

J. C. Miralles<sup>a</sup>,  
J. M. Negro<sup>b</sup>,  
F. Sánchez-Gascón<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Médico Adjunto de Alergología. Hospital General Universitario. Murcia.

<sup>b</sup>Médico Adjunto de Alergología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia). Profesor Asociado de Alergología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

<sup>c</sup>Jefe de Sección de Neumología. Hospital General Universitario (Murcia). Jefe de Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

Correspondencia:  
Juan Carlos Miralles López  
Sección de Alergología  
Consultas Externas. Hospital  
General Universitario.  
C/ Proclamación, 2  
30002 Murcia

## Artículo especial

### Atención especializada en el asma

El asma bronquial es una enfermedad que continúa ocasionando una gran morbilidad y una importante mortalidad, a pesar de la introducción de nuevos tratamientos farmacológicos cada vez más costosos. La valoración del papel de la alergia en todas las formas de asma se considera esencial para un tratamiento adecuado. El conocimiento de las causas específicas del asma de un paciente posibilita la adopción de medidas efectivas de control ambiental, y la realización de la inmunoterapia específica, el único tratamiento etiológico en el asma alérgico. Hay amplios datos científicos que documentan que la inmunoterapia es un tratamiento efectivo en pacientes adecuadamente seleccionados. La inmunoterapia específica, manejada por especialistas, en pacientes asmáticos adecuadamente seleccionados, reduce los síntomas de asma, mejora la función pulmonar y disminuye la dependencia de los recursos sanitarios, incluyendo medicaciones, por lo que conduce a una progresiva disminución de los costes. La atención especializada alergológica en el asma grave y moderado puede reducir tanto los costes directos de la enfermedad (hospitalizaciones por asma, visitas a los servicios de urgencias, etc.) como los costes indirectos (absentismo laboral, escolar, etc.), así como mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Asma bronquial. Atención especializada. Valoración alergológica. Costes.

### Specialised care in asthma

Bronchial asthma is a condition that continues to cause considerable morbidity and significant mortality despite the introduction of increasingly costly pharmacologic therapies. The assessment of the role of allergy in all forms of bronchial asthma is deemed essential for an adequate management. The knowledge and awareness of the specific causes of asthma in a given patient allows the adoption of effective environmental control measures and the institution of specific immunotherapy, the only aetiological therapy in allergic asthma. There is extensive scientific evidence documenting that immunotherapy is an effective treatment in adequately selected patients. Specific immunotherapy managed by specialists in adequately selected asthmatic patients reduces the symptoms of asthma, improves lung function and reduces the dependence on and the use of health care resources including medications, and thus leads to a progressive reduction of health care costs. Specialised allergologic care in severe and moderate bronchial asthma can reduce both the direct costs associated to the disease (hospital admissions, attendance to emergency services, etc.) and the indirect ones (work and school absenteeism, etc.), as well as improve the patients' quality of life.

**Key words:** Bronchial asthma. Specialised care. Allergologic assessment. Costs.

El asma bronquial es una enfermedad cuya prevalencia va en aumento<sup>1</sup> y que origina una morbilidad y mortalidad considerables.

La atención especializada en el asma grave y moderada puede reducir las hospitalizaciones y las visitas a los servicios de urgencias y, por tanto, ahorrar en costes anuales directos de la enfermedad. Además, la identificación de alérgenos, su evitación y la inmunoterapia específica reducen los síntomas y disminuyen la dependencia de los recursos sanitarios, lo cual conduce a una progresiva disminución de los costes.

El objetivo de este trabajo es revisar el valor de la atención especializada en el asma. Los estudios seleccionados plantean tres importantes cuestiones: 1) dadas las limitaciones de tiempo y otras consideraciones, ¿los médicos de Atención Primaria pueden manejar efectivamente la mayoría de asma moderadas y graves?; 2) ¿los especialistas pueden proporcionar cuidados que conduzcan a menos asistencias a servicios de urgencias y a una menor morbilidad?; y 3) ¿qué papel debe jugar la valoración y el tratamiento alergológicos en el conjunto del tratamiento especializado del asma?

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Según Weiss et al<sup>2</sup>, en 1990, aproximadamente el 6% de los niños y el 5% de los adultos en Estados Uni-

dos habían tenido asma activa en el último año. Cifras mayores se han obtenido en otros países. En Nueva Zelanda, en un estudio reciente realizado entre adultos de 20-44 años, se ha encontrado una prevalencia de sibilancias del 28,5% y un diagnóstico médico de asma del 15,9%<sup>3</sup>. En Australia, en un estudio publicado por Abramson et al<sup>4</sup> en 1996, el 28,1% de jóvenes adultos referían sibilancias en el último año y el 9,7% habían padecido un ataque de asma, y en Inglaterra, según publicaron Jarvis et al<sup>5</sup> en 1994, el 5% de adultos de 20-44 años habían sufrido un ataque de asma en el último año. En España, la prevalencia de asma en población infantil oscila, según los diferentes lugares, entre el 3,3 y el 14%<sup>1,6-14</sup> (tabla I), y en un estudio multicéntrico realizado en diversas ciudades entre jóvenes adultos, se obtuvieron unas cifras de prevalencia de asma del 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,1% en Galdakano, 1% en Huelva y 1,7% en Oviedo<sup>15</sup>.

