

## **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**

Volumen **8**  
Volume

Número **5**  
Number

Septiembre-Octubre **1999**  
September-October

*Artículo:*

### **Evidencia basada en la inmunoterapia y tratamiento farmacológico del asma**

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**



## Evidencia basada en la inmunoterapia y tratamiento farmacológico del asma

Dr. Mtro. Dante Hernández Colín\*

### RESUMEN

Durante los pasados años numerosos estudios han mostrado estadísticamente y clínicamente beneficio significativo dosis-dependiente con inmunoterapia utilizando alérgenos. Sin embargo, se ha enfocado a pacientes con rinitis alérgica ya que el asma es multifactorial. Por consiguiente, controvertido el papel de inmunoterapia, se ha demostrado la utilidad de inmunoterapia con alérgenos en el manejo del asma. Estudios recientes muestran que inmunoterapia puede inhibir respuesta de fase tardía y trabajaría en una inducción modificada de células T; en contraste a medicación que afecta sólo a síntomas. La inmunoterapia puede evolucionar favorablemente la enfermedad y los procesos que son la etiología de los síntomas del asma.

**Palabras clave:** Asma, tratamiento, inmunoterapia.

### ABSTRACT

*Many studies during the past 40 years have shown statistically and clinically significant dose-dependent benefit with allergen immunotherapy. Most, however, focused on patients with allergic rhinitis because asthma is more multifactorial. Consequently, controversy has existed on the utility of allergen immunotherapy in asthma management. Recent studies show that immunotherapy can inhibit latephase response and may work through induction of T-cell tolerance; in contrast to medication that affects only symptoms, immunotherapy can favorably affect the disease process that underlies asthma symptoms.*

**Key words:** Asthma, treatment, immunotherapy.

Actualmente el asma ha sido centro de atención de organizaciones mundiales de salud entre las que destacan la Organización Mundial de la Salud OMS, Instituto Nacional de Corazón Sangre y Pulmón de los Estados Unidos por sus siglas en inglés NHLBI, el asma estima la OMS la presentan más de 150 millones de personas en el mundo<sup>1,2</sup> y desafortunadamente el tratamiento a esta misma enfermedad varía enormemente de médico en médico y de acuerdo a los reportes de tratamientos en muchos casos es inadecuado.

Los costos que esta enfermedad rebasan lo estimado por algunas otras enfermedades, de acuerdo a un reporte de Weiss<sup>3</sup> los costos para 1990 en Estados Unidos fue de aproximadamente 6,206 billones de dólares, en Latinoamérica contamos con estudios regionales publicados, sin embargo, el comportamiento nacional es similar de acuerdo a estudios en instituciones de salud gubernamentales.<sup>4</sup> Storms y colaboradores<sup>5</sup> utilizando inmunoterapia en un estudio controlado refieren incremento en los índices de calidad de vida a largo plazo. Conforme a esta enfermedad está el crecimiento de medicamentos para tratar el asma, entre estos los más recientes son los modificadores de leucotrienos con efecto antiinflamatorio.

De acuerdo al nuevo enfoque inflamatorio de las enfermedades alérgicas que durante algunos años no se prestó importancia a este proceso como base del trata-

\* Alergólogo. Departamento de Neumología, Alergia e Inmunoterapia del Hospital Civil de Guadalajara «Juan I Menchaca».



miento, en estos años se ha centrado la terapéutica por parte de los especialistas en esta enfermedad y los resultados que se tienen a la fecha son prometedores.<sup>6</sup>

