



Efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente

Sara E Espinosa Padilla,* Socorro Orozco,** Angélica Plaza,*** Sergio Estrada Parra,**** Iris Estrada García,¹ Manuel Gerardo Rosales González,² Rodrigo Villaverde Rosa,³ Francisco J Espinosa Rosales⁴

RESUMEN

Antecedentes: los glucocorticoides representan el tratamiento más efectivo y potente para disminuir el proceso inflamatorio en los pacientes con asma. Actualmente, hay una línea de investigación en inmunomoduladores para el tratamiento del proceso inflamatorio.

Objetivo: evaluar el efecto del factor de transferencia en la dosis y el tiempo de administración de glucocorticoides inhalados en pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente.

Material y métodos: ensayo clínico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en pacientes de 6 a 18 años de edad con asma moderada persistente y alergia a *Dermatophagoides*. Se formaron dos grupos de tratamiento, uno recibió factor de transferencia y el otro placebo durante seis meses. Ambos grupos recibieron, además, glucocorticoides inhalados (budesonida en sistema turbóhaler) a dosis media (400 mcg/día) y formoterol (fumarato de formoterol) 6 mcg cada 12 h durante un mes. Se registraron los síntomas respiratorios (tos de día, de noche, sibilancias) en un diario. Todos los pacientes se sometieron a pruebas de espirometría antes de iniciar el estudio y después de uno, tres y seis meses de tratamiento.

Resultados: se incluyeron 11 pacientes en cada grupo. El grupo que recibió factor de transferencia mostró reducción estadísticamente significativa en el requerimiento de glucocorticoides a los tres meses de tratamiento y se mantuvo así hasta el final del estudio. Además, tuvo mejores parámetros en las pruebas de función pulmonar y menor grado de severidad del asma al final del estudio; sin embargo, no llegó a ser estadísticamente significativo.

Conclusiones: el factor de transferencia ayuda a disminuir la dosis de glucocorticoides inhalados en pacientes con asma alérgica; no obstante, deben efectuarse estudios con mayor cantidad de individuos para obtener mejores resultados.

Palabras clave: factor de transferencia, esteroides, asma moderada persistente.

ABSTRACT

Background: Inhaled glucocorticoids are the most effective and potent drugs used to control the inflammatory bronchial reaction in patients with asthma. There are several research projects evaluating the use of immune modulators in the treatment of the asthma related inflammatory process.

Objective: To evaluate the effect of transfer factor in the treatment of pediatric patients with moderate persistent allergic asthma in terms of inhaled glucocorticoid dosing and time of using.

Patients and methods: Randomized, double blind, placebo controlled pilot clinical trial in a cohort of pediatric patients (6-17 years old) with moderate persistent allergic asthma. Two groups were formed. Group one received transfer factor and group two was given placebo. Both groups received conventional therapy with inhaled budesonide and formoterol. Daily respiratory symptoms (cough during day, or at night, and wheezing episodes) were recorded in a personal diary. Spirometric evaluations were performed before enrolling patients, and at 1, 3 and 6 months after.

Results: Eleven patients were enrolled in each group. Patients in the transfer factor group showed a statistical significant reduction in the inhaled glucocorticoid dosing since month 3, and this difference was maintained until the end of study. Patients on TF group showed also a non statistical significant improvement in spirometrical findings and also showed a better asthma control.

Conclusions: Transfer factor helps to reduce inhaled glucocorticoids dose in patients with allergic rhinitis; however, studies with a larger number of patients should be done in order to obtain better results.

Key words: transfer factor, steroids, persistent moderate asthma.