Los actuales patrones de atención del asma, en conjunto, se asocian con una importante morbilidad y mortalidad, como queda reflejado en Estados Unidos<sup>2,16</sup> en las cifras de mortalidad: aproximadamente 5.000 muertes por año, 1 por cada 2.400 asmáticos/año; hospitalización: aproximadamente 500.000 por año, 4 ingresos por 100 asmáticos/año; asistencias a servicios de urgencias: aproximadamente 1.500.000 por año, 12 visitas por 100 asmáticos/año; absentismo y limitación funcional.

En otros países como Israel, la tasa de mortalidad

Tabla I. Estudios de prevalencia de asma infantil en España

Autor(es) (año)	Año	Lugar	Muestra	Edad (años)	Prevalencia actual (tanto por ciento)	Tipo de estudio
Fernández et al <sup>6</sup> (1996)	1993-94	Pamplona	8.087	6-7	3,3	Encuesta padres Encuesta niños
				13-14	5,3	
Busquets et al <sup>7</sup> (1996)	-	Barcelona	3.033	13-14	14	Encuesta niños y test de ejercicio
					26 (incidencia acumulada) 11,4 (asma inducido por ejercicio)	
Callén et al <sup>8</sup> (1995)	-	Guipúzcoa	2.884	5-13	8,84	Estudio retrospectivo de historias clínicas
Egea et al <sup>9</sup> (1994)	-	Sevilla	698	10-11	8	Encuesta padres
					17 (incidencia acumulada)	
Meana et al <sup>10</sup> (1993)	1991	Gijón	3.611	2-14	9,6	Revisión de historias clínicas
Muñoz y Ríos <sup>11</sup> (1994)	1991-92	España	6.966	4-17	6,4 (diagnóstico médico)	Encuesta padres
Otero et al <sup>12</sup> (1989)	-	La Coruña	1.550	4-18	10,8	Encuesta niños y padres
Pereira et al <sup>13</sup> (1995)	1991-92	Huelva	9.644	11-15	13,4	Encuesta niños y padres
Sanz et al <sup>14</sup> (1990)	-	Valencia	1.566	7-14	13,3 (incidencia acumulada)	Encuesta padres
					5 (diagnóstico médico)	

**Tabla II.** Tasas de mortalidad por asma

Autor(es)	Lugar	Población	Año	Tasa por 100.000 habitantes
Goldman et al <sup>17</sup>	Israel	5-34 años	1981-1990	0,393
			1991-1995	0,202
Vergara y Caraballo <sup>18</sup>	Colombia	Total	1979	2,15
			1985	3,3
			1994	1,6
Pedersen y Weeke <sup>19</sup>	Dinamarca	Total	1980	2,65
			1983	2,58
		0-40 años	1980	0,23
			1983	0,27
Sly y O'Donnell <sup>24</sup>	EE.UU.	Total	1977	0,8
			1989	2,0
			1994	2,1

por asma en la población de 5 a 34 años era, en 1991-95, de 0,202 por 100.000 habitantes<sup>17</sup>, en población general en Colombia era de 1,6 en 1994<sup>18</sup> y en Dinamarca de 3 por 100.000 habitantes en 1983<sup>19</sup>. Diversos países, como Nueva Zelanda, Estados Unidos, Inglaterra y Gales<sup>20-23</sup>, apreciaron incrementos importantes en la mortalidad por asma, hasta la década de los 80; así, en Estados Unidos, Sly y O'Donnell<sup>24</sup> refirieron un incremento en las tasas de mortalidad por asma desde 0,8 por 100.000 en 1977-78 hasta 2 por 100.000 en 1989, aunque posteriormente describieron

una cierta estabilización, con una tasa en 1994 de 2,1 por 100.000 (tabla II).

El asma es, por tanto, una enfermedad que causa una considerable mortalidad a pesar de los poderosos y científicamente validados métodos para su control. Muchas de las muertes podrían ser evitadas si se aplicara el conocimiento actual al cuidado de la población en riesgo de muerte.

De forma similar, podría evitarse gran parte de la morbilidad causada por el asma si se eliminara, por una

**Tabla III.** Estudios de intervención de atención especializada en asma bronquial

Autor(es)	Lugar	Pacientes	Intervención	Resultado
Hughes et al <sup>24</sup>	Halifax (Canadá)	95 niños asmáticos	Atención especializada Vs generalista	< 67 % días hospitalización < 26 % visitas urgencias < 33 % absentismo escolar
Mayo et al <sup>25</sup>	Nueva York (EE. UU.)	104 adultos asmáticos	Atención especializada Vs atención previa habitual	< 63 % hospitalizaciones < 62 % días rehospitalización < 62 % costes totales directos
Zeiger et al <sup>26</sup>	San Diego (EE. UU.)	309 asmáticos 6-59 años	Atención por alergólogos Vs médicos generales	< 75 % reagudizaciones nocturnas < 50 % visitas urgencias < 39 % absentismo < 58 % hospitalizaciones
Mahr y Evans <sup>27</sup>	Chicago (EE. UU.)	209 niños asmáticos	Atención por alergólogos Vs médicos generales	< 63 % hospitalizaciones < 62 % visitas urgencias
Doan et al <sup>28</sup>	Chicago (EE. UU.)	9 asmáticos graves < 45 años	Atención especializada Vs atención previa habitual	< 89 % costes atención total < 95 % costes hospitalización
Weinstein et al <sup>29</sup>	Wilmington (EE. UU.)	59 niños asmáticos graves	Atención especializada	< 92 % costes hospitalización < 85 % costes visitas urgencias

