

Resúmenes SIIC

● **NORMAS ACTUALES PARA TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA**

Bethesda, EE.UU.

Las manifestaciones clínicas de la rinitis y conjuntivitis incluyen estornudos, rinorrea acuosa, congestión nasal y prurito. El problema surge cuando alérgenos inhalados interactúan con IgE específica en células presentes en la vía aérea. Se estima que la prevalencia de rinitis alérgica es del 8.8% a 16% en los EE.UU.

New England Journal of Medicine 353(18):1934-1944, Nov 2005

Autores:

Plaut M y Valentine MD

Institución/es participante/s en la investigación:

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda; Division of Allergy and Immunology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore; EE.UU.

Título original:

[Allergic Rhinitis]

Título en castellano:

Rinitis Alérgica

Evaluación

Historia y examen físico

Los antecedentes ayudan a establecer estacionalidad o síntomas perennes, los factores potencialmente desencadenantes y la presencia de enfermedades asociadas (sinusitis, pólipos nasales y asma) que en general se observan con mayor frecuencia en pacientes con rinitis alérgica (RA).

El diagnóstico se basa en el interrogatorio y el examen físico: signos de rinitis y conjuntivitis. La espirometría es útil para detectar asma subclínica y la tomografía permite constatar sinusitis en pacientes con rinitis refractaria. La eosinofilia nasal o en sangre periférica sugiere una etiología alérgica, mientras que la neutrofilia orienta hacia una causa infecciosa. La gravedad se determina según el compromiso que la enfermedad genera sobre las actividades cotidianas.

Pruebas de alergia

Permiten confirmar el diagnóstico y establecer el esquema apropiado de inmunoterapia. Por lo general, el paciente con síntomas estacionales reacciona frente a pólenes, mientras que el individuo con manifestaciones persistentes suele presentar alergia a ácaros del polvo doméstico, epidermis y saliva de mascotas, cucaracha y esporas de hongos.

Evitación de alérgenos y terapia farmacológica

Las estrategias de tratamiento se basan en la modulación de la respuesta inmune de manera tal de interferir con la función de los anticuerpos IgE y con la liberación de mediadores químicos a partir de células sensibilizadas. La reducción del contenido de ácaros en el medio ambiente a través de diversos procedimientos se asocia con disminución del puntaje de síntomas.

Antihistamínicos orales

Si bien los antihistamínicos (antiH1) de primera generación resultan eficaces en pacientes con RA, su utilidad se ve limitada por los efectos anticolinérgicos y sedantes. En cambio, los antiH1 de segunda generación carecen de estos problemas y se han utilizado exitosamente en el tratamiento: reducen los síntomas de la RA, con excepción de la congestión nasal. No existen indicios de que ningún antiH1 sea sustancialmente más eficaz que otro.

Corticoides nasales

Se recomiendan como terapia de primera línea en pacientes con RA moderada a grave. La congestión nasal mejora en forma más considerable con estos fármacos que con antiH1. En cambio, no se han registrado diferencias significativas entre los corticoides nasales y los antiH1 en términos de mejoría de las manifestaciones oculares.

El protocolo Montreal, destinado a proteger la capa de ozono, estableció el reemplazo de los fármacos con propelentes con clorofluorocarbono; así, las preparaciones acuosas de corticoides nasales, con acción sistémica insignificante, han reemplazado a los productos con freón. Recientemente, la *Food and Drug Administration* aprobó la utilización de un producto con hidrofluoroalcano. Todos los esteroides tópicos son más eficaces que el placebo en la prevención de la rinorrea y la obstrucción nasal cuando se los utiliza diariamente durante la exposición alérgica. Estos agentes se asocian con efectos adversos mínimos. El más frecuente es la epistaxis, que se observa en el 10% de los casos, pero rara vez es motivo de interrupción de la terapia. Por su parte, beclometasona –pero no otras drogas– se asoció con retraso del crecimiento en niños; en adultos se refirió aumento de la presión intraocular y cataratas posteriores subcapsulares.

AntiH1 en combinación con corticoides nasales

No existen estudios que sugieran que el tratamiento combinado es superior al empleo aislado de corticoides. Sin embargo, debido a que ambas clases de fármacos actúan sobre mecanismos distintos, los pacientes con síntomas moderados o graves en general reciben tratamiento con los dos tipos de drogas.

Antagonistas de los receptores de leucotrienos

En sujetos con RA, montelukast es superior a placebo. Sin embargo, como monoterapia es relativamente poco eficaz y, por lo general, se lo utiliza como terapia adyuvante en pacientes con respuesta inadecuada a los antiH1, a los esteroides nasales o ambos. No obstante, no ofrecería ventajas adicionales a la terapia aislada con corticoides y antiH1.

Estabilizadores de células cebadas

El cromoglicato puede ser más eficaz que el placebo en la reducción de los síntomas nasales, más aún cuando se lo utiliza antes de la exposición al alérgeno.

Preparaciones oftálmicas y agentes intranasales

Los estabilizantes de células cebadas, antiH1 oculares y los antiinflamatorios no esteroides –ketorolac– se usan tópicamente en pacientes con conjuntivitis alérgica. Los antiH1 para uso nasal se consideran igual de eficaces que los antiH1 por vía sistémica. El ipratropio nasal –un compuesto de amonio cuaternario relacionado con la atropina– alivia la rinorrea en pacientes con RA, casi con igual eficacia que los esteroides tópicos.

Agonistas alfa-adrenérgicos

La pseudoefedrina –un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos– mejora el flujo aéreo nasal al ocasionar vasoconstricción en cornetes. Se ha observado que la combinación de pseudoefedrina y antiH1 es significativamente más eficaz en la reducción de los síntomas nasales, en especial en la

congestión, comparada con cualquiera de los agentes utilizado por separado. Otro estudio mostró que la combinación de antiH1 y de pseudoefedrina era igual de eficaz que la beclometasona en términos de síntomas nasales y superior en la mejoría de las manifestaciones oculares. De hecho, algunos pacientes resistentes al tratamiento con corticoides tópicos evolucionan de manera favorable con una combinación de antiH1 y pseudoefedrina. Sin embargo, este último fármaco debe utilizarse con cuidado en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes o hipertiroidismo, o en sujetos tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, por sus efectos simpaticomiméticos.

Asimismo, la droga puede agravar el glaucoma de ángulo estrecho y los síntomas de obstrucción del cuello vesical.

Corticoides sistémicos

En muy pocas ocasiones, los pacientes deben recibir corticoides por vía oral o intramuscular. Estas situaciones incluyen la administración intramuscular preestacional de un corticoide de depósito (equivalente a 100 mg de prednisona) o corticoides orales durante varias semanas o en días alternos, en dosis diarias equivalentes de 7.5 a 15 mg de prednisona. Sin embargo, alguna vez puede requerirse el inicio de la terapia con dosis más elevadas, de 20 a 40 mg. Un estudio clínico mostró que la administración de un corticoide de depósito era más eficaz que la terapia oral, pero cabe la posibilidad de que la supresión de esteroides endógenos sea mayor con la vía parenteral.

Algoritmo de tratamiento

Un estudio reciente y controlado mostró que la terapia dirigida por una serie de recomendaciones es más eficaz. La selección de un antiH1 por vía oral y de terapia combinada (para pacientes con RA moderada o grave) se basó en el puntaje de la escala visual analógica de 0 a 100 mm para establecer la gravedad de los síntomas; los sujetos con 50 puntos o más se consideraron con RA moderada o grave, los pacientes con conjuntivitis se evaluaron de la misma forma y los casos moderados o graves se trataron con cromoglicato ocular. El trabajo mostró que los sujetos tratados en función de este algoritmo presentaron síntomas significativamente menos graves y mejor calidad de vida en comparación con los individuos del grupo control. Según los autores, tal vez los resultados puedan atribuirse a que el 84% de los pacientes del grupo de terapia guiada recibió corticoides inhalatorios respecto del 32% en el grupo control.

Inmunoterapia con alergen

Esta modalidad de tratamiento debería considerarse en individuos que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico, en pacientes que necesitan esteroides por vía sistémica o que responden poco a los corticoides inhalatorios. También puede contemplarse en sujetos con enfermedades asociadas, como asma y rinitis.