### LA EVIDENCIA DE LA INMUNOTERAPIA

Durante varios años el tratamiento de las enfermedades alérgicas utilizando inmunoterapia con alérgenos de ácaros del polvo o caspa de animales, pólenes y hongos han suscitado controversias durante los últimos 40 años<sup>7,8</sup> algunos autores habían realizado un sinnúmero de estudios, no obstante los primeros estudios no contaban con un buen diseño metodológico o tratamiento estadístico de los datos obtenidos, los recientes estudios han demostrado la ventaja de utilizar la inmunoterapia como medio de hiposensibilización, otros estudios utilizando inmunoterapia se habían centrado en la rinitis alérgica, este tipo de tratamiento es específico eficaz y seguro, de acuerdo a la reunión de expertos en el área utilizando la inmunoterapia para el asma, noviembre de 1996.<sup>9</sup> Por otra parte los clínicos han demostrado disminución de los síntomas, incremento de los índices de calidad de vida, además de la disminución en los costos de atención que el estudio. El estudio económico realizado por Weiss<sup>10</sup> en 1990 alertó a los institutos de salud e instituciones gubernamentales de la emergencia que se debía de atender este problema de magnitud mundial en parte a los altos costos tanto directos e indirectos. Recientes estudios demuestran que la inmunoterapia modula la fase temprana y la fase tardía, en contraste con los medicamentos broncodilatadores que sólo actúan como paliativos.<sup>11</sup>

Un meta-análisis realizado por Abramson<sup>7</sup> y colegas analizaron 20 estudios publicados aleatorizados controlados doble ciego en asma tratada con inmunoterapia, publicados entre 1960-1990. Estos autores reportan RM 3.2 (95% IC 2.2-4.9) disminución en uso de medicamentos 4.2 (2.2-7.9) disminución en la hiperreactividad 6.8 (3.8-12) mejoría en volumen espiratorio forzado VEF1 de 0.71 (0.43-1.00) el cual corresponde a un promedio de 7.1% de incremento en VEF1. Estos hallazgos estadísticamente significativos consistentes en mejoría con inmunoterapia contribuyen a la evidencia sustancial que la utilización de alérgenos es eficaz y seguro para pacientes propiamente seleccionados con asma;<sup>12</sup> menos riesgo por anafilaxia. Estos estudios confirman la pauta de adelantar la práctica de inmunoterapia con alérgenos en el asma que actualmente se considera ambigua, por tal manera es importante realizar el diagnóstico *in vitro*, e *in vivo* con reto como prueba estándar de oro retocutáneo aplicando directamente el alérgeno al paciente y de acuerdo a la intensidad de la respuesta alérgica es el tratamiento con inmunoterapia, así mismo la correlación con la historia atópica.

En los Estados Unidos se aplican aproximadamente de 7 a 10 millones de inyecciones de inmunoterapia cada año. Por lo que reacciones adversas no son raras, se debe dar sólo en una reacción para que se tomen precauciones adecuadas.<sup>13</sup>

### ECONÓMICOS

Este tipo de estudios son escasos en las bases de datos, muestra el costo-efectividad del impacto de la inmunoterapia en el mismo rubro económico, la influencia del alergólogo reportada por Mahr y Evans en la ciudad de Chicago realizaron el estudio con 209 pacientes comparando pacientes con asma bronquial tratado por médicos generales, se obtuvieron los siguientes datos: 63% menos consultas por asma, 62% menos visitas a departamentos de emergencia, se concluye que el manejo por el médico especialista es mucho más efectivo que con el médico general.<sup>12,13</sup>

En otro estudio, Zeiger y colaboradores reportan similares resultados al anterior estudio, el manejo por el médico especialista disminuye costos de atención y de exacerbaciones, en 309 pacientes refieren 75% menos de ataques nocturnos, 50% disminución a salas de emergencia, 50% de recaídas, 39% de ausentismo laboral o escolar, 58% disminución en hospitalizaciones.<sup>14</sup>

### Tratamiento de emergencia

**Objetivo:** evaluar la eficacia de salbutamol intravenoso en el tiempo de restablecimiento en niños con asma grave agudizada en niños con asma en una sala de urgencias.<sup>15</sup>