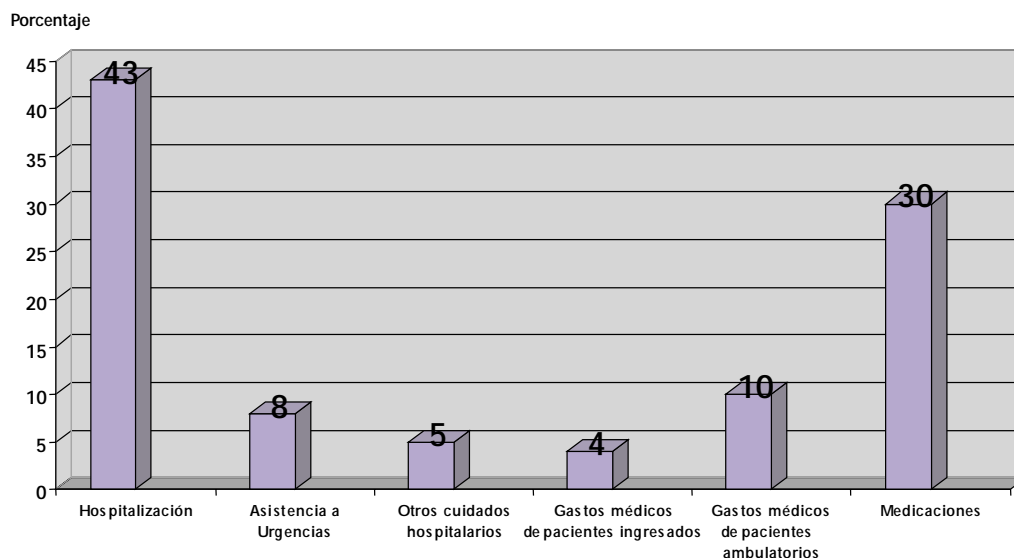


Fig. 1. Porcentaje de costes directos del asma bronquial en Estados Unidos en 1990.

parte, el infradiagnóstico de la enfermedad<sup>25-28</sup> y por otra, el infratratamiento de los asmáticos moderados y graves<sup>29,30</sup>.

El coste del asma puede valorarse con estudios convencionales de costes de enfermedad<sup>31</sup>. Estos estudios dividen los costes en directos (costes de hospitalización, asistencias a urgencias, etc.) e indirectos (beneficios sociales como menor absentismo laboral, escolar, etc.).

En el análisis del asma en el año 1990 en Estados Unidos publicado por Weiss et al<sup>2</sup> se documenta el coste económico del enfoque actual del asma. De los 3,64 billones de dólares gastados en 1990 en costes directos del asma, 1,56 billones (43%) se gastaron en hospitalizaciones y otros 295 millones (8%) se gastaron en visitas a servicios de urgencias (figura 1). En conjunto, 1,86 billones (51%) de los dólares gastados en asma se utilizaron en hospitalizaciones y asistencias a servicios de urgencias de pacientes con asma mal controlados. Según Lozano et al<sup>32</sup>, los niños de 1 a 17 años con asma gastaron en promedio, en 1987, 1.129 dólares por niño y año (incluidos los gastos originados por el asma y por otros procesos), mientras en el conjunto de niños de esa edad, excluidos los niños asmáticos, el gasto promedio fue de 407 dólares, una cantidad 2,8 veces menor.

## ATENCIÓN ESPECIALIZADA VERSUS GENERALISTA

Actualmente, en Estados Unidos<sup>2</sup>, el cuidado ambula-

torio crónico del asma está proporcionado principalmente por médicos generalistas (entre los que se incluyen médicos de familia, pediatras y de Medicina Interna) en el 64%, por especialistas en Alergia e Inmunología en el 26%, por especialistas en Neumología (5%) y por otros médicos (5%) (figura 2). Mientras la atención especializada se centra habitualmente en los pacientes con asma más grave, el cuidado médico para el asma leve es proporcionado generalmente por los médicos de Atención Primaria<sup>33</sup>.

Como puede verse en la tabla III, en un estudio controlado realizado por Hughes et al<sup>34</sup> en 95 niños canadienses que habían precisado hospitalización por asma, la atención especializada redujo, en comparación con la atención por generalistas, los días de hospitalización en el 67%, las visitas a Servicios de Urgencias en el 26% y el absentismo escolar en el 33%. En adultos, Mayo et al<sup>35</sup>, en un hospital de Nueva York, también encontraron que la atención especializada reducía la hospitalización y rehospitalización por asma en el 63% y el 62%, respectivamente. Zeiger et al<sup>36</sup> estudiaron 309 pacientes adultos y niños de San Diego, distribuyendo los pacientes entre alergólogos y médicos generales; los pacientes tratados por alergólogos tenían el 75% menos de episodios de reagudización nocturna del asma, el 50% menos de visitas a Servicios de Urgencias y el 39% menos de absentismo escolar o laboral. También encontraron el 58% menos de hospitalizaciones, aunque no tuvo significación estadística debido a su escaso número. Mahr y Evans<sup>37</sup>, en 209 niños de Chicago, encontraron que los pacientes atendidos por alergólogos tenían el 63% menos de hospitalizaciones por asma y el

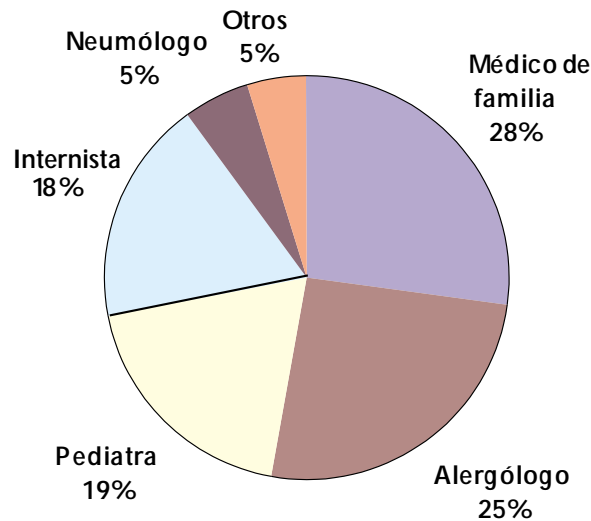


Fig. 2. Atención de pacientes asmáticos ambulatorios en Estados Unidos.

