

Uso de inmunoglobulinas intravenosas en pacientes asmáticos

F. SOLER ROTLLANT¹, B. MARTÍNEZ SÁNCHEZ²

¹Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutico Becario.
²Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica Adjunta.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

Resumen

La inflamación de las vías respiratorias juega un papel muy importante en la patogenia del asma. Muchos fármacos antiinflamatorios se utilizan en el tratamiento farmacológico de la patología, entre ellos los corticoides inhalados y sistémicos. Debido a los posibles efectos adversos de los corticoides, especialmente en tratamientos crónicos y en asma infantil, se buscan tratamientos coadyuvantes para conseguir una reducción de la dosis diaria. El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía correspondiente al uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en pacientes asmáticos corticodependientes. Con los datos bibliográficos obtenidos y la aprobación de un uso compasivo en nuestro hospital creemos que se debería contemplar esta indicación de uso en la clasificación realizada por la Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica de la SEFH.

Palabras clave: Inmunoglobulinas intravenosas. Indicaciones de uso. Asma. Corticoides.

Summary

Airway inflammation plays a significant role in the pathogenesis of asthma. As a result, many anti-inflammatory drugs are being used for the treatment of this pathology, for example inhaled and systemic corticoids. In order to decrease the possibility of corticoid adverse reactions, very important in chronic treatments and especially in paediatric asthma, people are looking for alternative treatments to decrease the diary corticoid dosage. After a bibliographic review about the use of intravenous immunoglobulin (IVIg) in asthmatic patients and the approval of one compassionate use in our hospital, we have thought about the possible classification of this therapeutic use in the list made by the Technique Commission of Therapeutic Evaluation SEFH.

Key words: Intravenous immunoglobulins. Therapeutic uses. Asthma. Corticoids.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una alteración respiratoria como consecuencia de

una hiperreactividad de las vías aéreas. Se caracteriza por una obstrucción reversible al flujo aéreo produciendo episodios recurrentes de disnea, tos y/o sibilancias que ceden de manera espontánea o mediante tratamiento farmacológico. En general estos episodios presentan una intensidad, frecuencia y duración variable en cada caso (1,2).

Es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la infancia (5-15%) (2). En los adultos afecta en un 4-5% de la población (1).

Tradicionalmente la enfermedad del asma se clasifica en dos tipos: *-alérgica o extrínseca*, desencadenada por factores externos; *-idiosincrática o intrínseca*, con una evolución más progresiva y persistente junto con una peor respuesta al tratamiento. También se puede clasificar según sea la severidad de la crisis asmática en: leve, moderada o grave (1).

Son muchos los grupos terapéuticos de medicamentos que se utilizan en el tratamiento farmacológico de la patología: broncodilatadores de acción corta y de acción prolongada, anticolinérgicos, metilxantinas, corticoides sistémicos e inhalados, cromonas, antileucotrienos y otros (2,3). Todos tienen un protagonismo diferente en función de los niveles de gravedad (leve intermitente, leve persistente, moderada persistente, grave persistente) (2).

Los corticoides, al ser fármacos antiinflamatorios potentes, han jugado y juegan un papel muy importante en la terapéutica farmacológica del asma. Administrados por vía inhalatoria han sido eficaces en el control del asma leve o moderado. En los casos de asma persistente grave, es frecuente la utilización de pautas individualizadas de corticoides sistémicos (4). A pesar de ser eficaces en el control de las crisis asmáticas, debe tenerse presente los posibles efectos adversos asociados a este grupo de fármacos y además la larga duración del tratamiento (muchas veces crónico), destacando: trastornos del metabolismo glucídico, retraso de crecimiento (muy importante en el asma infantil), supresión de la función suprarrenal, cataratas, desmineralización ósea, miopatías, glaucoma, alteraciones de la piel, hipertensión, retención de líquidos, etc. Las resistencias a éstos fármacos también van a limitar su utilización (2-4). Todo ello hace necesario buscar otras alternativas terapéuticas, como es la utilización de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV).

