológica dependen no solamente de la capacidad intrínseca del huésped para responder, sino también de aspectos del agente agresor.

Los modificadores de la respuesta biológica (MRB) han sido definidos como aquellos agentes capaces de modificar las relaciones entre un tumor y su huésped, mediante la manipulación de la respuesta biológica de éste hacia las células tumorales, consiguiendo resultados terapéuticos efectivos (1).

En patología oncológica e infecciosa los MRB pueden realizar sus acciones activando, amplificando o restaurando la reactividad de los mecanismos efectores defensivos o bien inhibiendo a los mecanismos supresores que intervienen negativamente, con la resistencia efectora defensiva del huésped.

El AM3 glicofosfopeptidico es un polisacárido glucomanano extraído de la pared celular de una cepa de *Candida utilis* por un proceso fermentativo y absorbido en una matriz inorgánica de fosfato y sulfato cálcicos.

Imunoferon es un modificador de la respuesta biológica con actividad restauradora inmunohematopoyética sobre los sistemas de inmunidad natural en huéspedes mielo y/o inmunocomprometidos.

En ensayos de farmacología experimental inmunoferon ha demostrado recuperar la actividad citotóxica y antitumoral de células NK y macrófagos en animales inmunodeprimidos por ciclofosfamida y en animales de baja respuesta natural (15). Movilizan células efectoras de la respuesta natural inespecífica a focos inflamatorios no inmunogénicas (4). Incrementa la actividad fagocitaria y bactericida de macrófagos peritoneales y esplénicos frente a diversos agentes patógenos (5).

Bajo el punto de vista de la patología infecciosa, el interferón aumenta la resistencia frente a la infección

provocada por diferentes patógenos, incrementando la actividad bactericida y fagocitaria del macrófago (6, 7), mejora la respuesta terapéutica a los antibióticos en modelos experimentales de infección provocada (13).

El AM3 en tuberculosis pulmonar ha mejorado clínicamente bajo el punto de vista bacteriológico y radiológico en 40 pacientes hospitalizados (3). En broncopatías crónicas e infecciones ORL ha mejorado la evolución clínica reduciendo las recidivas (9, 12). En las profilaxis de infecciones respiratorias recidivantes, asociado a vacunación, redujo significativamente la incidencia y duración de las crisis, la necesidad de instaurar antibióticos y el absentismo laboral por enfermedad (1).

El motivo del presente trabajo ha sido valorar la respuesta clínica inmunológica con AM3 en niños con patología infecciosa respiratoria.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes. Se seleccionaron 40 niños no atópicos con clínica respiratoria infecciosa de bronquitis espástica y/o asmática con pruebas cutáneas a neumolágenos negativas e IgE total normal.

Se dividieron en 2 grupos para el estudio doble ciego de 20 cada uno. Grupo AM3, activo con tratamiento sintomático más inmunoférón sin inmunoterapia bacteriana. Grupo B, control sin inmunoférón con tratamiento sintomático.

Posología. Al grupo A se le administró 2 sobres diarios durante 4 meses (1 gramo diario de glicofosfopeptical).

Valoración clínica. Todos los pacientes acudían a nuestra unidad en régimen ambulatorio. En la primera visita, y a los 4 meses, se valoraban los siguientes parámetros clínicos: tratamiento sintomático (antibióticos, broncodilatadores, antitusivos y mucolíticos) y síntomas (tos, expectoración y disnea), valorándose de 1 a 4 según criterio: 1, ausente; 2, leve; 3, severo, y 4, muy severo. Broncospasmo: en frecuencia en 4 meses e intensidad según criterio: 1, ninguno; 2, reversible con medicación oral; 3, reversible con esteroides inyectables, y 4, reversible con ingreso en urgencias. Efectos secundarios.

Valoración inmunológica. Mediante pruebas intradérmicas para valorar la respuesta cutánea celular siguiendo el método clásico con una solución estéril de 0,1 ml de cada panel de 5 antígenos con control salino negativo. Los antígenos y diluciones recomendadas estándar han sido las de DTH (14). Incluyen los siguientes antígenos: Trichophyton (Dermatophyten «0» 1000 PNU/ml, Hollister-Stier, USA); Tuberculin (PPD RT23, 5TU/0,1 ml Cheminova, Espanic); *E. coli*, 1.106/ml, Abelló and antígeno bacteriano (vacuna bacteriana 750.106/ml Abelló).