62% menos de visitas a Servicios de Urgencias que los pacientes atendidos por médicos generales.

Según estos estudios publicados, si todos los asmáticos moderados y graves en riesgo de necesitar asistencia en servicios de urgencias u hospitalización por asma fuesen referidos a atención especializada, podría esperarse una marcada reducción de la gravedad de la enfermedad, así como de los costes, como demostraron Doan et al<sup>38</sup> con un programa de intervención especializada en 9 asmáticos graves, en los que se produjo un descenso del 89% en los costes en atención sanitaria y del 95% en los costes de hospitalización. También Weinstein et al<sup>39</sup> obtuvieron, con un programa especializado, en 59 niños con asma grave, una reducción del 92% en los costes de hospitalización y del 85% en los costes de asistencias a Servicios de Urgencias.

Finalmente, Storms et al<sup>40</sup> valoraron el impacto de la atención por alergólogos en la calidad de vida de pacientes con asma, mediante un cuestionario estandarizado de calidad de vida; encontraron mejoría de las puntuaciones totales de calidad de vida, así como de las puntuaciones de dificultad respiratoria, humor e interés por la salud.

## IMPACTO DE LA VALORACIÓN Y EL TRATAMIENTO ALERGOLÓGICOS

La valoración del papel de la alergia en todas las formas de asma se considera esencial para un tratamiento adecuado. El conocimiento de las causas específicas del

asma de un paciente posibilita la adopción de medidas efectivas de control ambiental<sup>41,42</sup> y la realización de la inmunoterapia específica, el único tratamiento etiológico en el asma alérgico.

Hay amplios datos científicos que documentan que la inmunoterapia es un tratamiento efectivo en pacientes adecuadamente seleccionados<sup>43-56</sup>. La evitación de los alérgenos y el tratamiento farmacológico se utilizan para alcanzar un control inmediato de la enfermedad, en tanto que la inmunoterapia reduce el grado de alergia y la gravedad de la enfermedad y reduce o elimina la necesidad del uso de medicación, mientras mantiene o mejora el control de la enfermedad<sup>57,58</sup>.

En 1992 el Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica<sup>59</sup> realizó una revisión de los artículos publicados, entre 1986 y 1990, sobre inmunoterapia en las cinco revistas internacionales especializadas más citadas y de mayor difusión entre los especialistas en Alergología e Inmunología Clínica. Los autores concluyen, en primer lugar, que la inmunoterapia, con 245 artículos publicados en un periodo de 5 años y en tan sólo 5 revistas internacionales especializadas, constituye uno de los objetivos de mayor interés científico por parte de los especialistas en Alergia e Inmunología clínica. Más del 50% de la investigación clínica en inmunoterapia realizada en los 5 años del periodo de estudio fue llevada a cabo por grupos clínicos europeos. El diseño a doble ciego controlado con placebo fue bastante habitual y los resultados obtenidos no dejaban dudas acerca de su eficacia.

En 1995, Abramson et al<sup>57</sup> publicaron un metaanálisis de 20 ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo, publicados entre 1960 y 1990. Concluyeron que la *odds ratio* de mejoría sintomática de la inmunoterapia con cualquier alérgeno era de 3,2, con un intervalo de confianza al 95% (95% IC entre 2,2 y 4,9); la *odds* de reducción en medicación con inmunoterapia de ácaros era de 4,2 (95% IC 2,2 a 7,9); y la *odds* combinada para reducción en hiperreactividad bronquial era de 6,8 (95% IC 3,8 a 12,0). Adicionalmente, había una mejoría del 7,1% del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) previsto. Los autores consideran que, aunque los efectos de la inmunoterapia podrían estar sobreestimados por la no publicación de los estudios negativos, serían necesarios 33 estudios negativos adicionales para rebatir dichos trabajos. La conclusión es que la inmunoterapia es un tratamiento efectivo en pacientes asmáticos adecuadamente seleccionados.

En 1999, los mismos autores<sup>60</sup> publicaron una actualización de su metaanálisis, que incluyó 62 ensayos controlados publicados entre 1954 y 1998. Concluyeron que la inmunoterapia específica reduce significativamente los síntomas de asma y la necesidad de medicación antiastmática. Aunque no encontraron un efecto consistente sobre la función pulmonar, había una reducción en la hiperreactividad bronquial inespecífica y en la hiperreactividad bronquial alérgeno-específica.

Álvarez-Cuesta et al<sup>61</sup> publicaron un estudio diseñado a doble ciego, y controlado con placebo, sobre inmunoterapia con extracto de gato estandarizado con anticuerpos monoclonales. Incluyeron 28 pacientes adultos asmáticos alérgicos a epitelio de gato, que no tenían gato en sus domicilios pero que continuaban teniendo síntomas de asma. En 7 de 14 pacientes tratados se consiguió una remisión completa o casi completa y no hubo remisiones entre los 7 pacientes tratados con placebo. Este estudio incide en el conocido problema de los antígenos de gato, que pueden ser transportados en las ropas de propietarios de estos animales y producir enfermedad en pacientes sin gato en su domicilio. En este trabajo se ilustra la importancia de combinar las medidas de control ambiental con la inmunoterapia específica.

