



Revisiones y recomendaciones GAIBE

PROTOCOLO GAIBE 04

Título: **Inmunoterapia y Asma Infantil**

Investigador principal: **Francisco Alvarez Berciano**

documento aprobado por el grupo de discusión del GAIBE, en reunión del 1 de Abril del 2.000

Tema de investigación

Inmunoterapia y Asma Infantil

Investigador

Francisco Alvarez Berciano

Pregunta

INMUNOTERAPIA Y ASMA ¿ Hay evidencias de la utilidad de la IT en el asma?

Fuentes de información

1. Documentos de Consenso

ESPAÑA

- *-Protocolo de tratamiento del asma infantil.* Asociación Española de Pediatría. An Esp Ped, 1995; 43 (6) “La IT se debe usar en casos muy seleccionados, en paciente monosensibilizados o son sensibilización muy predominante a un alérgeno. Incluye ácaros, pólenes y epitelios animales (gato). Indicada en niños en quienes no se logra un control adecuado del asma con una medicación que no le produzca efectos secundarios”.
- *Recomendaciones SEPAR, 1998* “posiblemente la única indicación actual de la IT es en el asma y la rinitis producida por alergia a pólenes que no presenten obstrucción bronquial severa (VEMS>70%), en los que la intensidad de los síntomas obliga a emplear dosis altas de corticoides inhalados sin lograr control sintomático, o cuando la intensidad de los mismos obliga a recurrir a tratamientos prolongados con corticoides orales”. No menciona la IT en el asma infantil.
- *Recomendaciones de la SEAIC, 1998* “La IT está indicada en asma no controlado con medidas ambientales o con poca medicación de control o severidad progresiva. Incluye ácaros, pólenes, epitelios, hongos y harinas de panaderos”.

INTERNACIONALES

- *WHO Position paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases, 1997.* La IT está indicada en el asma alérgico que 1) no sea una forma severa de enfermedad (VEMS>70% después de un tratamiento adecuado. 2) cuando los síntomas no se controlan con evitación del alérgeno y tratamiento farmacológico. 3) Cuando coexisten síntomas nasales y bronquiales 4) En los casos que no deseen estar con farmacoterapia durante largo tiempo. 5) Cuando la farmacoterapia produzca efectos indeseables. Incluye pólenes, ácaros, epitelios y hongos.
- *GINA, INH, National Heart, Lung and Blood Institute, 1995 (y Revisión de 1998).* “La IT se puede considerar cuando no es posible la evitación del alérgeno y cuando la medicación no es

suficiente para controlar los síntomas de asma. Efectiva para pólenes, ácaros, epitelios, alternaria y solo con extractos estandarizados. Se recomienda: prescripción por expertos, evitar en pacientes con múltiples sensibilizaciones, los asmáticos deben estar asintomáticos antes de cada administración y el VEMS debe ser superior al 70%. Mas eficaz en niños que en adultos.

- *National Asthma Education and Prevention Program, NIH. National Heart, Lung and Blood Institute, 1997.* “La IT debe considerarse en el asma cuando: 1) existe relación entre los síntomas y la exposición a un alérgeno, el cual no puede evitarse y al cual es sensible el paciente. 2) los síntomas aparecen durante todo el año o durante una parte importante del mismo. 3) Existen dificultades para controlar los síntomas con el tratamiento farmacológico.
- *Asthma: a follow up statement from an International Pediatric Asthma Consensus Group. Arch Dis Child, 1992; 67: 240-248.* La IT se debe usar sólo cuando un claro desencadenante alérgico no se puede evitar. Parece que es mas efectiva en pacientes con asma leve. Menciona que hacen falta estudios que comparen la IT con la farmacoterapia.

AMERICA

Guidelines for the use of allergen immunotherapy. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CMAJ, 1995, 152: 1413-9). “La IT con alérgenos específicos y estandarizados, administrados en tratamientos de altas dosis, es efectiva en pacientes alérgicos a picaduras de insectos o con rinoconjuntivitis alérgica y en algunos pacientes con asma que han sido correctamente diagnosticados, en los que la evitación del alérgeno y la terapia con medicamentos no es suficientemente efectiva.