En la inmunoterapia específica se utilizan los alergen responsables de los síntomas, cuya dosis se incrementa en forma gradual hasta que se llega a la dosis de mantenimiento que, luego, se administra cada 2 a 6 semanas. Se ha observado que la inmunoterapia reduce en más de dos tercios los puntajes sintomáticos y de necesidad de fármacos. Además, se asocia con beneficios a largo plazo, dado que es la única modalidad de tratamiento que modifica la historia natural de la enfermedad, y la mejoría suele persistir durante largos períodos luego de interrumpido el tratamiento. Un estudio en niños de 6 a 14 años reveló que esta estrategia de terapia también se asocia con menor índice de aparición de asma en comparación con los niños no tratados (25% respecto de 45%, respectivamente). Además, en un subgrupo de niños sensibilizados a un único alergen, la inmunoterapia disminuyó la probabilidad de presentar sensibilización a nuevos alergen, por mecanismos que aún no se comprenden por completo. Sin embargo, cabe destacar que el tratamiento puede ocasionar manifestaciones sistémicas (en el 5% a 10% de los casos) y de intensidad moderada (en el 1% a 3% de los pacientes). En muy pocas ocasiones se refirió algún caso de muerte por anafilaxia. Otro punto a considerar se relaciona con la potencia de los extractos y la estabilidad de los preparados con mezclas de alergen. Por ello, a pesar de ser un abordaje eficaz y beneficioso desde el punto de vista de costo y utilidad, en general se la considera una terapia de segunda línea.

La inmunoterapia subcutánea también puede realizarse con alergen modificados por

precipitación con aluminio o por métodos químicos (por ejemplo, con formaldehído). Estos preparados se utilizan en Europa pero no en los EE.UU. Los datos disponibles sugieren que la eficacia es similar a la de la inmunoterapia convencional. El tratamiento también puede administrarse por vía sublingual aunque no existen registros de reacciones sistémicas cuando se emplea esta vía de aplicación. No obstante, aunque parece ser más segura, la eficacia también sería menor.

Áreas de incertidumbre

Los efectos prolongados de la inmunoterapia todavía deben estudiarse mejor. El anticuerpo monoclonal antiIgE (omalizumab) representa otra alternativa de tratamiento; en una investigación, esta modalidad de terapia se asoció con reducción del 50% de los síntomas, pero el agente no está aprobado para el tratamiento de la RA y, además, es un fármaco costoso. Otros abordajes experimentales incluyen el empleo de drogas que estimulan el sistema inmunitario innato a través de receptores símil Toll especializados, por ejemplo TLR9 y TLR4. El primero ha sido empleado en forma aislada o conjugado con alérgenos. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer la eficacia y seguridad de estas nuevas modalidades de terapia.

Recomendaciones

En primer lugar, en todos los casos debe verificarse la causa de los síntomas y luego se debe reducir la exposición a alérgenos responsables.

El tratamiento puede iniciarse con corticoides nasales, antiH1 de segunda generación o ambos. En pacientes con síntomas refractarios puede agregarse un antagonista de los receptores de leucotrienos y en sujetos con conjuntivitis importante, antiH1 ocular, estabilizantes de células cebadas o drogas antiinflamatorias no esteroideas. La inmunoterapia debe considerarse cuando los síntomas persisten a pesar de las medidas señaladas, para evitar la progresión de la enfermedad o cuando se observan enfermedades asociadas. La azelastina nasal es una alternativa a los antiH1 orales.

Resumen y conclusiones

Los síntomas de RA leve suelen mejorar fácilmente con antiH1 oral o corticoides tópicos nasales. En pacientes con manifestaciones moderadas o graves, por lo general, la terapia se inicia con estos últimos agentes que también pueden emplearse en combinación con un antiH1 de segunda generación. El tratamiento debe persistir durante el período de exposición a alérgenos. Por último, debe contemplarse el inicio de inmunoterapia específica, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efectos tiene la inmunoterapia en la rinitis alérgica?

- A. Reduce la sintomatología.**
- B. Disminuye la necesidad de fármacos.**
- C. Reduce el riesgo de aparición de asma y de nuevas sensibilizaciones.**
- D. Todos ellos.**

Respuesta Correcta

EFECTO DE LA FLUTICASONA POR DISTINTAS VIAS EN LA ALERGI A RESPIRATORIA

Aarhus, Dinamarca

En pacientes con rinitis y asma ocasionadas por pólenes se necesita la combinación de propionato de fluticasona por vía intranasal y bronquial para controlar los síntomas que se presentan durante la estación polínica.

Allergy 60(7):875-881, Jul 2005

Autores:

Dahl R, Nielsen LP, Kips J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Respiratory Diseases, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; Department of Clinical Pharmacology, Aarhus University, Aarhus, Dinamarca; Department of Respiratory Diseases, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica y otros centros colaboradores

Título original:

[Intranasal and Inhaled Fluticasone Propionate for Pollen-Induced Rhinitis and Asthma]

Título en castellano:

Propionato de Fluticasona Intranasal e Inhalado en Rinitis y Asma Inducidas por Pólenes

Introducción

Por lo general, la rinitis y el asma se presentan en forma simultánea. Diversos estudios epidemiológicos demostraron que alrededor del 60% a 80% de los individuos asmáticos sufre rinitis alérgica; al contrario, se estima que alrededor del 20% a 40% de los pacientes con rinitis alérgica presenta asma. Los trabajos fisiopatológicos indicaron varias similitudes entre la nariz y los bronquios y señalaron que ciertos agentes, como aspirina y alérgenos, pueden desencadenar exacerbaciones de rinitis y asma e inflamación de la mucosa respiratoria en conjunto. Las pruebas de provocación con alérgenos se asocian con incremento de mastocitos, eosinófilos, linfocitos y expresión de citoquinas con patrón colaborador (Th2) en sujetos con rinitis y asma. Además se observó que el desafío de las vías aéreas bajas o altas de pacientes con rinitis aumenta la eosinofilia en ambas localizaciones, un fenómeno que sugiere una conexión entre la mucosa de las dos vías aéreas. Por su parte, la rinitis alérgica predispone a la aparición de asma e incrementa sus síntomas. También existen indicios de que el tratamiento apropiado de la rinitis alérgica mejora el asma. Sin embargo, hasta la fecha ninguna investigación analizó en detalle la terapia óptima de la rinitis y el asma inducida por pólenes mediante corticoides tópicos. En esta oportunidad, los autores compararon el efecto de propionato de fluticasona (PF) por vía intranasal (PFIN) y por vía inhalatoria (PFI) sobre los síntomas nasales y bronquiales, la función pulmonar y las células inflamatorias en esputo inducido en pacientes con rinitis y asma causadas por pólenes. Además, añaden que se seleccionó fluticasona dado que prácticamente carece de biodisponibilidad sistémica cuando se lo aplica por vía intranasal.

Métodos

Se incluyeron pacientes de 12 años o más con historia bien documentada de alergia a pólenes durante al menos las 3 estaciones previas y pruebas cutáneas o de laboratorio positivas a alérgenos polínicos relevantes. Todos presentaron funcionalidad respiratoria normal (flujo espiratorio forzado en el primer segundo – FEV₁– de más del 80% del valor esperado y cociente entre FEV₁ y capacidad vital de más del 70%) en ausencia de síntomas asmáticos fuera de la estación polínica. Se excluyeron pacientes con sensibilización a alérgenos perennes y aquellos tratados con medicación crónica antiasmática, inmunosupresores o inmunoterapia en el transcurso de los últimos 3 años. El 69% nunca había fumado, el 15% lo había hecho con anterioridad y el 16% fumaba en el momento de la investigación.

El estudio fue de diseño aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo.

Durante la primera visita, 4 a 6 semanas antes de la polinización, se registraron las características clínicas y demográficas de los participantes. Se valoró la presencia de síntomas de rinitis y asma, la función pulmonar y se efectuó la prueba de provocación con metacolina. También se tomaron muestras de esputo inducido. Todos los pacientes que podían participar volvieron 2 semanas antes del momento de polinización (visita 2), período en el cual fueron aleatorizados a PFIN, en dosis de 200 ug od (*over dose*) más PFI, 250 ug bid (con inhalador de polvo seco, *Diskus*), PFIN más placebo bronquial, placebo intranasal más PFI o ambos placebos. Los pacientes completaron planillas sintomáticas diarias y fueron evaluados a la cuarta (visita 3) y sexta semana de tratamiento (visita 4). En la tercera visita se realizó prueba de provocación con metacolina y en la cuarta se tomó la muestra de esputo inducido.

Los pacientes llevaron un registro del pico de flujo matutino y vespertino, de los síntomas diurnos y nocturnos en una escala de 4 puntos y de la necesidad de medicación de rescate (salbutamol inhalado, levocabastina intraocular y acrivastina oral). La prueba de provocación bronquial con metacolina inhalada se realizó según las recomendaciones de la *European Respiratory Society*, con concentraciones de metacolina de 0.125 a 32 mg/ml hasta que se observó una caída en el FEV₁ del 20% (PD₂₀). La prueba de esputo inducido siguió un protocolo estandarizado; el paciente recibió dosis crecientes de solución salina en aerosol hasta obtenerse entre 250 y 300 mg de esputo. Se efectuó recuento celular y tinción con May-Grunwald Giemsa.