Armentia et al<sup>62</sup> realizaron un ensayo a doble ciego con 30 pacientes alérgicos a polen de *Cynodon dactylon*. Encontraron un significativo descenso en la hiperreactividad bronquial y en la sensibilidad cutánea a *Cynodon* en el grupo tratado con inmunoterapia en comparación con placebo. La misma autora<sup>63</sup>, más recientemente, realizó un

ensayo a doble ciego con inmunoterapia en 35 pacientes alérgicos a un ácaro de depósito, *Lepidoglyphus destructor* y refirió un descenso significativo en la reactividad cutánea y conjuntival y en la hiperreactividad bronquial inespecífica, en el grupo tratado con inmunoterapia en comparación con el grupo con placebo.

Negro et al<sup>64</sup> publicaron recientemente los resultados de un ensayo de inmunoterapia de tres años con un alérgico de *Parietaria judaica* en pacientes monosensibilizados a este polen. Encontraron un descenso significativo en la sintomatología bronquial, en la sensibilidad cutánea y nasal al polen y en la liberación de histamina por basófilos de sangre periférica.

En otro estudio, Creticos et al<sup>65</sup> encontraron un significativo, aunque modesto, impacto de la inmunoterapia con extractos de ambrosía en exacerbaciones de asma relacionadas con exposición a polen de ambrosía. No se hizo ningún intento de tratar otros antígenos que contribuyeran al asma del paciente, puesto que la terapia con ambrosía era la cuestión en estudio, por lo que no podía esperarse un gran impacto en conjunto. El estudio concluyó que la exposición estacional a la ambrosía causaba exacerbaciones de asma en algunos pacientes y que la inmunoterapia con ambrosía podía disminuir su intensidad.

Recientemente, se han presentado los resultados de tres nuevos metaanálisis que examinaron estudios aleatorizados, prospectivos, a doble ciego, y controlados con placebo, publicados en lengua inglesa entre 1966 y 1998, sobre inmunoterapia en asma, rinitis y alergia a veneno de himenópteros<sup>66</sup>. Se examinaron 24 estudios sobre asma bronquial que incluían un total de 962 pacientes. Se encontró que la inmunoterapia mejoraba los síntomas de asma, reducía la necesidad de medicación, mejoraba la función pulmonar y protegía frente a la provocación bronquial.

La OMS, en su *Position Paper*<sup>67</sup>, afirma que mientras los fármacos sólo proporcionan tratamiento sintomático, la evitación de los alérgenos y la inmunoterapia específica son los únicos tratamientos que modifican el curso de la enfermedad alérgica, bien por prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones, bien por alterar la historia natural de la enfermedad o su progresión.

Otro aspecto importante es la persistencia en el tiempo de los efectos de la inmunoterapia. Hedlin et al<sup>68</sup> realizaron un seguimiento de 5 años de 32 pacientes asmáticos alérgicos a epitelios de animales, que se habían sometido a un curso de inmunoterapia de 3 años con extractos de gato o perro. Cinco años después de haber interrumpido el tratamiento, continuaban siendo bajos los síntomas referidos por

la mayoría de los pacientes y la hiperreactividad bronquial inespecífica con histamina permaneció estacionaria, aunque significativamente más baja que antes del tratamiento.

En pacientes con rinitis alérgica por sensibilización a polen de gramíneas, Durham et al<sup>69</sup> realizaron un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, de interrupción de inmunoterapia con polen de gramíneas en pacientes en los que durante 3 ó 4 años este tratamiento había demostrado previamente ser efectivo. Treinta y dos pacientes con rinitis alérgica estacional por sensibilización a polen de gramíneas se sometieron a inmunoterapia durante 3 ó 4 años; posteriormente, a 16 se les continuó administrando inmunoterapia durante 3 años más y a otros 16 se les suspendió y se administró placebo durante estos 3 años. Estos dos grupos se compararon con un grupo control que no recibió inmunoterapia durante el ensayo. Los recuentos de síntomas y el uso de medicación antialérgica, incluidos ciclos de prednisona, fueron similares en los dos grupos que habían recibido inmunoterapia y eran significativamente menores que los del grupo control que no recibió inmunoterapia. La concentración de alérgeno necesaria para producir una respuesta cutánea o síntomas conjuntivales de forma inmediata fue muy inferior en el grupo control que en los dos grupos tratados. Después de la interrupción de la inmunoterapia, continuaba habiendo una reducción sostenida en la respuesta cutánea tardía al alérgeno, así como en la infiltración de células T CD3+ y en la expresión de IL-4 mRNA. Los autores concluyen que la inmunoterapia con polen de gramíneas durante 3 ó 4 años induce una remisión clínica prolongada, acompañada por una alteración persistente de la reactividad inmunológica.

Cools et al<sup>70</sup> realizaron un estudio retrospectivo comparando dos grupos de jóvenes asmáticos, uno de pacientes alérgicos a ácaros del polvo solamente o a ácaros y polen de gramíneas que habían recibido inmunoterapia específica durante la infancia, y otro grupo de características similares que no había recibido inmunoterapia. El riesgo de presentar síntomas asmáticos era tres veces mayor en el grupo que no recibió inmunoterapia y el uso de medicación antiasmática también era más acentuado en este grupo, aunque no llegó a alcanzar significación estadística.