- *Canadian Asthma Consensus Guidelines, (Can Respir J 1998, 5 suppl:85-88)* “No menciona la IT como tratamiento.
- *Practice parameters for diagnosis and treatment of asthma and algorithm for diagnosis and management of asthma: a practice parameter update. Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (J Allergy Clin Immunol 1995, 96: 807-870 y Ann Allergy Asthma Immunol, 1998, 81: 415-20.* Es el único consenso en que la IT está incluida al mismo nivel que otros tratamientos farmacológicos. La IT es efectiva para tratamiento del asma en pacientes seleccionados y se la debe considerar como un tratamiento a largo plazo y sobre todo para reducir la necesidad de otras medicaciones. La decisión del tratamiento con IT debe ser individualizado. Los candidatos son aquellos cuyo asma sea desencadenado por un alérgeno que no se pueda evitar, que tenga una IgE específica positiva y que haya una reacción directa entre exposición y asma, aunque esta sea difícil de relacionar.

EUROPA

- *Statement by British Thoracic Society, the British Pediatric Association, the research unit of the Royal College of Physicians of London (Thorax, 1993, 48: S1-24).* La IT no está indicada en el asma como ya venía expresado en un consenso previo de 1990 (*Br Med J, 1990, 301: 651-653*). En la última revisión de la Guía Británica del manejo del asma de 1997 (*Thorax 1997, 52: S1-S21*) la IT no se menciona como tratamiento.
- *British Society for Allergy and Clinical Immunology (Clin Exp Allergy, 1993, 23 suppl 3).* La IT solo está indicada en el asma leve por pólenes.
- *The position of Immunotherapy in the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Allergy, 1993, 48: suppl 14).* La IT se puede tener en cuenta cuando no es posible la evitación alérgica y cuando la medicación apropiada no es efectiva en el control de los síntomas. Excepto en el caso de que los enfermos se controlen totalmente con broncodilatadores o esteroides tópicos, la IT se debe considerar como terapéutica.

JAPON

- *Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma. Japanese Society of Allergology (Allergy, 1995, 50 (27 Suppl). 1-42).* La IT es efectiva en pacientes seleccionados. Está indicada cuando los síntomas están claramente relacionados con la exposición a un alérgeno, que a la vez es difícil de evitar y cuando el tratamiento apropiado no controla adecuadamente los síntomas.

AUSTRALASIA

- *Specific Allergen Immunotherapy for Asthma. A position of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (Med J Aus, 1997, 167:540-44).* La decisión de usar IT en el asma se basa en la adecuada selección del paciente, del alérgeno y si los beneficios superan a los riesgos. Las indicaciones son: relación de los síntomas con un alérgeno completo, sensibilización documentada (IgE), cuando la evitación no es posible o solo lo es parcialmente, asma estable (no importa gravedad), pacientes con enfermedad alérgica nasal u ocular concomitante, extracto efectivo disponible y otros como deseo del paciente de no estar indefinidamente con medicación, calidad de vida y estatus económico

Comentario: En general se puede ver que hay una restricción general al uso de la IT en las guías de las Sociedades del tórax o neumológicas con respecto a las emitidas por las sociedades de alergia. En todas las guías la indicación de IT está siempre después de la evitación de alérgenos, hecho que parece lógico, pero también siempre después del tratamiento farmacológico y nunca como opción paralela a este desde el principio. Quizá sea debido a que todavía no se han publicado estudios controlados con placebo que demuestren el carácter preventivo que pueda tener la IT.

2. Base Cochrane

Abrahamson MJ et al.: Allergen specific immunotherapy for asthma (Cochrane Review). Cochrane Library. Issue 3, 1998. Oxford. Update software. Recoge 34 ensayos randomizados y controlados publicados entre 1957 y 1997.

Abrahamson MJ et al: Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford Update software. Recoge 54 estudios randomizados y controlados publicados entre 1954 y 1997

En ambos metaanálisis se consideraron en los criterios de selección solo los estudios randomizados y controlados con placebo sobre asma e IT. Los estudios doble ciego fueron aceptados de entrada, mientras que los estudios ciego simple y estudios abiertos fueron sometidos a la consideración de varios revisores para su inclusión.

En ambos metaanálisis las conclusiones son similares: Con la IT se produjo una significativa reducción en los síntomas de asma, necesidad de medicación y reactividad bronquial específica e inespecífica. No hubo sin embargo efecto consistente sobre la función pulmonar

Los revisores concluyen que la IT puede reducir los síntomas de asma y uso de medicación, pero el grado de beneficio comparado con otras terapias se desconoce. La posibilidad de efectos adversos tales como anafilaxis debe ser considerada.