**Diseño:** aleatorizado doble ciego placebo controlado 24 horas de seguimiento

**Pacientes:** 29 niños < 12 años de edad (media de edad 7 y, 66% niños) quienes se presentaron a la sala emergencias con ataque de asma agudo, definiéndolo con 4 signos y síntomas de sibilancia, tiros intercostales, retracción esternal, disnea, pulso paradójico, alteración de la conciencia, silencio pulmonar en la auscultación, como exclusión tratamiento de por vida, alteraciones congénitas, enfermedad cardíaca, antecedentes de taquicardia supraventricular, presencia de otra enfermedad respiratoria, diabetes mellitus, peso < 10 kg o > 50 kg, edad < 1 año o > 12 años, utilización constante de salbutamol, 100% de pacientes completaron el estudio, 14 fueron tratados con 15 µg/kg. De salbutamol a 10 min. de infusión, y 15 en el grupo de solución salina. Todos los pacientes recibieron inhalaciones nebulizaciones con tratamiento establecido cada 20 minutos, se ajustaron tratamientos individualmente hidrocortisona 5, g/kg bolo y se alcanzó 93% de saturación de oxígeno.<sup>16,17</sup>

**Principales mediciones:** los resultados primarios fueron la recuperación y evaluación clínica del asma como moderada a grave en 2 horas. Resultados secundarios



incluían efectos secundarios y necesidad de oxígeno suplementario.

**Resultados:** el promedio de recuperación en el grupo del salbutamol fue más corto que en el grupo control (4.0 vs 11.1 h para finalizar el salbutamol inhalado cada 30 minutos  $P = 0.03$ ). Salbutamol intravenoso reduce el número de niños que tuvieron de moderada a grave en dos horas ( $P = 0.002$ ) y el número de niños que necesitaron oxígeno mantuvieron una saturación de 93% en el cuarto a aire ambiente ( $P = 0.05$ ). Los grupos no mostraron diferencias por efectos colaterales excepto por incremento de temblor a las dos horas en el grupo de salbutamol ( $P < 0.02$ ).

Salbutamol intravenoso vs placebo  
Resultados a las 2 horas  
Moderada a asma grave  
Salbutamol intravenoso EER: 36%  
Placebo CER: 93%  
RRR (95% CI): 62% (31 a 83)  
ARR IEER-CERI: 57%  
NNT (CI): 2 (1 a 4)

Necesidad de oxígeno  
Salbutamol intravenoso EER: 14%  
Placebo CER: 53%  
RRR (95% CI): 73% (12 a 93)  
ARR IEER-CERI: 39%  
NNT (CI): 3 (2 a 22)

**Conclusión:** salbutamol intravenoso disminuye el tiempo y los síntomas durante un ataque de asma aguda.

Sin duda hasta el momento, el asma sigue siendo una de las enfermedades más frecuentes en las salas de emergencias de los hospitales en que se utilizan diversos medicamentos broncodilatadores. Existen tendencias a disminuir la utilización de aminofilina intravenosa e incrementar la utilización de esteroides orales en los pacientes, este concepto ha disminuido la inserción de catéteres en los pacientes, evitándoles un procedimiento doloroso.

#### INMUNOTERAPIA EN EL ASMA ACP Journal

**Objetivo de resumen:** determinar si la inmunoterapia con alérgenos reduce síntomas de asma o la utilización de medicamentos o mejora función pulmonar y la hiperreactividad bronquial en adultos con asma.

**Selección del estudio:** se seleccionaron estudios doble ciego (pacientes e investigadores), placebo controlado, ensayos aleatorizados. Se compararon regímenes de inmunoterapia diferentes.<sup>18</sup>

**Análisis de los datos:** se analizaron datos en síntomas del asma, uso de medicamentos, función pulmonar, hiperreactividad bronquial, soluciones del alérgeno, edad de participantes y efectos adversos.