## **COSTE-EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN EL ASMA**

La inmunoterapia con antígenos para el asma alérgico, en pacientes adecuadamente seleccionados, produce

una reducción de los síntomas y una mejora de la función pulmonar, al tiempo que reduce la necesidad de medicación antiasmática<sup>43-65</sup>. La inmunoterapia también es bastante beneficiosa para la rinitis alérgica, una condición presente en la mitad de pacientes asmáticos<sup>16</sup>.

La inmunoterapia es adecuada para pacientes en los que se ha demostrado un papel importante de los desencadenantes alérgicos<sup>71</sup>. La decisión básica es si se debe mantener al paciente con medidas de control ambiental y tratamiento farmacológico a través de los años de curso del asma, o usar esas medidas más inmunoterapia, que reduce gradualmente la gravedad de la enfermedad.

La menor necesidad de medicaciones caras produce un ahorro monetario progresivo, puesto que el asma puede esperarse que persista por muchos años, e incluso sea una condición para toda la vida. Cuando el paciente tiene rinitis alérgica y asma, como es el caso de aproximadamente la mitad de los asmáticos<sup>16</sup>, puede esperarse que ambas enfermedades respondan a la misma inmunoterapia<sup>43-50,61</sup>, que produciría una mejoría clínica y una reducción en la necesidad de medicación para ambas enfermedades.

El impacto financiero exacto de la enfermedad y de las formas alternativas de terapia requieren estudios formales para alcanzar estimaciones precisas del ahorro conjunto de la reducción en la gravedad de la enfermedad y en la necesidad de medicación, inducidos por la inmunoterapia. El asma y la rinitis alérgica tienen intensidades y causas bastante diferentes en pacientes individuales, lo que hace difícil la construcción de un "caso de referencia" representativo<sup>72,73</sup>.

A pesar de estos problemas potenciales, los estudios de análisis prospectivo coste-efectividad, que usan métodos modernos que incluyen la construcción y análisis de "casos de referencia", pueden ser muy útiles para valorar el impacto financiero de la inmunoterapia.

Una cuestión importante, considerando los análisis coste-efectividad, es cuándo se introduce la intervención en el curso de la enfermedad<sup>74</sup>. Pueden optimizarse tanto el beneficio del paciente como el impacto financiero si la atención especializada y la inmunoterapia se introducen tempranamente en el curso de la enfermedad. A este respecto, el momento óptimo para la introducción de la inmunoterapia todavía no está totalmente aclarado y la mayoría de estudios no han considerado la duración de la enfermedad como un factor en la selección de pacientes o en el análisis de los resultados. Johnstone y Dutton<sup>47</sup> publicaron en 1968 que la inmunoterapia para la rinitis alérgica en niños reduce significativamente la probabilidad de de-

sarrollo posterior de asma y estudios más recientes concuerdan con estos resultados<sup>75,76</sup>. La cuestión de la cronología óptima en el uso de la inmunoterapia merece investigaciones adecuadas.

Si un paciente tiene síntomas diarios de rinitis alérgica y asma, y está siendo tratado con corticoides tópicos intranasales, antihistamínicos no sedantes, corticoides tópicos intrapulmonares y broncodilatadores, el coste de estas medicaciones puede exceder las 200.000 pesetas al año. Estos costes continuarán indefinidamente a menos que se modifique el curso natural de la enfermedad; puede esperarse que la inmunoterapia reduzca la necesidad de medicación para la rinitis alérgica, el asma, o ambos en, al menos, el 50%<sup>43-50,53,61</sup>.

Los costes actuales de la inmunoterapia en España son de unas 40.000 pesetas en el primer año y unas 25.000 en los siguientes 2 a 4 años. Después de 3 a 5 años, este tratamiento generalmente es interrumpido. Como puede verse, los costes de la inmunoterapia son compensados enseguida por grandes reducciones en costes de medicación. Con el paso de los años, el ahorro continúa acumulándose y puede equivaler a muchos miles de pesetas por paciente<sup>77</sup>. Sin embargo, en España, mientras en 1989 la inmunoterapia suponía el 37% del gasto farmacéutico total, en 1996 apenas sobrepasaba el 12%, unas dos terceras partes de dicho gasto se repartían entre corticoides inhalados (30%) y  $\beta$  miméticos (39%)<sup>78</sup>.

Por otra parte, se puede comprobar que existe una correlación inversa entre el gasto total por causa del asma y el consumo de inmunoterapia. En países como el Reino Unido, en el que la evaluación alergológica de los pacientes con asma es casi anecdótica y en el que apenas se utiliza la inmunoterapia, el gasto farmacéutico total per capita es considerablemente mayor que en aquellos países en que sucede lo contrario, como España, Italia y Alemania<sup>78</sup>.

Sullivan<sup>79</sup>, en Estados Unidos, calculó los costes totales de la asistencia de pacientes con rinitis alérgica y asma bronquial moderado: aproximadamente, unos 2.000 dólares al año. El coste de la inmunoterapia, sin embargo, se estimó en 800 dólares el primer año y 170-290 dólares los años siguientes de terapia de mantenimiento, dependiendo del número de antígenos y viales requeridos. Realizó un metaanálisis de 15 ensayos clínicos, a doble ciego y controlados con placebo y encontró una reducción del 80% en la necesidad de medicación para la rinitis alérgica y del 88% para el asma bronquial. Según estos datos, se podía esperar una reducción en los costes de tratamiento

de pacientes con rinitis alérgica perenne y asma moderado, de unos 7.000 dólares en un periodo de 6 años.