Recibido: 02-02-2001

Aceptado: 03-09-2001

Correspondencia: Francesc Soler Rotllant. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Avda. de França, s/n. 17007 Girona. e-mail: farmacia@htrueta.scs.es.

ESTUDIOS CLÍNICOS: ANÁLISIS Y VALORACIÓN DE RESULTADOS

Son conocidas las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las inmunoglobulinas, que se han contrastado en numerosas patologías, como por ejemplo, inmunodeficiencias primarias, inmunodeficiencias secundarias (entre ellas se destacan la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple), púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barré, etc. (5-7).

Aunque su actividad inmunomoduladora todavía no está totalmente definida, se han propuesto diferentes mecanismos: bloqueo del receptor Fc o disminución de su expresión, modulación de la producción y actividad de las citoquinas, inhibición de la activación/proliferación

de las células T, modulación de la actividad de las células NK, interacciones antiidiotípicas, generación o estimulación de supresores de células T y alteración de la función de monocitos y fagocitos (4,8).

En los últimos años, se han publicado algunos estudios cuyos resultados han mostrado la eficacia de la utilización de estos preparados en pacientes adultos y pediátricos con asma severo córticodependientes. Algunos no sólo demuestran la eficacia en la reducción de la dosis de corticoides sistémicos sino que también se ha observado una mejora de los parámetros pulmonares (Tabla I).

Mediante una búsqueda bibliográfica (MedLine) de los artículos referentes al uso de IgIV en pacientes asmáticos publicados durante los últimos 5 años, se seleccionaron los ensayos y los casos clínicos.

Tabla I. Resumen de los estudios más relevantes

<i>Estudio</i>	<i>Muestra</i>	<i>Dosis IgIV</i>	<i>Endpoints</i>	<i>Observaciones/Resultados</i>	
Salmun et al 1999	Doble ciego Aleatorizado Grupo placebo-control Tiempo: 12 meses	Inicio:38 pacientes (5-35 años) Final:28 pacientes	2g /Kg Inicio 400 mg/Kg/21d	Dosis diaria de corticoides orales Parámetros respiratorios e inmunológicos Nº de hospitalizaciones Días perdidos de escuela o trabajo	Reducción significativa de la dosis de corticoides orales/día, sobre todo aquellos pacientes con dosis más elevadas (p=0,0078). Es conveniente estudiar otras dosis de IgIV y realizar estudios de coste/efectividad.
Spahn et al 1999	Abierto Tiempo: 6 meses	11 pacientes 15,5±0,7 años	2g/Kg/mes	Dosis diaria de corticoides orales Parámetros función pulmonar Análisis personal de los síntomas Nº de hospitalizaciones Mecanismo IgIV Afinidad corticoides/receptor	Clasificación de los pacientes en sensibles o resistentes a los corticoides Reducción significativa de la dosis de corticoides orales/día (p<0,02) y dosis extras (p=0,033). Mantenimiento estable de los parámetros pulmonares y mejora del análisis personal (p≤0,05). Inactivación linfocitos, disminución proceso inflamatorio, y aumento de la afinidad corticoide-receptor (p=0,01). Reducción significativa del nº de hospitalizaciones (p=0,001).
Lawrence et al 1998	Abierto Tiempo: 14 meses	11 pacientes (5 adolescentes, 6 adultos)	2g/Kg cada 28±2d	Dosis diaria de corticoides orales Parámetros función pulmonar Densitometría ósea Análisis personal de los síntomas Test de metacolina	Reducción significativa de la dosis de corticoides orales/día (p≤0,05). Respuesta más rápida en los adolescentes al inicio del estudio (p<0,01). Al final p=0,08. Mejora general de los parámetros de la función pulmonar y análisis personal, especialmente en los pacientes adolescentes (p≤0,05). Mejora de la desmineralización ósea (p≤0,05). Test de la metacolina inalterado.
Kishiyama et al 1999	Multicéntrico Doble ciego Aleatorizado Grupo placebo-control Tiempo: 9 meses + periodo postratamiento	Inicio:54 pacientes (6-66 años) Final:30 pacientes	2g/Kg/mes 1g/Kg/mes	Dosis diaria de corticoides orales Parámetros de la función pulmonar Nº hospitalizaciones Días perdidos de escuela o trabajo Efectos adversos	Resultados estadísticamente no significativos: reducción de la dosis diaria de corticoides orales, mejora parámetros de la función pulmonar, nº hospitalizaciones y días perdidos de escuela o trabajo (p≥0,05). Efectos adversos importantes: síndrome de meningitis aséptica, dolor de cabeza (p=0,02).