**Resultados:** se incluyeron 20 ensayos clínicos (9 con los alérgenos de los ácaros del polvo casero, 5 con pólenes, 5 con caspa animal y uno de ellos con hongos. Se utilizó el diseño metodológico doble ciego controlado con placebo-inmunoterapia con ácaros del polvo, se incluyeron en estos estudios a un total de 286 pacientes, la disminución de síntomas de asma evaluable con razón de momios RM, 2.7; 95% IC, 1.7 a 4.4), utilización de medicamentos RM, 4.2; IC, 2.2 a 7.9), y llevó a una reducción en hiperreactividad bronquial (RM, 13.7; CI, 3.8 a 50.0). Cuando todos los estudios fueron mezclados con caspa de animales, polen y hongos se incluyó a 140 pacientes que mejoraron de síntomas de asma (RM, 4.8; CI, 2.3 a 10.1) e hiperreactividad bronquial (RM, 5.5; CI, 2.8 a 10.7). Cuando se combinaron todos los estudios, con inmunoterapia se concluyó que habían mejorado síntomas del asma (RM, 3.2; CI, 2.2 a 4.9) y hiperreactividad bronquial (RM, 6.8; CI, 3.8 a 12.0). Un promedio de 32% de los pacientes recibiendo inmunoterapia activamente informaron reacciones adversas generales comparando con 18% de pacientes utilizando el placebo. Se mostró heterogeneidad por el efecto de inmunoterapia de los ácaros del polvo en síntomas pero no por los estudios con otros alérgenos o todos estudios combinados. El promedio de efecto por inmunoterapia en resultados continuos era 0.71 (CI, 0.43 a 1.00) un promedio de 7.1% predijo mejora en el volumen espiratorio forzado VEF1 en el primer segundo.

**Conclusiones:** la inmunoterapia con alérgenos mejora síntomas de asma y la hiperreactividad bronquial. Se asocia inmunoterapia del ácaro del polvo con requerimientos de medicamentos reducidos. Un tercio de pacientes con asma tiene reacciones adversas de inmunoterapia.<sup>20,21</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for asthma management and prevention NHL-BI/WHO Workshop Report. *National Institutes of Health. Publication Number 95-3659*. 1995
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *US Department of Health and Human Services, publication No. 97-4051*. Bethesda: National Institutes of Health 1997.
3. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 326: 862-866.
4. Vergara Hoehenstein R. *Proyecto Nacional de Asma* Instituto Mexicano del Seguro Social 1999.
5. Storms B, Olden L, Nathan R, Bodman S. Effect of allergy specialist care on the quality of the life in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 491-494.
6. Busse WW. Inflammation in asthma: The cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S17-S22.
7. Abramson MJ, Puy RM, Winer JM. Allergen immunotherapy effective in asthma? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
8. Bousquet J, Michel F-B. Specific immunotherapy in asthma: Is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1-11.



9. Expert Care and Immunotherapy for asthma. *ACAAI* 1996.
10. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Eng J Med* 1992; 326: 862-866.
11. Stanley J, Szeffler, Nelson H. Altern, 102 active agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 523-S35.
12. Mahr TA, Evans R. Allergist influence on asthma care. *Ann Allergy* 1993; 71: 115120.
13. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. US Department of Health and Human Services. *Expert panel report Publication No. 91-3042*. 1991: 67.
14. Zeiger RS et al. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1160-1168.
15. Hanvey L, Avar D, Graham I et al. *The Health of Canada's Children: A CICH Profile*. ed. Ottawa Canadian Institute of Child Health 1994.
16. Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valacer DJ. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994; 93: 205-10.
17. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the ED treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 695-6.
18. Platts-Mills TA. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 553-5.
19. Varney VA, Hamid QA, Gaga M et al. *J Clin Invest* 1993; 92: 644-5.
20. Creticos PS, Reed CE, Norman PS. Subcenter Investigators of the NIAID Study et al. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 227.
21. Stewart GE 2d, Lockey RF. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78.