En general, el paciente tendrá una mejoría clínica duradera mientras que requerirá menos medicación, lo que supone un éxito clínico y económico. La mortalidad, hospitalización y asistencia a urgencias por asma, despertar nocturno a causa del asma, limitación del ejercicio o actividades sociales, absentismo escolar o laboral y alteración de la calidad de vida se consideran índices de morbilidad evitables con el conjunto de procedimientos actuales de manejo especializado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miralles López JC, Guillén Grima F, Aguinaga Ontoso E, Aguinaga Ontoso I, Sánchez Gascón F, Negro Alvarez JM, et al. Bronchial asthma prevalence in childhood. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 200-201.
2. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 326:862-866.
3. D'Souza W, Lewis S, Cheng S, McMillan D, Pearce N, Town I, et al. The prevalence of asthma symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy in New Zealand adults. *N Z Med J* 1999; 112: 198-202.
4. Abramson M, Kutin J, Czarny D, Walters EH. The prevalence of asthma and respiratory symptoms among young adults: is it increasing in Australia? *J Asthma* 1996; 33: 189-196.
5. Jarvis D, Lai E, Luczynska C, Chinn S, Burney P. Prevalence of asthma-like symptoms in young adults living in three east anglian towns. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 493-497.
6. Fernández Benítez M, Guillén F, Marín B, Pajarón MJ, Brun C, Aguinaga I, et al. International Study of asthma and allergies in childhood. Results of the first phase of the ISAAC project in Pamplona, Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 288-293.
7. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9: 2094-2098.
8. Callén Bleuca M, Alustiza Martínez E, Solorzano Sánchez C, Aispurua Galdeano P, Mancisidor Aginagalde L, Iglesias Casas P, et al. Prevalencia y factores de riesgo de asma en Guipúzcoa. Estudio multicéntrico caso-control. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 347-350.
9. Egea A, Millán L, Casas C, Madrazo JI. Prevalencia del asma en la población infantil de Sevilla. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 284-286.
10. Meana A, Moreno M, Muruzábal C, Tamargo I, Fernández-Tejada E. Asma infantil en un área de salud: población afectada y sus características. *Aten Primaria* 1993; 15: 12: 36-40.
11. Muñoz F, Ríos M. Estudio epidemiológico de la patología alérgica en la población infantil en España. *Rev Esp Allergol Inmunol Clin* 1994; 9: 23-35.
12. Otero González MT, Martín Egaña L, Domínguez Juncal L, Berea Hernando, Montero Martínez, Rico Díaz. Epidemiología del asma bronquial en la población escolar de Galicia. *Arch Bronconeumol* 1989; 25 (supl 1): 1-2.



13. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gravalos Guzmán J, Pujol de la Llave E, Gómez Entrena M. Síntomas respiratorios en población infantil. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 383-388.
14. Sanz J, Martorell A, Álvarez V, Bermudez JD, Saiz R, Fuertes A, et al. Estudio epidemiológico de factores de riesgo asociados con el desarrollo de patología respiratoria en la población infantil. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 389-398.
15. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de 5 áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 761-767.
16. Evans R. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, ed. *Allergy Principles and Practice*, fourth edition. San Luis: Mosby, 1993: 1109-1136.
17. Goldman M, Rachmiel M, Gendler L, Katz Y. Decrease in asthma mortality rate in Israel from 1991-1995: is it related to increased use of inhaled corticosteroid? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: (1 Pt 1): 71-74.
18. Vergara C, Caraballo L. Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 55-60.
19. Pedersen PA, Weeke ER. Epidemiology of asthma in Denmark. *Chest* 1987; 91: 107S-114S.
20. Sears MR. Why are deaths from asthma increasing?. *Eur J Respir Dis* 1986; 147: 175-181.
21. Woolcock AJ. Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in the USA?. *Chest* 1986; 90: 40-45.
22. Evans R, Mullally DI, Wilson RW, Gergen PJ, Rosenberg HM, Grauman JS, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. *Chest* 1987; 91 (6 Suppl): 65-74.
23. Esdaile JM, Feinstein AR, Horwitz IR. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. Can general mortality data implicate a therapeutic agent?. *Arch Intern Med* 1987; 147: 543-549.
24. Sly RM, O'Donnell R. Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 347-354.
25. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ* 1998; 316: 651-655.
26. Nish WA, Schwietz LA. Underdiagnosis of asthma in young adults presenting for USAF basic training. *Ann Allergy* 1992; 69: 239-242.
27. Banerjee DK, Lee GS, Malik SK, Daly S. Underdiagnosis of asthma in the elderly. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 23-29.
28. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999; 116: 603-613.
29. Dales RE, Kerr PE, Schweitzer I, Reesor K, Gougeon L, Dickinson G. Asthma management preceding an emergency department visit. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2041-2044.
30. Bousquet J, Knani J, Henry C, Liard R, Richard A, Michel FB, et al. Undertreatment in a nonselected population of adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 514-521.
31. Negro Álvarez JM. Cost of specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 362-363.
32. Lozano P, Sullivan SD, Smith DH, Weiss KB. The economic burden of asthma in US children: estimates from the National Medical Expenditure Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 957-963.
33. Abdulwadud OA, Abramson MJ, Light L, Thien FC, Walters EH. Comparison of patients with asthma managed in general practice and in a hospital clinic. *Med J Aust* 1999; 171: 72-75.
34. Hughes DM, McLeod M, Garner B, Goldbloom RB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. *Pediatrics* 1991; 87: 54-61.
35. Mayo PH, Richman J, Harris HW. Results of a program to reduce admissions for adult asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 864-871.
36. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkhoff R, Schatz M. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1160-1168.
37. Mahr TA, Evans R. Allergist influence on asthma care. *Ann Allergy* 1993; 71: 115-120.
38. Doan T, Grammer LC, Yarnold P, Greenberger P, Patterson R. An intervention program to reduce the hospitalization cost of asthmatic patients requiring intubation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 513-518.
39. Weinstein AG, McKee L, Stapleford J. An economic evaluation of short-term inpatient rehabilitation for children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 264-273.
40. Storms B, Olden L, Nathan R, Bodman S. Effect of allergy specialist care on the quality of life in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 491-494.
41. Duff AL, Platts-Mills TA. Allergens and asthma. *Pediatr Clin North Ame* 1992; 1277-1291.
42. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 135-138.
43. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standard orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 591-598.
44. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussanna M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 490-497.
45. Cockcroft DW, Cuff MT, Tarlo SM, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen injection therapy with glutaraldehyde-modified-ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 56-62.
46. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460-472.
47. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14 year study. *Pediatrics* 1968; 42: 793-802.
48. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness

- and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965; 675-679.
49. Ortolani C, Pastorello E, Moss RB, Hsu YP, Restuccia M, Joppolo G, et al. Grass pollen immunotherapy: a single year double-blind, placebo-controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 283-290.
50. Parker WA, Whisman BA, Apaliski SJ, Reid MJ. The relationships between late cutaneous responses and specific antibody responses with the outcome of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 667-677.
51. Price JF, Warner JO, Hey EN, Turner MW, Soothill JF. A controlled trial of hyposensitization with adsorbed tyrosine Dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma: in vivo aspects. *Clin Allergy* 1984; 14: 209-219.
52. Rak S, Lowenhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-480.
53. Reid MJ, Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Commerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 590-600.
54. Armentia A, Ventas P, Arranz M, Sánchez-Palla P, de la Fuente R. Rentabilidad de diferentes parámetros en el control evolutivo de la inmunoterapia con ácaros de almacenamiento. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10: 133-141.
55. Toubi E, Golan TH, Bronstein R, Nusem D, Panasoff J. Inmunoterapia con éxito en la hipersensibilidad a Parietaria judaica. Causa frecuente aislada estacional. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 141-146.
56. Amaral Marques R, Avila R. Results of a clinical trial with a Dermatophagoides pteronyssinus tyrosine adsorbed vaccine. *Allergol Immunopathol* 1978; 6: 231-235.
57. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
58. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1-11.
59. Álvarez Cuesta E, Boquete París M, Cadahia García A, Carrillo Díaz T, Cortés Pomares C, Díaz González P, et al. La inmunoterapia a través de sus publicaciones: análisis de los últimos cinco años (1986-1990). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; 7: 55-64.
60. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022-1041.
61. Álvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quirós A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 556-566.
62. Armentia-Medina A, Blanco-Quirós A, Martín-Santos JM, Álvarez Cuesta E, Moneo-Goiri I, Carreira P, et al. Rush immunotherapy with a standardized Bermuda grass pollen extract. *Ann Allergy* 1989; 63: 127-135.
63. Armentia-Medina A, Tapias JA, Martín JF, Ventas P, Fernández A. Immunotherapy with the storage mite Lepidoglyphus destructor. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 211-223.
64. Negro JM, Wheeler AW, Hernández J, Youtlen LJ, Pascual A, García-Sellés, FJ. Comparison of the efficacy and safety of two pre-seasonal regimens of glutaraldehyde modified, tyrosine-adsorbed Parietaria pollen extract over a period of three years in monosensitive patients. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 153-164.
65. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury A, Adkinson NF jr, Buncher CR, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-506.
66. Finegold I. Three new meta-analysis on the efficacy of immunotherapy for allergic rhinitis, asthma and venom hypersensitivity. Program and abstracts of the 1999 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma, and Immunology. November 12-17; Chicago. III. Plenary: New data on the value of immunotherapy.
67. WHO Position Paper. Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 5-42.
68. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 879-885.
69. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475.
70. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effect of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73.
71. Bush RK, Huftel MA, Busse WW. Selection of patients. En: Lockey RF, Bukantz SC, ed. *Allergen Immunotherapy*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1991: 25-50.
72. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-1177.
73. Smith JM. Effectively costing out options. *JAMA* 1996; 276: 1180.
74. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendation of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-1258.
75. McGrath CM. Immunotherapy in the treatment of asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1996; 10: 47-57.
76. Jacobsen L. Preventive Allergy Treatment (PAT). En: Symposium on Specific Allergy '96. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 80-85.
77. Hernández García J. Rentabilidad económica del tratamiento del asma IgE con inmunoterapia específica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10: 91.
78. Nieto A. El costo del tratamiento del asma en España. En: Cuesta Herranz J, Álvarez-Cuesta E, ed. *Las enfermedades alérgicas en Atención Primaria: diagnóstico y tratamiento etiológico*. 1ª ed. Barcelona: Drug Pharma, 1998, 137-158.
79. Sullivan TJ. Cost effectiveness analysis of antigen immunotherapy. Program and abstracts of the 1999 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma, and Immunology, November 12-17; Chicago, Ill. Plenary: New data on the value of immunotherapy.