Es importante destacar que en estos estudios:

1. En la mayoría se han incluido pacientes de edad variable (infancia, adolescencia y adultos) corticodependientes.

2. Debemos destacar el limitado tamaño de las muestras.

3. La dosis habitual administrada de IgIV es de 2g/Kg/mes.

4. Se evalúa la eficacia en períodos variables.

5. Los parámetros evaluados con más frecuencia:

- Optimización de la dosis diaria de corticoide, previo a la fase de tratamiento con las IgIV.

- Estudio de la disminución de dosis de corticoides a lo largo de la fase de tratamiento.

- Control de parámetros de la función pulmonar como son FEV₁, FVC, PEF, FEV₁/FVC (Fig. 1).

- Control de parámetros inmunológicos como niveles de IgE en sangre periférica o estudio de los linfocitos T.

- Pruebas de reactividad con tests dermatológicos.

- Número de hospitalizaciones, reingresos hospitalarios.

- Número de días escolares perdidos (en el asma infantil), o en el trabajo.

- Análisis personal realizado por los propios pacientes, donde diariamente valoraban y puntuaban su estado.

6. La mayoría de los estudios concluyen con resultados esperanzadores, al observarse una disminución de la dosis de corticoide/día a lo largo del período evaluado.

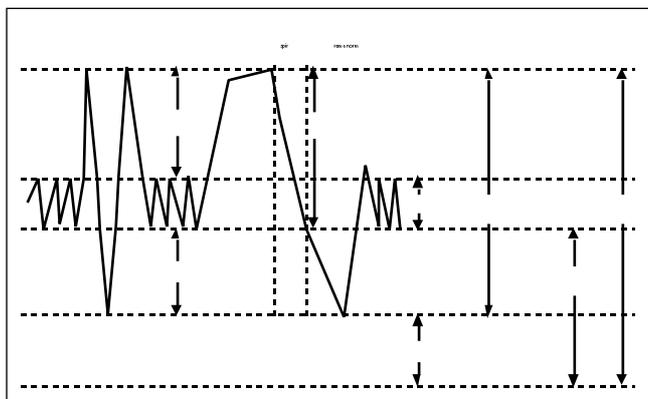


Fig. 1.- Parámetros de la espirometría simple. VRI: Volumen de reserva inspiratoria. VRE: Volumen de reserva espiratoria. VEMS: Volumen espiratorio máximo. VC (v): Volumen corriente. CV: Capacidad vital. RV: Volumen residual. FRC: Capacidad residual funcional. TLC: Capacidad total.

Cabe destacar el estudio realizado por Spahn y cols., que a pesar de su pequeña muestra y la falta de un grupo placebo control, clasifica a los pacientes (11 pacientes con una \bar{x} = 15,5 ± 0,7 años) en dos grupos: 5 pacientes sensibles y 6 pacientes resistentes (insensible a la terapia glucocorticoide). Los pacientes resistentes, parece ser que presentan niveles mayores de mRNA para IL-2 e IL-4 y además se describen anomalías en los receptores de los glucocorticoides (en el ligando y en el DNA que codifica para el receptor). A partir de la hipótesis que las

IgIV mejoran la sensibilidad de los corticoides y como consecuencia disminuirá la respuesta inflamatoria, en el estudio se observa: a) disminución de la dosis diaria de prednisona desde el segundo mes, con una reducción media de la dosis del 47,5% ± 6,2%; b) reducción significativa del número de dosis extras de glucocorticoides así como en el número de hospitalizaciones (probablemente debido a la optimización en el control de la patología que se realizó antes de empezar el tratamiento con IgIV); c) una inhibición in vitro de la activación de los linfocitos, importantes en la respuesta inflamatoria, obteniéndose una mejora de la afinidad de los corticoides hacia sus receptores utilizando una dosis de corticoide inferior(9).