Resultados

La cohorte de análisis la integraron 262 pacientes: 177 alérgicos a pastos; 64 al abedul; 15 a ambrosía y el resto a polen de oliva y parietaria. El pico de flujo matutino más elevado se registró en pacientes asignados a PFI, mientras que se observó un descenso en los tratados sólo con PFIN o placebo ($p < 0.001$). La diferencia en el pico de flujo en el transcurso de las 6 semanas entre los pacientes que recibieron PFI y aquellos tratados con PFIN fue de 13.1 l/min ($p < 0.001$). Los sujetos asignados a placebo o a PFIN de manera exclusiva mostraron los valores más bajos de pico de flujo matutino en el momento de mayor recuento de pólenes. La combinación farmacológica fue sustancialmente mejor que cualquiera de las otras alternativas en mejorar el pico de flujo por la mañana. El mayor número de días y noches sin sibilancias se constató en pacientes del grupo PFI en comparación con sujetos sin PFI. La diferencia en la cantidad de noches sin manifestaciones de asma, en el transcurso de las 6 semanas, también fue significativa entre los sujetos que recibieron PFI y los no tratados con este fármaco.

El porcentaje de pacientes que refirió ausencia de congestión o bloqueo nasal, estornudos o rinorrea hacia el final de la sexta semana aumentó de manera considerable después del tratamiento con PFIN, en comparación con placebo o PFI exclusivamente. La proporción de individuos que no requirió levocabastina intraocular aumentó en todos los grupos activos de tratamiento pero fue significativamente superior en los asignados a PFIN más PFI, en comparación con los que no recibieron PFIN. Lo mismo ocurrió al considerar la demanda de acrivastina oral. El FEV₁ al cabo de las 6 semanas de estudio fue sustancialmente más alto en los pacientes del grupo tratado con PFI en comparación con los que no lo recibieron. La respuesta a metacolina (PD₂₀) se determinó antes y después del tratamiento en 203 pacientes. La reactividad a este fármaco se incrementó durante la estación polínica en pacientes tratados con placebo o PFIN exclusivamente, mientras que este fenómeno no ocurrió en las personas que recibieron PFI ($p < 0.001$ respecto de las no tratadas con PFI). Se realizó prueba de esputo inducido en 64 pacientes al inicio y al finalizar la investigación. Durante la estación polínica, el porcentaje de eosinófilos en esputo aumentó en forma significativa en los grupos placebo y PFIN pero no se modificó en el grupo PFI. La cantidad de macrófagos, neutrófilos y linfocitos no se alteró durante la estación polínica ni estuvo influida por el tratamiento.

La incidencia de efectos adversos fue semejante en todos los grupos. Los efectos no deseados más frecuentes fueron la cefalea y el asma. Sólo se registró una manifestación grave (neoplasia del sistema nervioso) no relacionada con el tratamiento. Nueve individuos abandonaron la investigación a causa de manifestaciones secundarias pero ninguna de ellas se consideró grave.

Discusión

En general, la rinitis y el asma inducidas por pólenes se presentan en el mismo sujeto. En este

trabajo, los autores emplearon esta asociación como modelo para estudiar la influencia del tratamiento local nasal o bronquial con corticoides tópicos sobre los síntomas de rinitis y bronquiales y la reactividad e inflamación bronquial. Los resultados de la investigación muestran que el tratamiento con PFIN es eficaz en el control de las manifestaciones de rinitis pero que no influye en los síntomas de asma, en la reactividad o en la inflamación de la vía aérea. Por su parte, el tratamiento con PF bronquial controla eficazmente los síntomas bronquiales, la hiperreactividad bronquial y la inflamación pero no influye en los síntomas nasales.

La selectividad específica de órgano encontrada en esta investigación concuerda con las observaciones de algunos trabajos con muestras reducidas publicados con anterioridad; por ejemplo, se observó que la beclometasona por vía intranasal mejora en forma significativa la rinitis pero no el puntaje sintomático de manifestaciones bronquiales o el pico de flujo. Asimismo, un estudio en niños con asma alérgica y rinitis crónica demostró que aunque la budesonida intranasal fue eficaz en el alivio de los síntomas de la rinitis, no mejoró las sibilancias, el pico de flujo, el FEV₁ o la capacidad vital forzada. Por su parte, una investigación reciente en 72 niños y adultos jóvenes con rinitis y asma alérgica leve mediada por IgE demostró que la fluticasona por vía intranasal o el dipropionato de beclometasona no modificaban de manera sustancial la reactividad bronquial a metacolina, aunque el bloqueo nasal, los estornudos y la rinorrea disminuían sustancialmente con ambos tratamientos activos. Sin embargo, las observaciones del estudio actual no coinciden con otros trabajos anteriores que demostraron que los corticoides por vía intranasal también protegieron contra la hiperreactividad bronquial inducida por metacolina, en pacientes con asma y rinitis alérgica estacional o perenne, en comparación con los asignados a placebo. No obstante, debe destacarse que el efecto protector se constató en ausencia de cambios en el pico de flujo o en el FEV₁.

La aparición frecuente y simultánea de ambas enfermedades en un mismo individuo, los desencadenantes comunes y las similitudes en la patogenia y la enfermedad representan la base del concepto actual de "vías aéreas integradas".

Sin embargo, en relación, pocos estudios investigaron el efecto de una única modalidad de tratamiento sobre los índices de inflamación en sujetos con ambas entidades. Por su parte, ningún grupo evaluó los efectos nasales de los corticoides inhalados. Aunque se postularon varios mecanismos por los cuales la terapia intranasal podría actuar sobre las vías aéreas bajas, ninguno ha sido confirmado. Entre otros, incluyen efectos antiinflamatorios directos e indirectos de la droga en el pulmón, inhibición de la liberación de mediadores, prevención de la absorción de mediadores sistémicos con efectos distantes en el pulmón e inhibición de reflejos neurogénicos nasobronquiales. Quizá, los efectos observados previamente fuesen consecuencia del empleo tópico de corticoides con mayor grado de biodisponibilidad y, por lo tanto, con mayor acción sistémica.

El bajo efecto sistémico de fluticasona, cuando se la administra por vía intranasal, indica que los esteroides que se aplican por esta vía presentan escasa probabilidad de influencia directa o indirecta en el pulmón. En conclusión, afirman los autores, los resultados de la investigación actual sugieren que el asma y la rinitis son manifestaciones clínicas separadas que requieren tratamiento local aplicado tanto en nariz como en bronquios.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo debe aplicarse el propionato de fluticasona en pacientes con rinitis y asma inducidas por pólenes?

- A. *Depende de la gravedad de los síntomas.*
- B. *Sólo por vía intranasal.*
- C. *Sólo por vía bronquial.*
- D. *Es necesaria la aplicación por ambas vías.*

Respuesta Correcta

ABORDAJES ACTUALES EN PACIENTES CON ASMA E INTOLERANCIA A LA ASPIRINA

Helsinki, Finlandia

En el 2% al 23% de los adultos con asma, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides originan exacerbación de la enfermedad por mecanismos que aún no se comprenden; no obstante, la interferencia de estos fármacos con el metabolismo del ácido araquidónico en el pulmón cumpliría un papel importante.

Treatments in Respiratory Medicine 4(5):325-336, 2005

Autores:

Obase Y, Matsuse H, Shimoda T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia; Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón

Título original:

[Pathogenesis and Management of Aspirin-Intolerant Asthma]

Título en castellano:

Patogenia y Tratamiento del Asma con Intolerancia a la Aspirina

Epidemiología e historia natural

La aspirina (ácido acetil-salicílico [AAS]) es y ha sido una de las drogas más utilizadas en todos los tiempos. El ácido salicílico, la sustancia activa, empleada desde hace años, se utilizó originariamente por su eficacia en pacientes con fiebre reumática. Unos años después, se comprobó que el salicilato de sodio era útil en enfermos con artritis reumatoidea crónica y gota. La asociación entre sensibilidad a la aspirina, asma y pólipos nasales fue descrita inicialmente por Widal y colaboradores en 1922. La intolerancia a la aspirina se presenta con un cuadro clínico característico: en el transcurso de las 3 horas que siguen a la ingesta de aspirina o de la mayoría de las drogas antiinflamatorias no esteroides (AINE) que inhiben la ciclooxigenasa (COX) el paciente sufre una crisis de asma a menudo acompañada de rinitis, angioedema local o generalizado, irritación conjuntival, urticaria y *shock* anafiláctico. Los signos pueden aparecer aisladamente o en diversas combinaciones.