El asma es un síndrome clínico complejo que se distingue por obstrucción variable, hiperreactividad e inflamación de las vías aéreas.¹⁻³ En México ocupa entre el primer y tercer lugar de urgencia pediátrica.^{4,5} Su prevalencia e incidencia es de 10 a 15% en edad pediátrica⁶ y es la enfermedad respiratoria crónica más común en esta población.⁷⁻⁹

Uno de los componentes más importantes en su patogénesis es el proceso inflamatorio, secundario a una respuesta inmunológica, la cual es inducida por un alérgeno que provoca la acumulación de células inflamatorias (células cebadas, eosinófilos, linfocitos, etc.) y la liberación de sus productos.³ El centro celular de este proceso implica la participación de linfocitos T CD4+ de memoria que producen citocinas tipo Th2, como la interleucina 4 (IL-4).¹⁰ El tratamiento actual de los pacientes con asma está encaminado a disminuir el proceso inflamatorio. Los glucocorticoides son el tratamiento más efectivo. Debido al adelanto en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la alergia, se han identificado algunos blancos que pueden conducir a tratamientos novedosos para tratar las enfermedades alérgicas en el futuro.^{11,12} Entre los inmunomoduladores

prescritos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas se encuentra el factor de transferencia.¹³⁻¹⁶

El factor de transferencia es un material dializable que se obtiene de la lisis de células linfoides humanas. La primera descripción de los efectos inmunológicos la hicieron Lawrence y Pappenheimer en 1956, cuando en sus investigaciones descubrieron que los leucocitos humanos de sangre periférica lisados, provenientes de individuos con hipersensibilidad cutánea de tipo tardío a un antígeno (como PPD, toxoide diftérico o proteína M del estreptococo), transferían una respuesta positiva en los receptores, que anteriormente eran negativos a dichos antígenos. Estos efectos son específicos para antígeno.¹³

Con este inmunomodulador se ha observado disminución de las crisis asmáticas y de la frecuencia de infecciones respiratorias en pacientes asmáticos.¹³⁻¹⁶ Con base en las propiedades inmunológicas del factor de transferencia y en los mecanismos moleculares de las enfermedades alérgicas, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, aleatorio, prospectivo a seis meses, doble ciego y controlado con placebo. Se estudiaron pacientes de 6 a 18 años de edad con asma alérgica moderada persistente, que acudieron a la consulta externa de alergia del Instituto Nacional de Pediatría. El protocolo se aprobó por el Comité de Ética del Instituto; los padres de los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de 6 a 18 años con asma moderada persistente (GINA, 1999), concentración elevada de IgE, eosinofilia y pruebas cutáneas positivas para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, previo consentimiento informado.

Determinación de IgE

Se determinó la concentración de IgE total en sangre de todos los pacientes, en el laboratorio de Inmunología y

-
- * Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.
 - ** Servicio de Alergia.
 - *** Laboratorio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría.
 - **** Profesor titular del curso de maestría y doctorado en inmunología.
 - 1 Jefa de Laboratorio de Inmunología Molecular II. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.
 - 2 Jefe del Departamento de Investigación, Facultad de Medicina de Gómez Palacios, Durango, UJED.
 - 3 Médico pasante de servicio social, Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle.
 - 4 Subdirector de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Francisco J Espinosa R. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Cuicuilco, CP 04530, México, DF. Correo electrónico: espinosa_francisco@yahoo.com.mx
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Espinosa PSE, Orozco S, Plaza A, Estrada PS y col. Efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente. *Rev Alerg Mex* 2009;56(3):67-71.
La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, por el método de ELISA (Imx ADDMX/00548).

Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas cutáneas en los antebrazos por vía epicutánea, escarificación con lanceta, con extractos alergénicos 1:20 (W/V); se utilizaron 36 alérgenos. Se consideraron positivas 3 a 4+ (3+: pápula de 10 a 15 mm y eritema mayor de 10 mm; y 4+: pápula mayor de 15 mm, o con pseudópodos y eritema mayor de 20 mm).