La respuesta cutánea celular se valoraba a las 48 horas midiendo la induración (media de los valores de los diámetros perpendiculares).

Una reacción se consideraba positiva cuando la media de los diámetros fue de ≥ 4 mm. A partir de éstos

Tabla I

Media de la intensidad de los síntomas tos, disnea y expectoración en condiciones basales y a los 4 meses

| | Basal | | | 4 meses | | |
|-----------|-------|--------|---------|---------|--------|---------|
| | Tos | Disnea | Expect. | Tos | Disnea | Expect. |
| GM3 | 3,1 | 3,8 | 2,9 | 1,9 | 2,1 | 1 |
| GB..... | 2,9 | 3,9 | 3,8 | 2,8 | 3 | 3,5 |

se establece el «score», suma de los diámetros medios de todas las reacciones positivas. Usando estos scores los 40 pacientes se clasificaron en 3 grupos: 1, anérgicos cuando los scores eran menor de 11 mm; 2, hipoérgicos cuando eran menor de 16 mm, y 3, normales cuando la respuesta era mayor o igual a 16 mm.

RESULTADOS

La edad media de nuestros pacientes fue de 3 años y 7 meses, con un rango de 2-7 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 2 años y 4 meses y la distribución por sexos 11 niñas y 29 varones (36/72%). Por grupos AM3 (edad, 3,6; rango, 2-7; sexo, 6 h/14 v). GB (edad, 3,9; rango, 2-6; sexo, 5 h/15 v).

En la Tabla I vienen expresados la media de la intensidad de los síntomas tos, expectoración y disnea; en los grupos GM3 y GB en condiciones basales y a los 4 meses. Como puede observarse, la intensidad de los 3 síntomas es menor a los 4 meses en el grupo tratado con inmunoférón.

En la Tabla II vienen expresadas la frecuencia e intensidad del broncospasmo como la media del número de crisis de todos los pacientes en condiciones basales y a los 4 meses. El grupo GM3 presentó una disminución en intensidad y frecuencia de las crisis con respecto al B, con una $p < 0,001$.

En la Tabla III vienen reflejados el número de días con tratamiento antibióticos, mucolíticos y antitusígenos a lo largo de los 4 meses y la media del número de días por pacientes. En el grupo AM3 el consumo de antibióticos mucolíticos y antitusígeno fue menor que el B, con una $p < 0,001$.

Tabla II

Media de la frecuencia e intensidad del broncospasmo

| Grupos | Basal | | 4 meses | | |
|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|-------------|
| | \bar{x} | \bar{x} | \bar{x} | \bar{x} | |
| | N.º broncospasmo | Intens. | N.º broncospasmo | Intens. | |
| AM3 | 12 | 3,1 | 6,2 | 2,1 | $p < 0,001$ |
| B | 11,8 | 3,4 | 12 | 3 | p NS |

Tabla III

Tiempo de administración de la medicación sintomática

| Tratamiento | AM3 | | Basal | |
|-------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|
| | Total días | Días/paciente x ± DS | Total días | Días/paciente x ± DS |
| Antibióticos | 110 | 8 ± 2,1 | 220 | 21 ± 2,07 |
| Mucolíticos | 530 | 10 ± 2,5 | 890 | 40 ± 3,8 |
| Antitusígenos . | 80 | 740 ± 2,5 | 200 | 13 ± 3,2 |

En el grupo de los 20 pacientes tratados con inmunofeón AM3 no observamos efectos secundarios con la medicación a lo largo de los 4 meses. En las Tablas IV y V se expresan los resultados de la respuesta cutánea celular y se pueden observar cómo en condiciones basales ambos grupos AM3 y B tienen una respuesta celular similar, presentando anergia, es decir, una suma de scores menor de 11 mm en 16 pacientes y 14 para ambos grupos, lo que representa el 75% del total. En un estadio hipoérgico aparecen el 25% restante, no existiendo una respuesta cutánea celular en ninguno de ellos.

Tras el tratamiento con inmunofeón en el grupo AM3, al cabo de 3 meses se modifica la respuesta cutánea celular, disminuyendo en 9 pacientes el estadio de anergia del 80 al 35%. Este hecho no ocurre con el grupo control B, en el cual la respuesta no se modifica con una p no significativa.

En la Figura 1 se expresan estos resultados en el eje de abscisas, se expresan el número de pacientes y en la ordenada los milímetros de la respuesta cutánea para ambos grupos; en condiciones basales los 2 grupos son homogéneos y a los 3 meses las 2 líneas en sus valores se cruzan, expresando la disminución de la anergia en el grupo tratado con inmunofeón, siendo la diferencia significativa con respecto a su situación basal p < 0,33.

Ninguno de los 20 pacientes tratados con 1 gramo de glicofosopeptical durante los 4 meses tuvieron efectos secundarios y las cifras de calcemia no se modificaron.

DISCUSION

La tórpida evolución que presentan muchos niños afectos de patología infecciosa respiratoria, sean o

Tabla IV

Respuesta cutánea celular (RCC) en condiciones basales

| RCC | AM3 N.º de pacientes | GB N.º de pacientes |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Anergia < 11 mm | 16 (80%) | 14 (70%) |
| Hipoérgicos < 16 mm ... | 4 (20%) | 6 (30%) |
| Normales ≥ 16 mm | 0 | 0 |

Tabla V

Respuesta celular cutánea a los 4 meses de tratamiento

| Respuestas | AM3 | GB |
|--------------------------|----------|----------|
| Anergia < 11 mm | 7 (35%) | 16 (80%) |
| Hipoérgicos < 16 mm..... | 13 (65%) | 4 (20%) |
| Normales ≥ 16 mm | 0 | 0 |

no atópicos, la achacamos a una falta de inmunoestimulación específica o inespecífica y del tratamiento sintomático, fundamentalmente la ausencia de anti-bioterapia.

La existencia de un foco infeccioso rinosinusal en el curso de un asma bronquial y/o bronquitis asmática empeora, desencadena o cronifica dicho proceso, de ahí la importancia de utilizar los antibióticos idóneos y la inmunoestimulación (10, 11, 14).

El AM3 (glicofosopeptical) se comporta como un inmunomodulador de la respuesta biológica según trabajos publicados sobre farmacología experimental y clínica.

Muchos niños tienen alteraciones cualitativas y/o cuantitativas de la inmunidad humoral y celular en la respuesta biológica defensiva global. La disminución del sistema IgA secretor en el árbol respiratorio explicaría las reagudizaciones infecciosas respiratorias.

En nuestros 20 niños tratados se demuestra una mejoría clínica e inmunológica tras los 3 meses con el AM3. La intensidad de los síntomas tos, expectoración y disnea disminuye, así como la frecuencia e intensidad del broncospasmo. La medicación sintomática, sobre todo antibióticos y antiitusígenos, fue mejor que en el grupo control.

Para la valoración de la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada hemos utilizado la técnica clásica de intradermorreacciones a una batería de 5 antígenos; esta fue empleada siguiendo las recomendaciones vigentes para su aplicación e interpretación de forma estandarizada (2). Desechamos el Multitest CMI (Institute Merieux, Lyon, Francia), porque trabajos previos demuestran que la técnica clásica de intradermorreacciones tiene una sensibilidad superior al Multitest en la detección de anergia en la población

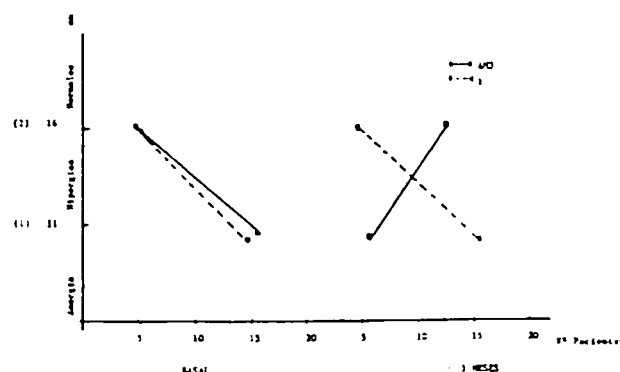


Fig. 1.—Evolución de la respuesta cutánea celular en 3 meses con y sin AM3.

inmunodeprimida y además reúne todos los criterios que requiere una batería de antígenos para medir la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada (6).