La incidencia de intolerancia a la aspirina (IA) en distintas poblaciones oscila entre 0.3% y 0.9%. En pacientes con asma, la frecuencia de IA suele ser más alta, del 2% al 23%. Cuando hay pólipos nasales en combinación con asma, la incidencia es más alta aún, de hasta un 78%; en cambio, en personas sólo con rinitis, se observa IA en sólo 0.7% a 2.6%. En pacientes con urticaria crónica la incidencia es del 23% al 28%. Las dos terceras partes de los pacientes con IA son mujeres; la aparición en familias es un fenómeno bastante raro y la enfermedad es muy infrecuente en niños. La atopia es un factor independiente de riesgo de asma por IA (AIA) con *odds ratio* (OR) de 2.80. La historia natural y las características clínicas se describieron bien en un trabajo epidemiológico en 10 países de Europa. El AIA apareció con una secuencia bastante definida: aproximadamente los 30 años, el paciente presenta rinitis persistente seguida de asma, IA y poliposis.

En las mujeres suele comenzar antes y por lo general es más grave. El 50% de los pacientes con AIA presenta asma crónica, grave, dependiente de corticoides orales; el 30% muestra asma moderada controlable con corticoides inhalados y el 20% restante sólo asma leve o intermitente. En un amplio estudio se constató que el 25% de los pacientes con asma que requería asistencia ventilatoria mecánica mostraba AIA. Sólo excepcionalmente, la enfermedad desaparece con el tiempo.

Diagnóstico

No existen pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico de AIA. La única prueba con sensibilidad suficiente es la de provocación con la propia aspirina, que debe realizarse en ámbitos especialmente preparados. No se dispone de un protocolo estandarizado en este sentido pero, por lo general, los pacientes son "provocados" con dosis crecientes de antiinflamatorios cuando su enfermedad asmática se encuentra en remisión y cuando presentan un flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) superior al 60% o 70% del esperado.

La terapia con teofilina y agonistas beta adrenérgicos por vía oral debe interrumpirse 48 horas antes del estudio; los agonistas adrenérgicos que se administran por vía inhalatoria de acción corta se suspenden 12 horas antes; los de acción prolongada, 24 horas antes. Los anticolinérgicos y las cromonas se interrumpen entre 12 a 24 horas antes del estudio.

Existen 4 tipos de pruebas de provocación según la vía de administración: oral, inhalada, nasal e intravenosa; esta última sólo se emplea ocasionalmente, cuando se usa indometacina. Las pruebas orales son las que se aplican más comúnmente; se comienza con placebo y posteriormente se indican dosis crecientes de aspirina, hasta 300 o 600 mg en intervalos de 2 horas. Una reacción positiva se define en presencia de un descenso de por lo menos un 15% en el FEV₁ en combinación con síntomas de obstrucción bronquial y nasal e irritación ocular.

La prueba de provocación con lisina-aspirina inhalada es tan sensible como la de provocación oral con aspirina. La sensibilidad y la especificidad de la prueba por inhalación oscilan entre el 90% al 100%.

La estimulación bronquial se limita a las vías aéreas y origina obstrucción más leve; además revierte más fácilmente.

La prueba de provocación nasal con aspirina es muy sensible (80%) y específica (92.5% al 94%) para el diagnóstico de AIA pero aún no existe un protocolo estandarizado. Seguramente, las pruebas de provocación por vía inhalatoria y nasal reemplazarán la prueba de "provocación" oral en virtud de su seguridad; no obstante, cuando los resultados son negativos la confirmación final se establece con la prueba oral.

Patogenia

El rasgo atópico es más común en personas con AIA que en la población general. Un grupo encontró que el dermatografismo, la hipersensibilidad antibacteriana y los niveles altos de IgE total podrían asociarse con la aparición de AIA, mientras que otros grupos sugirieron que la poliposis nasal, la atopia, el número de episodios de asma en los 12 meses previos y la hipersensibilidad al vino eran factores predictivos independientes de AIA. Sin embargo, en estos pacientes, las pruebas cutáneas con lisina-aspirina son negativas y no se detectan anticuerpos contra aspirina o AINE. Por otra parte, los ataques de asma no sólo los desencadena la aspirina sino también otros AINE, con estructura química distinta, fenómeno que sugiere poca probabilidad de que sean mediados por IgE.

Se discute acerca de la diferencia en el número de células cebadas en la submucosa de bronquios en pacientes con AIA y con asma tolerante a aspirina (ATA). Se ha visto una mayor cantidad de estas células en sujetos con AIA respecto de otros tipos de asma y de controles, así como aumento del número de células con expresión de interleuquina (IL) 5 y factor de crecimiento de colonias de macrófagos. No obstante, los resultados no fueron coincidentes en todos los trabajos.

Algunas investigaciones encontraron mayor expresión de eosinófilos con expresión de proteína catiónica en pacientes con AIA; además, esta proteína aumenta en esputo inducido luego de la prueba de provocación con aspirina en pacientes con AIA pero no en aquellos con ATA.

Los autores comentan que el ácido araquidónico se metaboliza esencialmente por 2 vías: la de la COX, hacia la formación de prostaglandinas y luego, prostaciclina y tromboxanos, y la de la 5-lipooxigenasa (5-LO) que origina cisteinil leucotrienos (cis-LT). La aspirina es un inhibidor de la COX.

Posteriormente se reconoció que existen al menos 2 isoformas de COX, codificadas por genes diferentes. La COX-1 se expresa constitutivamente mientras que la expresión de la COX-2 aumenta durante procesos inflamatorios. La activación de la COX-1 se asocia, por ejemplo, con la producción de prostaciclina protectoras gástricas.

En la reacción de AIA está más involucrada la inhibición de la COX-1 que la de la COX-2 y los AINE que no ejercen acción sobre la COX no precipitan ataques de asma. Además, luego de la

desensibilización a aspirina también hay reducción de la sensibilidad a otros AINE. Todos estos fenómenos motivaron la llamada teoría de la COX en la patogenia del AIA. No obstante, estudios más recientes han puesto en duda las primeras hipótesis más simplistas. Sin embargo, la inhibición de la COX se acompaña de producción excesiva de cis-LT que, en combinación con la menor acción de la prostaglandina E2 broncodilatadora, podría originar un episodio agudo de asma en pacientes con AIA. De hecho, la inhalación de PGE2 no sólo protege contra ataques de asma; también evita la excreción urinaria de LTE4 en pacientes con AIA. La variación genética en la 5-LO no contribuiría en la patogenia de la enfermedad: de hecho, la expresión enzimática es normal en biopsias bronquiales de pacientes con AIA.

Tratamiento

En términos generales, el tratamiento del AIA es igual al de cualquier otra forma de asma, pero la mayoría de los sujetos con AIA presenta asma moderada a grave persistente. Un estudio europeo en 365 pacientes demostró que la mitad recibía esteroides sistémicos y que el 32% estaba tratado con esteroides tópicos en dosis elevadas (800 a 2 000 µg). Asimismo, alrededor del 20% de los pacientes con AIA había recibido corticoides por vía intravenosa en el año previo al estudio.

Modificadores de leucotrienos

Los antileucotrienos se introdujeron en todo el mundo como una nueva opción en el tratamiento del asma; sin embargo, su verdadero papel en este contexto aún no se definió. Si bien el mecanismo de acción no se conoce con precisión se ha visto que los pacientes con AIA indican concentración más alta de leucotrienos en orina y vías aéreas durante las reacciones respiratorias en comparación con pacientes con ATA y sujetos no asmáticos. En caso de que los leucotrienos ejerzan un papel importante en AIA, los antagonistas de los receptores de estas moléculas (ARL) o los inhibidores de 5-LO podrían atenuar la reactividad farmacológicamente. También se comprobó que las personas con AIA sin exposición a aspirina o AINE muestran obstrucción bronquial con un componente de leucotrienos; de allí la utilidad de estos agentes.

Modificadores de leucotrienos en combinación con glucocorticoides

Estudios *in vitro* mostraron que los corticoides no inhiben la producción de leucotrienos por neutrófilos humanos. El antileucotrieno pranlukast en combinación con dexametasona atenúa la producción de factor de necrosis tumoral alfa inducida por ácaros en monocitos de pacientes con asma atópica.

Los estudios en conjunto indican que los esteroides inhalados suprimen la producción local de cis-LT directamente, en la vía aérea de pacientes con AIA. También lo harían a través de la supresión del reclutamiento de eosinófilos.

Varios investigadores mostraron el beneficio adicional de la combinación de modificadores de antileucotrienos y corticoides inhalados en el tratamiento del asma. Los primeros suprimirían las respuestas que no modifican los corticoides. Además, permitirían reducir la dosis de estos últimos. Se ha observado que el polimorfismo del gen de LTC4S predice la respuesta de modificadores de leucotrienos. En sujetos con ATA se comprobó mejoría más importante de la función pulmonar luego del tratamiento con pranlukast en los portadores del alelo C444 de este gen, en comparación con sujetos homocigotos A444. La información en conjunto sugiere que la determinación del polimorfismo podría representar un marcador de respuesta favorable a modificadores de antileucotrienos.