Entre los pocos estudios a doble ciego, randomizados y con grupo placebo control se encuentran los trabajos realizados por Salmun y cols. y Kishiyama y cols. En el primero se incluyeron 38 pacientes (entre 5 y 35 años de edad), de los cuales 28 terminaron el estudio (n=16 tratados con IVIg; n=12 tratados con albúmina 5% como placebo). Utilizando una dosis de carga inicial de 2g/Kg y continuando con 400 mg/Kg/21d un total de 9 meses, observaron una reducción significativa de los requerimientos de corticoides orales en la fase inicial del estudio, sobre todo en aquellos pacientes con requerimientos iniciales más elevados (>2.000 mg el año anterior al estudio), con una media de 16,4 mg/día durante el periodo de pretratamiento llegando a una media de 3mg/día durante la fase de tratamiento (p=0,0078). Concluyen que a pesar de los resultados sería importante evaluarlos con otras dosis de IgIV y valorar exactamente el coste del tratamiento y así recomiendan sólo utilizarlo en aquellos casos de asma realmente severo (10).

Kishiyama y cols. estudiaron a un grupo de 54 pacientes entre 6 y 68 años de edad, de los cuales 40 fueron profundamente evaluados antes de terminar el estudio y sólo 30 pacientes completaron dicho estudio. No se observaron diferencias significativas (p=0,978) entre el grupo placebo y los dos grupos tratados con IgIV (1 y 2g/Kg/mes). La incidencia de efectos adversos fue considerablemente más alta que en otros estudios, provocando la exclusión de algunos pacientes, destacando tres casos de síndrome de meningitis aséptica(8). Parece ser que estos efectos adversos podrían estar relacionados con el preparado de IgIV utilizado (Venoglobulin-I, Alpha Therapeutics Corp., Los Angeles, CA) (8,11). Otros factores que podrían haber comprometido los resultados negativos del estudio fueron un periodo de pretratamiento sólo de dos meses (posiblemente demasiado corto para optimizar las dosis de corticoides antes de incorporar al paciente a uno de los tres grupos de estudio) y que la mayoría de los pacientes incluidos eran adultos con una media de edad de 40 años, media superior a otros ensayos realizados(11).

Lawrence y cols. estudiaron 11 pacientes (5 adolescentes y 6 adultos) con asma severo corticodependiente durante un período de 14 meses, administrando dosis de 2g/Kg/mes con un total de siete infusiones de IgIV. Este estudio incluye nuevos parámetros para evaluar la respuesta, tales como pruebas de densitometría ósea y reac-

tividad de las vías respiratorias mediante metacolina. Se observó una disminución significativa de la dosis de corticoide superior en adolescentes que en adultos al inicio del estudio ($p < 0,01$), no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos al final del estudio ($p = 0,81$). Además los pacientes presentaron unos parámetros de la función pulmonar mejores. La respuesta a la metacolina no se modificó con el tratamiento IgIV(4).

DISCUSIÓN

Avances en el conocimiento de la patogénesis del asma, han permitido la utilización de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la enfermedad. Los glucocorticoides son uno de los grupos de fármacos más potentes utilizados para este propósito. A pesar de su eficacia, no todos los pacientes responden igual al tratamiento estándar (especialmente aquellos pacientes con asma severo), necesitando nuevas alternativas para controlar la enfermedad y además, las complicaciones y efectos adversos asociados a tratamientos crónicos limitan su utilización, especialmente en el asma infantil.

Las inmunoglobulinas intravenosas presentan un perfil de seguridad, en su administración en niños y adultos, más favorable que otros agentes antiinflamatorios utilizados. Así, con dosis de 2g/Kg mensuales (régimen de dosificación ya utilizado en otras patologías tales como la enfermedad de Kawasaki, PTI, o polimiositis) se puede conseguir una reducción en la dosis de corticoide sistémico.

De los estudios revisados, podemos extraer diferentes observaciones, siempre teniendo en cuenta el diseño de dichos estudios y su limitado tamaño de muestra.

Un punto importante en la mayoría de los estudios es que los pacientes tratados con IgIV consiguen una disminución significativa de la dosis de corticoides orales, sin presentar deterioro de la función pulmonar, evaluada con los parámetros correspondientes tales como FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, etc.

Respuestas ligeramente diferentes se observan entre los pacientes adultos y adolescentes, sin poder llegar a resultados totalmente significativos debido a la pequeña muestra de pacientes ensayados.

Los resultados favorables de indicadores como el número de hospitalizaciones, los días perdidos de escuela o en el trabajo, y los resultados de las escalas subjetivas de valoración del estado personal, ayudan a reforzar los resultados positivos obtenidos.

Una clasificación de los pacientes especialmente importante, es la diferenciación de los pacientes en sensibles o resistentes a los glucocorticoides. Esta característica predispone a los pacientes a responder de una determinada manera frente al tratamiento farmacológico con inmunoglobulinas.

Por todo ello debemos tener en cuenta el tratamiento coadyuvante del asma severo con IgIV, especialmente en el asma infantil. Pero, para establecer definitivamente la eficacia de las IgIV son necesarios nuevos estudios aleatorizados, doble ciego, con grupo control, con una muestra suficiente y evaluando la respuesta de los diferentes grupos de edad ensayados.

CONCLUSIONES

La Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica de la SEFH, una vez analizadas las indicaciones de uso de las IgIV, las agrupó en tres categorías (5): categoría I o aquellas aprobadas por la Dirección de Farmacia y Productos Sanitarios; categoría II o aquellas indicaciones no autorizadas en España pero científicamente admitidas según la bibliografía internacional (solicitadas como uso compasivo); categoría III o aquellas no autorizadas en España y de uso cuestionable.

Según esta clasificación, la utilización de las IgIV en pacientes asmáticos corticodependientes, al ser una indicación no autorizada en nuestro país, tras la revisión de los estudios expuestos en el artículo y con la experiencia de un caso clínico en nuestro hospital, debería considerarse la inclusión de esta indicación en la categoría II.

Bibliografía

- Govantes J, Lorenzo P, Govantes C. Manual Normon. 7ª ed. Madrid: Laboratorios NORMON SA 1999; 263-70.
- Kirchschläger E, Mustieles C, Carrea M, et al. Tratamiento del asma infantil en Atención Primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24(3): 57-68.
- Deykin A, Israel E. Newer therapeutic agents for asthma. *Dis Mon* 1999; 45(4):117-44.
- Landwehr LP, Jeppson JD, Katlan MG, et al. Benefits of high-dose IV immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998; 114(5): 1349-56.
- Vallejo I, Socías MS, López C, et al. Inmunoglobulinas de administración intravenosa. Actualización de sus indicaciones. *Farm Hosp* 1999; 23(5): 271-88.
- Montoro B, Alonso P, Jódar RJ. Inmunoglobulinas de uso intravenoso (IgIV): indicaciones y características técnicas. SEFH 1997.
- Mendarte L. Criterios de selección y utilización de hemoderivados. *El Farmacéutico* 2000; 113: 35-41.
- Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91(2): 126-33.
- Spahn JD, Leung D, Chan M, et al. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3): 421-6.
- Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5): 810-5.
- Ballou M. Is steroid-dependent asthma a disease treatable with intravenous immunoglobulin? *Clin Immunol* 1999;91(2):123-125
- Vrugt B, Wilson S, van Welzen E, et al. Effects of high dose intravenous immunoglobulin in two severe corticosteroid insensitive asthmatic patients. *Thorax* 1997; 52: 662-4.