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron glucocorticoides (budesonide en sistema turbóhaler) a dosis media (400 mcg por día) y β -2 de acción prolongada (fumarato de formoterol en sistema turbóhaler) a dosis de 6 mcg cada 12 h durante el primer mes. Posteriormente, se suspendió el β -2 y se evaluó la necesidad de prescribir glucocorticoides de acuerdo con la clasificación de severidad del asma (GINA 1999) para cada paciente durante el resto del estudio (seis meses).

Factor de transferencia

Se administró el factor de transferencia o placebo por vía oral con la siguiente posología: 1 U/día durante cinco días; posteriormente, 1 U a la semana durante cinco semanas, y después, 1 U cada 15 días durante nueve quincenas. La elección para prescribir el factor de transferencia o placebo fue por aleatorización simple. El factor de transferencia lo donó el servicio de Inmunología del Instituto Politécnico Nacional.

Pruebas de función pulmonar

Estas pruebas se realizaron con un espirómetro (Spirometer® INC) antes de iniciar el tratamiento y después de uno, tres y seis meses del mismo en el servicio de neumología, en el área de fisiología pulmonar o en el servicio de alergia con sistema computarizado JAEGER®, según se informa en la bibliografía.¹⁷

Clasificación de la severidad del asma

La severidad del asma se clasificó de acuerdo con las guías establecidas por el Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos, en su segundo reporte para el diagnóstico y

tratamiento del asma, en asma leve intermitente, asma leve persistente, asma moderada persistente y asma severa persistente.¹⁸

Análisis estadístico

Para el análisis de cada variable se realizó el cálculo de las frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. En general, las variables cuantitativas no tuvieron distribución normal, por lo que se utilizó estadística no paramétrica. Se empleó la mediana y los límites intercuartílicos como medidas de resumen. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para la comparación de variables cuantitativas entre dos o más de dos grupos, respectivamente. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$. El análisis de datos se realizó con el programa SPSS 9.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes, quienes se dividieron en dos grupos de 12 integrantes cada uno. Un paciente del grupo que recibió factor de transferencia se eliminó del estudio porque no regresó al mes de tratamiento. Un paciente del grupo placebo se descartó por manifestar síntomas de asma severa persistente sin disminución de los mismos, a pesar del tratamiento establecido, y recibió esteroides orales. El código para estos pacientes se abrió al final del estudio. Finalizaron el tratamiento 11 pacientes de cada grupo. De los 22 casos, la mediana de edad fue de 8 años, con límites intercuartílicos de 7.0 a 9.25. Se registraron 11 hombres y 11 mujeres. Las características basales de ambos grupos se muestran en el cuadro 1.

Comparación entre los grupos

No se apreciaron cambios significativos asociados con IgE total, eosinófilos o pruebas de función pulmonar entre ambos grupos.

La figura 1 muestra la diferencia de ambos grupos en el requerimiento de glucocorticoides durante el estudio.

DISCUSIÓN

El asma es un padecimiento común en niños y adultos jóvenes; su prevalencia, al igual que con otras alergias, se ha incrementado en los últimos años.^{7,8,19} Debido a

Cuadro 1. Características de los pacientes en ambos grupos al inicio del tratamiento

	Factor de transferencia Mediana (Liq)	Placebo Mediana (Liq)	p
Edad (años)	8 (6-9)	8 (7-12)	0.24
Severidad	Asma moderada persistente	Asma moderada persistente	0.47
IgE total (UI/mL)	446 (290-943)	805 (549-1,301)	0.22
Eosinófilos totales	645 (323-1,530)	400 (200-700)	0.16
PFP FEF _{25/75}	70% (58-80)	70% (62-75)	0.60

Liq: límites intercuartílicos. PFP: pruebas de función pulmonar (FEF: flujo espiratorio forzado_{25/75%}).