El objetivo del tratamiento en asma consiste en reducir los síntomas y las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida y la función pulmonar.

Además, se debe tratar de evitar la remodelación de la vía aérea. Sin embargo, el control no siempre se logra con dosis elevadas de corticoides inhalados; en estos casos, la combinación de agentes con distintos mecanismos de acción podría ser más beneficiosa. Los modificadores de leucotrienos son los fármacos de elección en la terapia adicional prolongada en pacientes con AIA, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Ocasionalmente, el tratamiento con antagonistas del receptor de antileucotrienos se asoció con la aparición de síndrome de Churg-Strauss. Se sugirió que, en realidad, estos pacientes presentan vasculitis eosinofílica y que la reducción de la dosis de corticoides motiva la reaparición de la enfermedad vascular. No obstante,

el síndrome se describió recientemente en dos sujetos que no recibían tratamiento con corticoides sistémicos.

Inhibidores selectivos de la COX-2

El mecanismo antiinflamatorio de la aspirina y de los AINE se debe a la reducción de la síntesis de prostaglandinas por inhibición directa de la COX. La capacidad de los AINE de inhibir la COX-2 podría explicar su potencial terapéutico como drogas antiinflamatorias, mientras que la supresión de la COX-1 sería responsable de los efectos adversos, tales como daño gástrico y nefrotoxicidad. La nimesulida y el meloxicam –drogas que inhiben más la COX-2 que la COX-1– son bien toleradas por pacientes con AIA cuando se administran en dosis terapéuticas; en dosis más altas, sin embargo, pueden inducir rinorrea y asma leve. Estudios recientes mostraron que las drogas antiinflamatorias que inhiben la COX-2 se toleran bien en pacientes con AIA, teóricamente porque el bloqueo enzimático selectivo permite que se sigan produciendo cantidades suficientes de prostanoides protectores, PGE2 (en respuesta a la estimulación de la COX-1). Recientemente se observó que 25 mg de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la COX-2) son útiles en el tratamiento de pacientes con AIA; lo mismo se observó con celecoxib, en dosis de 100 y 200 mg que no indujeron ataques de asma, rinitis ni urticaria en pacientes con AIA. Los autores señalan que estas drogas no interfieren con el metabolismo del ácido araquidónico. Sin embargo, la COX-2 también existe constitutivamente en epitelios, cerebro, mucosa gástrica y células estructurales de la vía aérea.

Asimismo, se vio que los ratones deficientes en COX-2 presentan insuficiencia renal grave o peritonitis; además, recientemente se encontró mayor riesgo cardiovascular en asociación con el uso de algunos de estos fármacos, de forma tal que en la actualidad sólo se sigue comercializando el celecoxib.

Profilaxis

Evitación de aspirina y AINE

Si bien los modificadores de leucotrienos parecen útiles para evitar las exacerbaciones del AIA, los pacientes no deben ingerir estos medicamentos para prevenir la aparición de reacciones graves. En este contexto, la educación es fundamental. En caso de necesidad, el paracetamol habitualmente se tolera bien aunque en un tercio de los sujetos con AIA se observa reactividad cruzada con esta droga, cuando se la usa en dosis de 1 000 a 1 500 mg. Recientemente se identificó una nueva forma de COX, COX-3, más sensible a acetaminofeno que la COX-1 y la COX-2 a menor concentración del sustrato. Por su parte, la COX-3 parece sensible a drogas con acción analgésica y antipirética pero con menos acción antiinflamatoria. Este fenómeno explicaría la reactividad cruzada con paracetamol en sujetos con AIA. Los pacientes pueden recibir salicilato de sodio, salicilamida y dextropropoxifeno, entre otros fármacos; lamentablemente todos ellos tienen menor eficacia analgésica y sólo un leve efecto antiinflamatorio.

Desensibilización con aspirina

Las personas que requieren inevitablemente esta medicación – pacientes con artritis, enfermedad arterial tromboembólica o después de infarto de miocardio– pueden ser sometidos a un protocolo de desensibilización en el ámbito hospitalario. El esquema incluye la ingesta de dosis crecientes de aspirina en el transcurso de 2 a 3 días, hasta un máximo de 400 a 650 mg. Luego se sigue el tratamiento con 80 a 325 mg por día. Sin embargo, hasta un 14% de los sujetos con AIA no puede continuar con la desensibilización por la aparición de efectos adversos. Después de la desensibilización con aspirina se registra mejoría significativa de los síntomas nasales, olfato, número de infecciones sinusales, síntomas de asma y visitas de urgencia e internaciones por asma. Asimismo, la demanda de corticoides se reduce notablemente. El estado de tolerancia puede mantenerse durante tiempo prolongado mediante la administración de aspirina en intervalos apropiados. Sin embargo, cuando el paciente interrumpe la ingesta de la droga durante varios días, la sensibilización al fármaco revierte y una nueva exposición puede ocasionar un ataque grave de asma.

El candidato ideal para el tratamiento es el paciente con AIA sometido a cirugía de senos paranasales; de hecho se observó que en estos pacientes se retrasa la recidiva de los pólipos

alrededor de 6 años, en promedio.

Por su parte, los estudios *in vitro* mostraron un descenso marcado de la síntesis de LTB4 por monocitos de sangre periférica, luego de la desensibilización.

Reacción cruzada con hidrocortisona

Ocasionalmente se observó que los sujetos con AIA reaccionan a hemisuccinato de hidrocortisona con broncoconstricción. El tratamiento previo con corticoides parece ser un factor importante de riesgo de anafilaxia inducida por esteroides. Es posible que la reacción obedezca a IgE contra la molécula de succinato más que a verdadera reactividad cruzada.

Conclusión Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma muestra hipersensibilidad a la aspirina y a los AINE. El mecanismo patogénico subyacente parece ser un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico entre la vía de la COX –inhibidos por aspirina y AINE– y la vía de la 5-LO, con lo cual se genera mayor cantidad de leucotrienos y mayor reacción inflamatoria asmática en la vía aérea. La menor producción del prostanoide PGE2 y el aumento de la actividad de cis-LT parecen ejercer un papel esencial en la aparición de AIA.

Los modificadores de leucotrienos podrían tener un efecto beneficioso a largo plazo en estos pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad; aun así esta terapia no les permite recibir aspirina o AINE sin riesgos. Cuando un paciente con AIA requiere tratamiento con estos fármacos, el profesional puede optar por un inhibidor selectivo de la COX-2, pero los efectos prolongados de este tratamiento aún no se han establecido. En caso de necesidad imperiosa de aspirina, el paciente debe ser sometido a un protocolo de desensibilización.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de pacientes con asma tiene intolerancia a la aspirina?

- A. Cerca del 50%.
- B. Cerca del 60%.
- C. Cerca del 70%.
- D. Hasta un 20%.

Respuesta Correcta

● INFORMACION DISPONIBLE SOBRE LA ACCION DE CORTICOIDES INHALADOS EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Alexandria, EE.UU.

Gran parte de los estudios presentan aspectos metodológicos a tener en cuenta en el análisis de la influencia de este tratamiento en sujetos con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La mortalidad, la internación, la calidad de vida y el estado de salud son variables importantes a considerar.

Drugs and Aging 22(9):717-729, 2005

Autores:

Schmier JK, Halpern MT y Jones ML

Institución/es participante/s en la investigación:

Exponent Inc., Alexandria, EE.UU.

Título original:

[Effects of Inhaled Corticosteroids on Mortality and Hospitalisation in Elderly Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Appraising the Evidence]

Título en castellano:

Efectos de los Corticoides Inhalados sobre la Mortalidad y la Internación en Pacientes Ancianos con Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Evaluación de la Información

Introducción

La enfermedad asmática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son causas importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Si bien ambas tienen etiología y pronóstico distintos, los síntomas se superponen y muchos pacientes presentan manifestaciones compatibles con ambas.

La EPOC se caracteriza por disnea con el ejercicio, tos y expectoración.

En todo el mundo es causa de morbilidad y mortalidad crónicas especialmente en individuos fumadores y expuestos a contaminación ambiental. La prevalencia verdadera de la EPOC no se conoce pero se estima en alrededor de 0.23% a 18.3%. En los EE.UU. es la cuarta causa de muerte y su frecuencia está en aumento. La enfermedad es mucho más común en sujetos de 60 años o más y en varones. El pilar del tratamiento lo representan los broncodilatadores, mientras que el papel de los corticoides inhalados (CI) aún no se ha definido con precisión.

Al contrario, el asma es una enfermedad inflamatoria reversible caracterizada por episodios de espasmo bronquial y falta de aire. Su prevalencia se encuentra en aumento entre sujetos de 18 años o menos pero disminuye en individuos de menor edad. El tratamiento depende de la gravedad pero los CI representan la estrategia de primera línea para los pacientes con asma persistente.