3. Medline

Palabras Clave de búsqueda: *asthma AND immunotherapy (title word) AND trial (text word)*

Se utilizó PubMed, en una revisión realizada durante el primer trimestre del 2.000

- TRIALS: En este apartado (trials) se recogen tan sólo los trabajos publicados con posterioridad al último metaanálisis de Abramson de Octubre de 1999, (*Allergy*, 1999, 54: 1022-1041) ya que los anteriores relevantes están incluidos en el mismo
- *Bousquet et al.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. Allergy, 1999 Mar 54(3):249-260*
- *Tabar I et al.: Dermatophagoides pteronyssinus cluster immunotherapy. A controlled trial of safety and clinical efficacy. J Invest Allergol Clin Immunol, 1999, May-Jun 9(3): 155-64*
- *Hedlin G et al.: Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. J Allergy Clin Immunol, 1999, Apr 103(4): 609-14*
- *Mungan D et al.: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma. A placebo controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol, 1999 May, 82(5): 485-490*
- *Gruber W.: Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. Clin Exp Allergy, 1999, 29 (2): 176-181*
- *Mailling HJ et al.: Allergen specific immune therapy in the treatment of asthma. Ugeskr Laeger, 2000, Jan 24, 162(4): 477-9*

- ARTICULOS DE OPINION:
- *Creticos PS.: The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. J Allergy Clin Immunol, 2000 Feb; 105: 559-574*
- *Alvarez Cuesta E et al.: Immunotherapy in bronchial asthma. Curr Opin Pulm Med, 2000 Jan; 6: 50-4*
- *Demoly P.: Immunotherapy in allergic rhinitis: a prevention for asthma? Curr Probl Dermatol, 1999, 28P: 119-23*

- PUESTAS AL DIA:
- *Mailling HJ.: Allergen specific immunotherapy. Present state and directions for the future. Allergy, 1999, 54 Suppl 50P: 30-33*
- *Mailling HJ.: Immunotherapy as an effective tool in allergic treatment. Allergy, 53(5): 461-472*

4. Otras búsquedas: metabuscadores de Medicina Basada en la Evidencia

METAANALISIS

- *Abramson M, Puy R, Weiner J.: Is allergen IT effective in asthma? A metaanalysis of randomized control trials. AJRCCM, 1995, 151: 969-974.* Recoge 20 ensayos randomizados y controlados publicados entre 1954 y 1990
- *Abramson M, Puy R, Weiner JM.: Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. Allergy, 1999, 54: 1022-1041.* Es el último de los 4 metaanálisis publicados por este grupo y recoge 62 estudios randomizados y controlados (doble ciego, ciego simple y estudios abiertos) publicados entre 1966 y 1998.

En ambos metaanálisis se confirma la eficacia de la IT, en particular en lo que se refiere a la disminución de la necesidad de medicación de control y sintomática y a la mejoría de la hiperreactividad bronquial alérgico específica.

REVISIONES

- *Platts Mills T.: Immunotherapy in the treatment of asthma. Up to Date, Oct 1999*
- *Nelson HS.: ¿Juega algún papel la IT con alérgenos en el tratamiento del asma bronquial?. Allergy and asthma proceedings, 1997, 11(6): 22-27*
- *Weber R H.: Immunotherapy with allergens. JAMA, 1997, 278 (22): 1881- 1887*

Resultados y Recomendaciones sobre Inmunoterapia y Asma Infantil

COMENTARIOS SOBRE LO HALLADO

Existen cuatro metaanálisis sobre asma e IT que han sido realizados por Abramson y su grupo; en el último de ellos se incluyen 62 estudios randomizados y controlados con placebo con IT con extractos alérgicos estandarizados. Tanto éste como los anteriores proporcionan evidencias suficientes sobre la eficacia de la IT en el asma.

RECOMENDACIONES QUE SE GENERAN

Estos resultados, aunque indican que la IT es eficaz, no significan una guía de uso clínico ni proporcionan directrices de uso de la IT. Estas se recogen en los diferentes documentos de consenso antes mencionados, y son muy diferentes dependiendo del órgano o sociedad que emita el documento. Por tanto, a pesar de la evidencia de la eficacia de la IT en el asma, faltan por responder algunas cuestiones importantes:

- ¿Cual es el paciente ideal para recibir IT?
- ¿Cuáles son los determinantes mas importantes que indican la relevancia clínica de un alérgeno?
- ¿es mejor el resultado en los monosensibilizados que en los polisensibilizados?
- ¿es realmente mejor el uso de alérgenos únicos que de las mezclas alérgicas?
- ¿cual es la duración óptima de la IT?
- ¿cuál es la relación costo-efectividad comparada con otros tratamientos?.

Algunas de estas cuestiones parecen estar resueltas con los estudios actualmente disponibles. Otras requieren nuevos estudios específicamente diseñados.