RESUMEN

El AM3 (glicofosfopeptical) es un polisacárido glucomanano extraído de la pared celular de una cepa de *Candida utilis*. Los ensayos de farmacología experimental y clínica han demostrado que el inmunoférón recupera la actividad citotóxica antitumoral, de células NK y macrófagos, moviliza células efectoras de la respuesta natural inespecífica a focos inflamatorios no inmunogénicos, incrementa la actividad bactericida, favorece la respuesta proliferativa T en algunas formas de inmunocompromiso inducido por citostáticos. Bajo el punto de vista clínico en tuberculosis pulmonar, broncopatías crónicas infecciosas ORL, herpes simple cutaneomucoso y en la profilaxis de infecciones respiratorias ha mejorado la evolución clínica en intensidad y recidivas, con reducción del tratamiento sintomático.

El propósito de nuestro trabajo ha sido valorar la eficacia clínica inmunológica de 20 pacientes afectados de bronquitis asmática. Recibieron 1 gramo diario de glicofosfopeptical durante 4 meses. Los resultados se compararon con un grupo control de 20 niños no tratados con AM3 con la misma patología. En todos ellos se valoraron los siguientes parámetros clínicos e inmunológicos: tos, disnea, expectoración, frecuencia e intensidad del broncospasmo, tiempo de administración de la medicación sintomática y la respuesta cutáneo celular retardada mediante la intradermoreacción de 5 antígenos (*Trichophyton*, *Candida albicans*, *Tuberculin*, *E. coli* y antígenos bacterianos).

El inmunoférón (AM3) consigue en el grupo tratado una disminución de los síntomas, de la intensidad y frecuencia del broncospasmo y de la medicación sintomática. Modificó la respuesta cutánea celular en 9 pacientes que se encontraban en una situación de anergia, lo que representa un cambio inmunológico celular en un 45% de los pacientes tratados. Este hecho no ocurre con el grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Pensamos que el AM3 constituye un tratamiento coadyuvante de la inmunoterapia bacteriana.

La tórpida evolución presentada por algunos niños con patología respiratoria infecciosa con o sin atopia la achacamos a la falta de una inmunestimulación.

Con el propósito de valorar la eficacia clínica inmunológica de un inmunomodulador de la respuesta biológica utilizamos el AM3 (glicofosfopeptical), que es un polisacárido glucomanano extraído de la pared celular de una cepa de *Candida utilis* en 20 niños afectados de bronquitis asmática. Recibimos 2 sobres diarios (1 g) durante 4 meses.

Los resultados se compararon con un grupo control de 20 niños con la misma patología no tratados. En todos ellos se valoraron los siguientes parámetros clínicos e inmunológicos: tos, disnea, expectoración, frecuencia e intensidad del broncospasmo, tiempo de

administración de la medicación sintomática y la respuesta cutáneo celular retardada mediante la intradermoreacción de 5 antígenos (*Trichophyton*, *Candida albicans*, *Tuberculin*, *E. coli* y antígenos bacterianos).

El inmunoférón (AM3) consigue en el grupo tratado una disminución de los síntomas, de la intensidad y frecuencia del broncospasmo y de la medicación sintomática (Tablas I, II y III).

En condiciones basales los 40 niños presentaron un estado de anergia en el 75%; a los 4 meses de tratamiento el grupo tratado experimentó una disminución de la situación de anergia en un 45%, siendo esta variación estadísticamente significativa con respecto al grupo control.