Sin embargo, en sujetos de edad avanzada el uso de CI se asocia con problemas particulares. El objetivo de esta revisión consiste en resumir la mortalidad y la utilización de servicios de salud en relación con el uso de CI en pacientes de edad avanzada con asma y EPOC. Para ello se revisaron artículos de habla inglesa publicados en PubMed.

Resultados

Características de uso de CI

El uso de CI en pacientes con asma es inferior al sugerido en las guías vigentes; por su parte, los sujetos que reciben CI parecen diferentes de los que no los reciben. Tres estudios revelaron que menos de la mitad de los pacientes de edad avanzada con asma o EPOC utiliza regularmente CI. Entre ancianos de Canadá internados por exacerbación asmática, casi el 40% no fue tratado con CI en el hospital o en el transcurso de los 90 días que siguieron al alta. Esta conducta se asoció significativamente con mayor edad, con la presencia de otras enfermedades y con el hecho de ser atendido por un médico generalista.

Adhesión a la terapia con CI

Se detectó que el cumplimiento del tratamiento en enfermedades respiratorias podría estar asociado con la edad más avanzada pero existen muchos otros factores de influencia aun en estos sujetos, por ejemplo, el funcionamiento cognitivo y físico y los recursos sociales y financieros. Los pacientes que mejor cumplen con el tratamiento son los que evolucionan más favorablemente, en términos de índice de hospitalización y consultas en salas de guardia.

En un estudio, los pacientes se clasificaron como cumplidores, parcialmente cumplidores o no cumplidores y se analizó la evolución especialmente en relación con la aparición de eventos potencialmente evitables: internación o consultas de urgencia. Mediante un diseño de casos y controles, los sujetos con eventos clínicos evitables en un período de 3 meses y los controles que no presentaron un episodio de estas características fueron evaluados durante el resto del año y durante otros 2 años más. Los casos y controles cumplidores y parcialmente cumplidores presentaron un riesgo significativamente inferior de sufrir eventos evitables durante el primer año respecto de los no cumplidores. Lo mismo ocurrió en el transcurso del segundo año de observación, pero en este caso la diferencia no fue tan marcada.

En un estudio retrospectivo y longitudinal de pacientes ancianos con EPOC se constató que el grupo con buen nivel de adhesión a la terapia incluía sustancialmente más mujeres, utilizaba menos recursos en salud y recibía más medicaciones a largo plazo, entre otras características. Además, en este grupo se registró una reducción del 20% en el índice de internación y un descenso de 0.7 días en la longitud de la hospitalización en comparación con el grupo de referencia. Al contrario, los pacientes con escasa adhesión tuvieron 5% más de visitas al profesional, aunque el cumplimiento no fue un factor predictivo de consultas de emergencia. En un estudio de pacientes ancianos con EPOC se evaluó el patrón de uso de CI. Los autores observaron que los sujetos que iniciaban la terapia durante el período de investigación presentaban más comúnmente enfermedad grave, con mucha frecuencia habían sido tratados por una exacerbación en el mes previo a la fecha índice y con mayor asiduidad – respecto del grupo placebo– habían consultado a un especialista el mes anterior. Por su parte, la gravedad de las exacerbaciones durante los 30 días previos también se asoció con la probabilidad de iniciar terapia con CI. Los hallazgos en conjunto sugirieron que los profesionales prescriben CI a los pacientes con enfermedad más grave y a aquellos que utilizan más recursos en salud. Aun así, el cumplimiento de la terapia a largo plazo desciende.

Internación

Pocos estudios evaluaron la relación entre CI y hospitalización en pacientes de edad avanzada con asma o EPOC; por su parte, algunos trabajos analizan en forma combinada internación y mortalidad en una misma variable de evolución. Tres estudios que analizaron índices de hospitalización encontraron mejor evolución entre los pacientes tratados con CI, especialmente si también recibían beta agonistas de acción prolongada; en cambio, un trabajo no encontró diferencias en el índice de reinternación.

Según la *UK General Practice Research Database (GPR*

D), en una investigación no se hallaron diferencias entre el índice de reinternación o mortalidad al año, aunque ambos parámetros fueron superiores en el grupo de referencia en comparación con pacientes que recibían CI o CI más beta agonistas de acción prolongada. Estos últimos presentaron los índices de reinternación más bajos. El análisis de variables múltiples mostró que el riesgo de rehospitalización o de fallecimiento era sustancialmente más bajo en los pacientes que utilizaban CI (16%) y en los que recibían CI y beta agonistas de acción prolongada (41%).

En otro estudio se comparó la evolución en pacientes tratados con propionato de fluticasona sola o con salmeterol, respecto de los que sólo recibían beta agonistas de acción corta. Los pacientes tratados con propionato de fluticasona exclusivamente, sólo salmeterol o ambos fármacos fueron con mayor frecuencia mujeres y de menor edad en comparación con los pacientes que sólo recibían beta agonistas de acción corta. También fue más común que recibieran anticolinérgicos, corticoides orales o terapia con nebulizaciones; por el contrario, menos frecuentemente presentaban otras enfermedades intercurrentes. El índice de reinternación en el transcurso del año fue más bajo en los sujetos que recibían CI y beta agonistas de acción prolongada (10.4%), en comparación con los pacientes tratados con CI, los sujetos de referencia y los que recibían sólo beta agonistas de acción prolongada que presentaron índices de reinternación del 12.3%, 13.2% y del 14%, respectivamente.

En sujetos que habían recibido CI en el transcurso del año previo a la internación índice, la prescripción de un CI 90 días después de la hospitalización se asoció con un descenso del 41% de la frecuencia de internaciones por asma o muerte. En pacientes que no habían recibido tratamiento con esta medicación durante el año anterior, la estrategia se asoció con una reducción algo inferior (del 21%), mientras que los pacientes tratados con CI en el año previo a la internación con una o más enfermedades mostraron un descenso del 24% en el índice de internaciones o en la mortalidad en comparación con los sujetos que no utilizaban CI. No se registraron diferencias en términos del CI o la dosis (hasta 400 µg, 401 a 800 µg, más de 800 µg).

Mortalidad

Varios estudios analizaron la mortalidad asociada con el uso de CI en pacientes con EPOC y registraron una tendencia a favor del uso de esta medicación; los sujetos que recibían beta agonistas de acción prolongada o corticoides orales, por su parte, presentaron mejor supervivencia

que los que recibían CI exclusivamente.

La GPRD también se empleó para evaluar la supervivencia de pacientes ancianos con EPOC. En comparación con sujetos de referencia, los que recibían propionato de fluticasona sola o con salmeterol tuvieron mayor probabilidad de sobrevivir al año y a los 2 y 3 años; la supervivencia fue semejante en individuos de 50 a 59 años y en aquellos de 80 años o más. Luego del ajuste según características clínicas y demográficas se observó menor riesgo de mortalidad en sujetos tratados con salmeterol y una mortalidad sustancialmente más baja en los que recibieron propionato de fluticasona exclusivamente o en combinación con salmeterol. También se registró un efecto relacionado con la dosis: cuanto mayor el número de prescripciones, mayor el descenso en la mortalidad.

Un estudio posterior con la misma base de datos comparó la supervivencia en pacientes de edad avanzada tratados con CI con beta agonistas de acción prolongada o sin ellos y aquellos medicados con beta agonistas de acción corta. No se observaron diferencias en la mortalidad al año pero esta variable fue mayor en el grupo de referencia en comparación con los pacientes tratados con cualquiera de las opciones de terapia. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado presentaron el menor índice de mortalidad (10.5%). El análisis de variables múltiples reveló que el riesgo de reinternación o muerte fue significativamente inferior en los sujetos tratados con CI (16%) o CI más beta agonistas de acción prolongada (41%).

Los pacientes ancianos con EPOC se clasificaron en 5 categorías según el uso de CI (ninguno, bajo, medio, alto e intermedio) y se observaron durante 3 años después de una internación por EPOC con la finalidad de establecer el riesgo relativo de mortalidad según la dosis de CI. Los sujetos tratados con cualquier dosis de CI indicaron riesgo de mortalidad global y de mortalidad por causa pulmonar un 25% más bajo.

Un estudio en los Países Bajos incluyó pacientes con EPOC estable internados en un centro de rehabilitación, en quienes se evaluaron los factores de riesgo asociados con riesgo de mortalidad. La utilización de CI no redujo en forma considerable el riesgo de muerte; en igual forma, el uso de corticoides por vía oral en dosis de 5 mg con CI simultáneamente o sin ellos no se acompañó de diferencias sustanciales en la supervivencia. Sin embargo, los corticoides orales en dosis de 10 mg o 15 mg, utilizados exclusivamente, siguieron a un ascenso importante en el índice de fallecimiento.