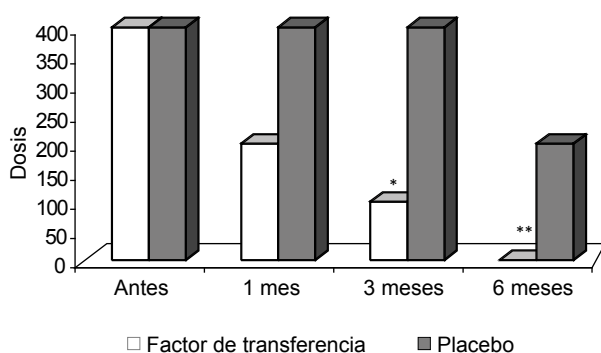


Figura 1. Efecto del factor de transferencia y el placebo en la dosis de esteroides.

* = 0.034; ** p = 0.040.

conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la alergia, se ha demostrado que uno de sus componentes más importantes es el proceso inflamatorio.³ Actualmente se requieren mejores opciones terapéuticas para modular el sistema inmunológico.

Con base en lo reportado en la bibliografía sobre el incremento en la concentración de INF- γ en pacientes con herpes zoster que recibieron factor de transferencia²⁰ y con el conocimiento en los mecanismos de las enfermedades alérgicas, donde hay predominio de citocinas Th2,²¹ en este estudio se evaluó el efecto del factor de transferencia en pacientes asmáticos alérgicos en los requerimientos de esteroides.

Aunque en el estudio de Estrada-Parra y col.¹⁴ 76% de los casos que recibieron factor de transferencia normalizaron sus cifras de IgE total al final del estudio, nosotros no encontramos cambios significativos entre ambos grupos. Cabe mencionar que en el estudio aquí realizado tuvimos seguimiento de seis meses, mientras que el de Estrada-

Parra y col. fue de un año, por lo que quizá se requiera al menos un año de tratamiento para observar los cambios en la IgE total.

Las pruebas de función pulmonar mostraron mejoría similar en el primer mes de tratamiento en cuanto a volumen espiratorio forzado en 1 seg (FEV₁) y flujo espiratorio forzado entre 25 y 75% (FEF_{25/75%}), pero después de los seis meses, el grupo que recibió factor de transferencia tuvo una mediana de 94%, mientras que en el grupo placebo fue de 78%, aunque la diferencia entre ambos grupos no fue significativa estadísticamente.

Como se esperaba, el grado de severidad del asma disminuyó en ambos grupos al mes del tratamiento, pues recibieron β 2-adrenérgico de acción prolongada y glucocorticoides inhalados a dosis media. Al intentar disminuir los glucocorticoides, se encontró que el grupo que recibió factor de transferencia logró disminuir la dosis a 200 mcg de budesonida por día (al mes del tratamiento) y con ésta expresaron síntomas de asma leve persistente; posteriormente, se disminuyó la dosis a 100 mcg de budesonida por día (a los tres meses) y evolucionaron a síntomas de intensidad leve intermitente, lo que permitió suspenderlos hasta terminar el estudio (seis meses). En el grupo que recibió placebo los síntomas disminuyeron a los tres meses del estudio a asma leve persistente, con lo que se disminuyó la dosis de glucocorticoides a 200 mcg por día; sin embargo, al tratar de disminuir más la dosis, volvieron a manifestar síntomas de intensidad moderada persistente, por lo que tuvo que mantenerse esta dosis, desde los tres hasta los seis meses del estudio. La diferencia en el requerimiento de glucocorticoides fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.040$), estimada con la prueba U de MannWhitney.

Este estudio abre la posibilidad de más y nuevas opciones de tratamiento en pacientes con asma alérgica. Aunque los glucocorticoides son de utilidad inegable, recetar algún inmunomodulador para acortar el tiempo de consumo de los primeros –que hasta el momento carece de efectos indeseables, es un producto fácil de conseguir y, en comparación con otros inmunomoduladores, como los anticuerpos monoclonales anti-IgE, tiene un precio más accesible– parece muy interesante.

Una de las limitaciones de este estudio fue el tamaño pequeño de la muestra, por lo que sería contundente efectuar otro ensayo con mayor cantidad de pacientes. Así mismo, tomar en cuenta otros parámetros para valorar la eficacia del factor de transferencia (por ejemplo, cambios en la IgE específica *in vitro*) podría apoyar su utilidad en los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades alérgicas.

REFERENCIAS

- Kercsmar CM. Asthma. In: Kending EL, Chernick V, Boat T, Editors. Disorders of the respiratory tract in children. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998;pp:688-730.
- Murphy S. Asthma: an inflammatory disease. In: Hilman BC, editor. Pediatric respiratory disease. Philadelphia: WB Saunders, 1993;pp:621-7.
- Busse W, Randy J, Horwitz, Reed Ch. Asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger J, Busse E, editors. Allergy principles and practice. 5th ed. St Louis: Mosby, 1998;pp:838-58.
- Vázquez NF, Govea GC, Beltrán GFJ, Torres FIA. Análisis de la demanda de tensión del niño asmático en el servicio de urgencias. Rev Alergia Mex 1994;41:80-83.
- Velásquez-Avalos JM, Castellanos-Martínez J, Espinosa-Hernández P, Gracia-Mireles R. Tratamiento de las crisis asmáticas en pediatría. Rev Med IMSS 1996;1:54-58.
- Salas-Ramírez M, Segura-Méndez NH, Martínez-Cairo CS. Tendencia de la mortalidad por asma en México. Bol Of Sanit Panam 1994;116:298-306.
- Rojo GMI, Rodríguez MR, Montero MP. Frequency of allergic diseases at La Raza Medical Center. Ann Allergy 1994;72:96.
- Rodríguez MR, Becerril AM, Félix EF, Zamora LE y col. Prevalencia del asma aguda en niños. Rev Alergia Mex 1998;45:9-12.
- Lemanske R, Green C, Asthma in infancy and childhood. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, et al, editors. Allergy principles and practice. 5th ed. St Louis: Mosby, 1998;pp:877-900.
- Holt P, Macaubas C, Stumbles P. The role of allergy in the development of asthma. Nature 1999;402(Suppl.):B12-17.
- Barnes P. Therapeutic strategies for allergic diseases. Nature 1999;402(Suppl.):B31-8.
- Jirapongsananuruk O, Leung M. Clinical applications of cytokines: new directions in the therapy of atopic diseases. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:5-9.
- Salazar RM, Mejía Ortega J. Uso del factor de transferencia en el asma bronquial alérgica. Rev Alergia Mex 1993;50:42-45.
- Estrada-Parra S, Cabezas QR. El factor de transferencia como inmunomodulador en el asma bronquial extrínseca. Estudios de 150 casos. Invest Med Quir 1997;1:36-40.
- Enciso JA, Serrano ES, Gómez-Martínez JC, Portugues-Díaz A, et al. Cytokine and lymphocyte levels in extrinsic asthma patients treated with transfer factor. XI International Congress on Transfer Factor. Monterrey, Nuevo León, México, 1999.
- García MC, Cuza M, Sánchez A, Abdo A. Factor de transferencia y extractos bacterianos en asmáticos con infecciones respiratorias recurrentes. Alergia Inmunol Pediatr 1998;7:24-27.
- Pérez-Neria J. La ventilación pulmonar. Fisiología de la respiración, 1998;pp:11-17.
- National Heart, Lung and Blood Institute: Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publ 1997;97:4051.
- Aguilar-Ríos JM, León-Burgos V, Baeza-Bacab MA. Acute asthma prevalence in children and teenagers from Merida, Yucatan, Mexico. Rev Alerg Mex 2009;56(1):8.
- Estrada-Parra S, Nagoya A, Serrano E, Rodríguez O, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. Int J Immunopharmacol 1993;20:521-35.
- Stephen J, Iant G, Allergy. In: William EP, editor. Fundamental immunology. 4th ed, Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2000;pp:1127-67.