En nuestros 20 pacientes tratados el AM3 se comporta como un inmunestimulante, mejorando la situación y evolución clínica en pacientes con patología respiratoria infecciosa. Pensamos que el inmunoférón constituye un tratamiento coadyuvante de la inmunoterapia bacteriana.

Palabras clave: AM3. Respuesta biológica en niños. Inmunoférón en bronquitis asmática.

BIBLIOGRAFIA

- ALONSO FERNANDEZ, J.; LEAL GUIRALDO, D., y RINCON CASILLAS, L.: «Inmunoterapia inespecífica a vacunas en la prevención de las infecciones respiratorias recidivantes». *Infectiología*, octubre 1986.
- BATES, S. E.; SUEN, J. J., y TRANUM, B. L.: «Immunological skintesting and interpretation. A plea for uniformity». *Cancer*, 43: 2306-2314, 1974.
- CAMEROTA, G., et al.: «Empleo de un fármaco inmunestimulante en la terapia de la tuberculosis pulmonar». Ospedale Generale Climático Regionale, Sondalo, *Italia Infectiologica*, V: 294-299, 1984.
- DINARELLO, C. A.: «Interleukin-I an important mediator of inflammation». *TIPS*, 420-422, 1984.
- KURBAN, J. I., y BOOKMAN, R.: «Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages». *J. Exp. Med.*, 147: 952-957, 1978.
- LOPEZ, M.; JEREZ, J.; GONZALEZ, M., y ARIAS, M.: «Cell-mediated immunity in healthy and uremic adults assessed by *in vivo* and *in vitro* techniques. Validation of delayed hypersensitivity skin testing». *Allergol. et Immunopathol.*, 17, 1: 21-28, 1989.
- MIHICH, E., y FEJER, A. (eds.): «Biological response modifiers». *Subcomittae Report. National Cancer Inst. Monogr.*, 63: 1, 1983.
- MILLA, A.; SANCHIA, F.; SADA, G., y GARCIA VILLARRUBIA, V.: «Recuperación medular por AM3 en pacientes con cáncer de mama sometidas a terapia oncológica agresiva». *Anticancer Researh.*, 5 (6): 583, 1985.
- MOZOTA ORTIZ, J. R.: «Interés terapéutico de un nuevo inmunestimulante en patología infecciosa ORL». *Acta Otorrinolaringológica Española*, 36, 5: 333-337, 1985.
- OEHLING, A.; BAENA CANANI, C. E., y NEFFEN, H.: «Bacterial immunotherapy of childhood bronchial asthma». *Allergol. et Immunopathol.*, 8: 177, 1980.
- OEHLING, A.; JEREZ, J.; NEFFEN, H., y SANCHEZ PALACIOS, A.: «Bacterial immunotherapy in bronchial asthma». *Allergol. et Immunopathol.*, 7: 47, 1979.
- OLLÉZO TASSARA, N., y GUTIERREZ ROMAN, N.: «Valoración clínica de inmunoférón en el tratamiento de la bronquitis crónica». *Geriatría 3*, Sección revisiones, 73-79, 1984.
- RODRIGUEZ, F., et al.: «Estudio de la influencia de un nuevo fármaco sobre el sistema inmune y su relación con la resis-

- cia a la infección provocada en ratón». *Revista Clínica Española*, 169, 3: 191-193, 1983.
14. SANCHEZ PALACIOS, A.; QUINTERO, A.; MARTIN ESCUDERO, J. D.; SAN JOSE DIEZ, J., y SANCHEZ PALACIOS, M. A.: «Immunotherapy with standard bacterial and bacterial ribosomal antigens in childhood bronchial asthma». *Allergol. et Immunopathol.*, 14, 5: 389-391, 1986.
 15. VILLARRUBIA, G.; SADA, G.; LUINI, W.; SOZZANI, S. J., y SPEAFICO, F.: «Restauración por AM3 de la actividad citotóxica antitumoral de células NK y macrófagos en animales inmunocomprometidos». *Oncología*, 10: 41-53, 1987.
 16. YUNG, Y. P., *et al.*: «Abrogation of resistance to foreign bone marrow grafts by Carrageenans». *J. of Immunol.*, 119 (4): 1310-1315, 1977.