Discusiones metodológicas

Existen factores metodológicos importantes que deben tenerse en cuenta cuando se interpretan estudios de este tipo. Específicamente, los pacientes que fallecen antes presentan menor probabilidad de recibir tratamiento con determinada medicación (en este caso, CI) simplemente porque tienen menos oportunidad. En conjunto, los resultados de tres trabajos sugieren que la influencia de los CI sobre la mortalidad o la reinternación podría estar sobrestimada cuando se emplean métodos convencionales de análisis.

Mediante una base de datos canadiense, en una investigación se determinó el efecto de los CI sobre la mortalidad. Para ello se aplicaron métodos múltiples para la identificación de pacientes y para cuantificar el tiempo de exposición a CI. Según el número de prescripciones requeridas para considerar "exposición" a CI, el índice ajustado de riesgo de muerte en pacientes tratados con CI – respecto de los que no recibieron esta medicación– fue de 0.66 a 0.94. La variación posiblemente refleje sesgo en algunos de los métodos analíticos y destaca la importancia de tener en cuenta estos puntos cuando se determina la supervivencia en relación con un determinado tratamiento, en pacientes con EPOC.

En otro estudio con enfoque dependiente del tiempo en 8 033 pacientes asistidos en el *Veterans Affairs Medical Centre*, 999 sujetos recibieron uno o más CI los 90 días previos a la fecha de inclusión en el estudio. No se registró una reducción importante en el riesgo de muerte en comparación con los sujetos que no utilizaron CI (*hazard ratio*: 0.87). Tampoco se observaron diferencias cuando en el análisis se tuvo en cuenta la dosis. Asimismo, cuando se eliminaron del modelo los pacientes con asma, los resultados fueron los mismos.

Discusión

En conjunto, los hallazgos revelan que existen numerosas limitaciones cuando se revisa el uso de

CI en poblaciones de edad avanzada. En primer lugar cabe considerar que muchos estudios combinan pacientes con asma y EPOC; si bien el papel de los CI en el asma está bien establecido, no ocurre lo mismo en la EPOC y es posible que la acción de los CI difiera según la enfermedad, por ejemplo en virtud de la reversibilidad de la función pulmonar. Así, es probable que sea muy difícil distinguir entre una población con posibilidades de beneficiarse con CI y otra sin estas características. En segundo lugar, fue complejo asegurar que sólo se incluyeran individuos de edad avanzada; además, la revisión actual prestó especial atención a la mortalidad y al índice de internación. No obstante, añaden los autores, existen otros beneficios a partir del uso de CI. Por ejemplo, se observó que el propionato de fluticasona desciende los niveles de proteína C reactiva en sujetos con EPOC, un fenómeno que podría asociarse con menor mortalidad al mejorar la salud cardiovascular. Por su parte, se advirtió que en pacientes ancianos con EPOC, el tratamiento con propionato de fluticasona mejora la función pulmonar. En un pequeño trabajo, el número de exacerbaciones en el transcurso del año se redujo en sujetos tratados con propionato de fluticasona y salmeterol, en comparación con sólo salmeterol o placebo. Por último, los sujetos seniles con EPOC que reciben CI mantienen un buen estado de calidad de vida por períodos más prolongados respecto de individuos del grupo placebo. Si bien el aumento de la función pulmonar o la mejoría en la calidad de vida no se traslada directamente en menor costo asociado con la salud, un descenso en el número de exacerbaciones indudablemente reduce los gastos en salud.

Conclusiones

El uso de CI en el contexto de un esquema completo de tratamiento para asma y EPOC se asocia con reducción del índice de internación y con menor mortalidad en individuos de edad avanzada. Aunque los beneficios parezcan pequeños, el efecto favorable a nivel sanitario es sustancial. La investigación futura deberá determinar cuáles son los factores de sesgo en los estudios al respecto.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tienen los corticoides inhalados en pacientes de edad avanzada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

- A. Reducen el índice de reinternación.**
- B. Reducen la mortalidad.**
- C. Ambos beneficios.**
- D. No tienen ninguna acción.**

Respuesta Correcta

● COMPARAN INHIBIDORES DE CALCINEURINA Y CORTICOIDES LOCALES EN LA DERMATITIS ATÓPICA

Manchester, Reino Unido

Ambos preparados utilizados localmente son más eficaces que el placebo en pacientes con dermatitis atópica; sin embargo, en ausencia de investigaciones a largo plazo, las ventajas en términos de seguridad respecto de los corticoides tópicos aún no pueden establecerse con precisión.

BMJ 330(7490):516-522, Mar 2005

Autores:

Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

School of Pharmacy and Pharmaceuticals Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido

Título original:

[Efficacy and Tolerability of Topical Pimecrolimus and Tacrolimus in the Treatment of Atopic Dermatitis: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials]

Título en castellano:

Eficacia y Tolerabilidad de Pimecrolimus y Tacrolimus Tópicos en el Tratamiento de la Dermatitis Atópica: Metaanálisis de Estudios Aleatorizados y Controlados

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta a entre un 15% y 20% de los niños de los países desarrollados y entre 1% y 3% de los sujetos adultos. Las consecuencias sociales y económicas son considerables, especialmente en los casos graves, ya que estos pacientes presentan prurito incontrolable, pérdida del sueño, sangrado cutáneo y compromiso sustancial de la calidad de vida.

El tratamiento convencional de la DA incluye el uso de emolientes y la utilización intermitente de corticoides tópicos durante las exacerbaciones agudas. Estas drogas, aunque muy eficaces, se asocian con numerosos efectos adversos locales y sistémicos, entre ellos, adelgazamiento de la piel y supresión del eje adrenal. Por su parte, el temor que sienten los pacientes en relación con la terapia con corticoides complica el cumplimiento del tratamiento.

En los últimos años se introdujeron 2 nuevos preparados con efecto inmunosupresor – pimecrolimus y tacrolimus– como alternativas al tratamiento con corticoides, que carecen de las manifestaciones no deseadas asociadas con estos últimos. Actúan mediante la inhibición de la calcineurina en piel, que regula la actividad de varios factores de transcripción que controlan la división celular y que desencadenan las primeras etapas de la activación de los linfocitos T. En este trabajo, los autores efectúan una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los estudios aleatorizados y controlados realizados con tacrolimus y pimecrolimus en DA, para determinar si estas drogas ofrecen ventajas sobre los tratamientos actuales (corticoides locales), en términos de eficacia, tolerabilidad y efectos adversos a corto y largo plazo.

Métodos

Se incluyeron estudios aleatorizados y controlados que compararon pimecrolimus o tacrolimus tópicos en la dosis aprobada con vehículo u otro tratamiento activo (por ejemplo, corticoides locales) en pacientes con DA. Los trabajos debían referir variables de eficacia y efectos adversos. Para valorar la eficacia se utilizó la escala global de mejoría.

En los estudios con pimecrolimus se consideró el porcentaje de pacientes con mejoría completa o casi completa, mientras que en las investigaciones con tacrolimus la variable primaria de evolución fue el porcentaje de sujetos que logró al menos el 90% de mejoría en comparación con el estado basal. En forma secundaria se tuvo en cuenta la percepción del paciente, el porcentaje de sujetos con exacerbaciones agudas y los cambios en la calidad de vida. La tolerabilidad se analizó mediante la determinación de los índices de interrupción, abandono por efectos adversos y proporción de individuos con sensación quemante en la piel e infecciones cutáneas.

La búsqueda de trabajos se realizó por *Medline*, *Embase* y *Cochrane* hasta 2004. También se revisaron los sitios de la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* y de la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. Se determinó la calidad metodológica de los estudios mediante la escala Jadad, con un máximo de 5 puntos.

Resultados

En conjunto, 25 trabajos reunieron los criterios de inclusión y abarcaron 6 897 pacientes con DA. En 11 de los estudios se analizó la eficacia del pimecrolimus al 1% en crema (P1%), aplicado 2 veces por día (en 8 se lo comparó con vehículo y en 3 con otra droga activa). Los 11 estudios incluyeron 2 688 pacientes: 437 lactantes, 1 222 niños y 1 029 adultos con eccema de diversa

gravedad. Una investigación comparó P1% y tacrolimus al 0.03% (T0.03%) en 141 niños con DA moderada y 14 estudios analizaron los efectos de tacrolimus al 0.1% (T0.1%) o T0.03%, en forma de ungüento aplicado 2 veces por día (7 en comparación con vehículo y los restantes con un comparador activo).

Los 14 trabajos incluyeron 4 209 individuos con DA moderada a grave (2 712 adultos y 1 497 niños).

Estudios controlados con vehículo

Cinco estudios (n: 783) encontraron que el P1% era significativamente más eficaz que el placebo (*pooled rate ratio* –PRR– de 2.72). Los 3 trabajos que refirieron la evolución después de 6 semanas encontraron que el P1% aun era superior al placebo (2.03). Otro estudio (n: 251), en cambio, no encontró diferencias en la proporción de pacientes con mejoría total o casi total de las lesiones a los 6 meses (*rate ratio* –RR– de 1.46). En los 3 estudios de control con vehículo (n: 1 156), el P1% se asoció con un porcentaje sustancialmente inferior de pacientes con exacerbaciones de DA a los 6 meses (PRR de 1.92). Al año, el P1% permaneció significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de episodios agudos y redujo la necesidad de esteroides a los 6 y 12 meses.

Un trabajo comparó el T0.03%, T0.1% y vehículo a las 3 semanas de tratamiento. El T0.03% fue sustancialmente más eficaz que el placebo (RR de 2.13), pero la diferencia entre el T0.1% y el vehículo no difirió considerablemente (1.57). Según la valoración de los pacientes, tanto el T0.03% como el T0.1% fueron notablemente más eficaces que el vehículo (1.47 y 1.76, respectivamente). Tres investigaciones (n: 656 pacientes) también refirieron la misma evolución después de 12 semanas de terapia; encontraron que el T0.03% y el T0.1% eran sustancialmente superiores al placebo (PRR de 4.5 y de 5.62, respectivamente). Igualmente los PRR en términos de la percepción del paciente favorecieron a los tratamientos activos (3.31 para el T0.03% y 3.59 para el T0.1%).

Eficacia comparativa del pimecrolimus tópico

No se han publicado estudios de comparación entre el P1% y los corticoides de baja potencia. En cambio, un estudio (n: 87) comparó la eficacia del P1% con la del valerato de betametasona al 0.1% y comprobó que la de este último era significativamente mayor que la del P1% después de 3 semanas de tratamiento (RR: 0.22).

Un trabajo en 658 adultos con DA moderada o grave comparó P1% con terapia combinada con acetona de triamcinolona al 0.1% en tronco y extremidades, y acetato de hidrocortisona al 1% en cara, cuello y pliegues. El tratamiento combinado con corticoides tópicos fue considerablemente más eficaz que el P1% después de 1 semana, 3 semanas y 6 meses de tratamiento. Sin embargo, no se registraron diferencias notables hacia el final del estudio, transcurridos 12 meses. En el grupo de P1% se produjo un elevado nivel de abandono: sólo el 41% de los pacientes asignados a esta droga completó la investigación.

Se efectuó una comparación directa entre P1% y T0.03% en 141 niños con DA moderada; no se encontraron diferencias sustanciales entre los grupos luego de 6 semanas de terapia. Por su parte, una investigación transversal comparó P1% 4 veces por día y P1% 2 veces por día en 49 pacientes con DA moderada o grave. El trabajo no encontró diferencias sustanciales en la proporción de individuos con mejoría de las lesiones hacia la tercera semana.

Eficacia comparativa del tacrolimus tópico

Dos estudios compararon T0.03% y T0.1% con acetato de hidrocortisona al 1% en 1 183 niños con DA moderada a grave. A las 3 semanas, los inhibidores de calcineurina, en ambas concentraciones, fueron significativamente más eficaces que el acetato de hidrocortisona al 1%; los RR correspondientes fueron 2.56 y 3.05. En otra investigación se comparó el T0.1% con dipropionato de aclometasona al 0.1% (corticoide suave) en 143 pacientes con DA que comprometía la cara y el cuello. El T0.1% fue más efectivo que el corticoide en el tratamiento de la DA de rostro (RR a la semana de 3.94).

Una investigación comparó en 570 adultos con DA moderada a grave T0.03% y T0.1% con butirato de hidrocortisona al 0.1% (corticoide potente). Hacia la tercera semana, el T0.03% fue sustancialmente menos eficaz, mientras que el T0.1% fue igual de efectivo que el corticoide.

Dos estudios compararon el T0.1% con corticoides potentes (valerato de betametasona al 0.1%, butirato de hidrocortisona al 0.1%). A las 3 semanas, el porcentaje de pacientes que presentaron al menos mejoría marcada (superior al 75%) fue semejante entre los asignados a T0.1% y a los corticoides potentes (PRR de 1.08).

Una investigación en 968 adultos con DA moderada a grave comparó el T0.1% con la terapia combinada con butirato de hidrocortisona al 0.1% en tronco y extremidades más acetato de hidrocortisona al 1% en cabeza y cuello. A las 12 semanas, el T0.1% fue significativamente más eficaz que el tratamiento combinado.

Seis estudios que abarcaron 1 502 pacientes compararon directamente T0.03% y T0.1%.

Tres de ellos no encontraron diferencias sustanciales en la respuesta entre ambas concentraciones de tacrolimus al cabo de 3 semanas (PRR de 0.89). Sin embargo, a las 12 semanas, los 3 estudios restantes observaron que el T0.1% era significativamente más eficaz que el T0.03%. No obstante, en función de lo referido por los pacientes, la respuesta no difirió considerablemente entre ambos grupos.

Calidad de vida

En dos trabajos en niños tratados con pimecrolimus, sus padres juzgaron que el tratamiento mejoró sustancialmente la calidad de vida respecto del placebo. Una investigación en 192 adultos con DA moderada a grave mostró que el pimecrolimus mejoraba considerablemente este parámetro de evolución. Por su parte, 3 trabajos en 985 pacientes encontraron mejoría sustancial en la calidad de vida en lactantes, niños y adultos tratados con T0.03% y T0.1% en comparación con el vehículo. El T0.1% mejoró más esta variable que el T0.03% en adultos aunque no en otros grupos de edad.

Interrupción del tratamiento

Un número más importante de pacientes asignados al vehículo abandonó la investigación en comparación con los asignados a P1%, T0.03% y T0.1%. En la mayoría de los casos, el abandono obedeció a la falta de respuesta. El índice de interrupción por efectos adversos no difirió sustancialmente entre los pacientes que recibieron vehículo y P1%, pero fue significativamente más alto en los tratados con T0.03% y T0.1%. La interrupción por efectos no deseados no difirió cuando se comparó el tratamiento con ambos fármacos con corticoides tópicos.

Efectos adversos

Los más frecuentes fueron irritación cutánea y sensación quemante. El P1% y el vehículo no difirieron considerablemente en la frecuencia de irritación, pero la sensación de quemazón fue más común con el primero que con valerato de betametasona al 0.1% o con la terapia combinada con triamcinolona y acetato de hidrocortisona.

El T0.1% y el T0.03% causaron irritación cutánea con mayor frecuencia que el vehículo; este efecto también fue más común que con los corticoides tópicos de potencia baja o alta. La incidencia de infecciones de la piel no difirió en ninguna de las comparaciones de pimecrolimus y tacrolimus con control. En ninguno de los trabajos se observó adelgazamiento de la piel o supresión adrenal.

Discusión

El T0.1% es igual de eficaz que los corticoides tópicos potentes y más útil que los esteroides de potencia leve, tales como el acetato de hidrocortisona al 1%, en el tratamiento de la DA. Los resultados sugieren que el tacrolimus puede ser útil para la terapia de pacientes con dermatitis resistente o en localizaciones específicas, como el rostro, donde no está indicado el uso de corticoides. El pimecrolimus es menos eficaz que el valerato de betametasona al 0.1%, un corticoide potente muy comúnmente usado. En la práctica, el pimecrolimus se indica en pacientes con DA leve.

El principal motivo para desarrollar nuevos fármacos se relaciona con los efectos adversos asociados con los corticoides. Sin embargo, esta revisión no brinda información suficiente acerca de que estas nuevas drogas ofrezcan ventajas sustanciales en comparación con las alternativas clásicamente disponibles. La revisión sistemática de los trabajos publicados a la fecha no permite

establecer conclusiones en cuanto a eficacia, efectos adversos, tolerabilidad y costo en comparación con el tratamiento convencional que incluye cursos cortos de corticoides durante las exacerbaciones. Se requieren estudios prospectivos y aleatorizados de por lo menos 12 meses de duración para responder a estos interrogantes; mientras tanto, la vigilancia en pacientes tratados con estos nuevos fármacos es esencial en virtud de los efectos adversos comprobados en ensayos preclínicos en animales (riesgo de cánceres viscerales y cutáneos).

En conclusión, el T0.1% es igual de eficaz que los corticoides potentes y más efectivo que los preparados de baja potencia, tales como el acetato de hidrocortisona al 1%. El pimecrolimus es menos efectivo que los esteroides potentes; no se lo ha comparado con corticoides suaves. Ambos agentes originan más sensación quemante; sin embargo no se registraron diferencias en términos de frecuencia de infecciones cutáneas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el efecto adverso más común asociado con el uso de tacrolimus y pimecrolimus en dermatitis atópica?

- A. Irritación cutánea.**
- B. Adelgazamiento de la piel.**
- C. Telangiectasias.**
- D. Mayor frecuencia de infecciones.**

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada