



Viernes 7 de febrero de 2014
Seminario:
Flashses en alergia y asma

Ponentes/monitores:

- **Alberto Bercedo Sanz**
Pediatra. CS de Buelna. Cantabria.
Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.
- **M.ª Teresa Callén Blecua**
Pediatra. CS Bidebieta. San Sebastián.
Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Bercedo Sanz A, Callén Blecua MT, Mora Gandarillas I, Praena Crespo M. *Flashses en alergia y asma*. En *AEPap* ed. *Curso de Actualización Pediatría 2014*. Madrid: Exlibris Ediciones; 2014. p. 101-30.

Flashses en alergia y asma

Alberto Bercedo Sanz

Pediatra. CS de Buelna. Cantabria. Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

M.ª Teresa Callén Blecua

Pediatra. CS Bidebieta. San Sebastián. Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

m.teresa.callenblecua@osakidetza.net

Isabel Mora Gandarillas

Pediatra. CS de Infiesto. Principado de Asturias. Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

Manuel Praena Crespo

Pediatra. CS La Candelaria. Sevilla. Coordinador del Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

EL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA Y LA RINITIS ALÉRGICA

Introducción

La rinitis alérgica (RA) se define como una inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE después de la exposición a un determinado alérgeno. Los síntomas característicos incluyen rino-rrea, prurito nasal, estornudos y congestión nasal, pudiendo acompañarse de síntomas oculares como prurito ocular; conjuntivitis y lagrimeo, síntomas óticos y faríngeos. Afecta al 25% de la población general y su prevalencia está aumentando en los países desarrollados. Según datos del estudio ISAAC¹ en nuestro país un 8,5% de los niños de 6-7 años y un 16,3% de los de 13-14 años refieren haber tenido síntomas de rinitis alérgica durante el último año. Estudios de seguimiento de cohortes de recién nacidos muestran un incremento de la prevalencia de RA en los niños del 5,4 al 14% desde los 4 a los 8 años de edad².

La RA tiene gran importancia por el impacto que produce sobre la calidad de vida, produciendo alteraciones del sueño, cefaleas y afectando al rendimiento escolar. Se considera que es frecuentemente infratratada e infradiagnosticada.

Los ácaros del polvo y los pólenes son los alérgenos más importantes desencadenantes de los síntomas de alergia. Dentro de los pólenes que son causantes de síntomas más estacionales, son las

gramíneas la causa más frecuente de polinosis. A pesar de que en nuestro país la estación predominante es la primavera, el calendario polínico abarca todo el año.

Existen importantes diferencias geográficas, tanto en prevalencia (10,1% en Barcelona frente a 22,2 y 23,3% en Asturias y Madrid, según datos del estudio ISAAC³ para niños de 6-7 años) como en relación al perfil de sensibilización alérgica predominante (estacional-polínico en el interior de nuestro país y perenne-acarino en regiones costeras).

Los últimos consensos de expertos⁴⁻⁶ han modificado la clasificación clásica de RA estacional y perenne, por otra que considera por un lado la duración ("intermitente" o "persistente") y por otro la gravedad de los síntomas junto al impacto sobre la calidad de vida ("leve" o "moderada-grave") (Tabla 1).

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades comórbidas: un alto porcentaje de pacientes con rinitis alérgica (40-50%) tienen asma, mientras que un 80-90% de asmáticos tienen rinitis alérgica. Se ha sugerido que un óptimo manejo de la rinitis alérgica puede prevenir o retrasar la aparición de asma y mejorar el coexistente.

Diagnóstico: anamnesis y pruebas alérgicas

La base fundamental del diagnóstico de la RA es una historia clínica detallada. La exposición a desencadenantes ambientales es un punto crucial de la historia. Se debe

incluir un exhaustivo interrogatorio del entorno del niño, no solo de las condiciones del hogar, sino también del colegio y posibles segundas residencias (abuelos, cuidadores...). Se debe preguntar siempre sobre mascotas, en especial gatos.

Sugieren posible causa alérgica los siguientes datos: estacionalidad, prurito nasal, ocular, faríngeo, persistencia de síntomas catarrales (rinorrea acuosa) en ausencia de fiebre (aunque con el tiempo puede sobreinfectarse), influencia de los cambios ambientales (viajes, obras, animales...), y antecedentes personales o familiares de atopía, asociación de asma y/o dermatitis atópica. Incluso la anamnesis puede orientar hacia el alérgeno probablemente responsable del cuadro (Tabla 2), permitiendo afinar los procedimientos diagnósticos subsiguientes. El conocimiento de la aerobiología local (calendario polínico) permite sospechar el tipo de polen posiblemente implicado.

El síntoma predominante es el prurito nasal, que incluso puede obligar al saludo alérgico o pulsión de rascado nasal. Otros síntomas y signos frecuentes son: rinorrea acuosa bilateral, obstrucción nasal, estornudos (en salvas), anosmia, fotofobia y lagrimeo (mucoide, sin legaña).

Se buscarán los signos de la tríada clásica atópica: asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica.

La rinosinusitis bacteriana es una complicación frecuente, la rinorrea purulenta que persiste más de 10 días, el goteo postnasal y la tos crónica en niños son los signos

Tabla 1. Clasificación de la rinitis alérgica según la duración y la gravedad de los síntomas

Según la duración de los síntomas	Intermitente	Síntomas <4 días/semana, o <4 semanas consecutivas
	Persistente	Síntomas >4 días/semana, y >4 semanas consecutivas
Según la gravedad de los síntomas	Leve	No interfiere en el sueño No interfiere en las actividades diarias, deportivas y de ocio No interfiere en las actividades escolares y laborales Síntomas presentes pero no molestos
	Moderada-grave (1 o >ítems)	Interfiere en el sueño Interfiere en las actividades diarias, deportivas y de ocio Interfiere en las actividades escolares y laborales Síntomas presentes y molestos

Tabla 2. Relación entre alérgenos más frecuentes causantes de rinoconjuntivitis e historia clínica

	Polen	Ácaros	Animales
Afectación ocular	Grave	Escasa	Grave
Temporalidad	Estacional	Perenne (mejoría verano)	Perenne (nula mejoría verano)
Exacerbación	<ul style="list-style-type: none"> • Espacios abiertos y campo • Días soleados y viento 	<ul style="list-style-type: none"> • Espacios cerrados y playa • Presencia durante limpieza del hogar 	<ul style="list-style-type: none"> • Entorno del animal
	Diurna	Nocturna o al despertar	Nocturna o al despertar
Características casa	Ventanas abiertas	Cerrada, Humedad	Animal de compañía
Nivel del mar (playa)	Mejora	Empeora	No influye

más característicos, pero individualmente ninguno de ellos tiene la sensibilidad y especificidad suficiente como para diferenciar la sinusitis bacteriana de la rinitis viral o alérgica⁷.

En definitiva, aunque el diagnóstico clínico de la rinitis alérgica sea muchas veces evidente, se aconseja realizar estudio alergológico para identificar de forma objetiva los desencadenantes sospechosos de los síntomas alérgicos, al menos en aquellos casos de rinitis persistente y/o moderada-grave, mediante pruebas cutáneas de Prick test o determinación de IgE específicas, estableciendo siempre la concordancia entre la historia clínica y las pruebas diagnósticas realizadas según se recoge en el Protocolo del Grupo de Vías Respiratorias: Identificación de alergia⁸.

Tratamiento de la rinitis alérgica^{4,6,9-12}

El tratamiento se basa en la identificación y eliminación de los alérgenos específicos, cuando es posible, y en el uso de medicamentos que disminuyan los síntomas; la inmunoterapia se utilizará en pacientes muy seleccionados y no respondedores a los tratamientos farmacológicos recomendados. Si el diagnóstico clínico es evidente, se debería iniciar tratamiento sintomático. Este incluirá tanto la educación en medidas de evitación como el uso de fármacos.

En primer lugar es prioritario, y no puede obviarse nunca, realizar un adecuado control ambiental. Aunque en la práctica diaria parece que algunas medidas como las

fundas antiácaros y lavar la ropa de cama a 55-60° pueden ser útiles, no hay evidencia suficiente para afirmar que estas medidas son eficaces en el tratamiento de la RA. La reducción de exposición a alérgenos de animales domésticos no es efectiva sin la eliminación de estos del hogar.

El espectro de fármacos que se puede emplear en la RA es amplio, y sus efectos sobre los distintos síntomas son muy distintos (Tablas 3 y 4).

A excepción de los corticoides sistémicos, los **corticoides nasales** (CN) son la medicación más efectiva para el tratamiento de la rinitis alérgica y control de su sintomatología.

Numerosos estudios han valorado su efecto sobre el crecimiento y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal sin encontrar efectos relevantes a las dosis recomendadas. En este sentido, la biodisponibilidad de los corticoides nasales de segunda generación (propionato de fluticasona, mometasona y furoato de fluticasona) es mínima por lo que tienen menor riesgo de efectos sistémicos, aspecto que puede ser valorado si además se usan otros tratamientos concomitantes de corticoides inhalados o tópicos en el niño¹¹. A nivel local, no se ha encontrado atrofia de la mucosa nasal en las biopsias realizadas al cabo de cinco años de tratamiento. Pueden causar epistaxis, sequedad y costras nasales, fundamentalmente relacionados con una mala técnica de administración. Se debe evitar siempre la aplicación en el tabique nasal y es aconsejable en caso de costras nasales aplicar un spray o solución salina previa a los CN. Algunos de los CN

Tabla 3. Efecto de los diversos fármacos en la rinitis alérgica

	Rinorrea	Estornudos	Picor	Obstrucción	Síntomas oculares
Glucocorticoide					
Nasal	+++	+++	++	+++	++
Antihistamínico					
Oral	++	++	+++	+	++
Nasal	++	++	++	+	0
Cromoglicato					
Nasal	+	+	+	+	+
Ocular	0	0	0	0	++
Antileucotrienos	++	++	++	+	+
Bromuro de ipratropio	++/+++	0	0	0	0
Descongestivo					
Nasal	0	0	0	++++	0
Oral	0	0	0	+	0

Efecto: 0 no efecto; + ligero; ++ moderado; +++ pronunciado; ++++ muy pronunciado.
Modificado de: Van Cauwenberge, et al⁹. Allergy. 2000;55:116-34.

Tabla 4. Fármacos para la rinitis

		Edad autorización	EFG
Corticoides nasales	Budesonida	6 años	SÍ
	Beclometasona	3 años	NO
	Triamcinolona ³	6 años	NO
	Fluticasona (propionato)	4 años	NO
	Fluticasona (furoato) ³	6 años	NO
	Mometasona ³	6 años	NO
Antihistamínicos Orales	Loratadina	2 años	SÍ
	Cetirizina	12 meses	SÍ
	Levocetirizina	6 años	SÍ
	Desloratadina	12 meses	SÍ
	Ebastina	2 años	SÍ
	Bilastina	12 años	NO
	Rupatadina	6 años	NO
Otros	Cromoglicato	6 años ¹	NO
	Bromuro ipratropio	6 años	NO
	Azelastina	12 años	NO
	Levocabastina	4 años	NO
	Montelukast	15 años ²	SÍ

EFG: especialidad farmacéutica genérica.

¹A pesar de que en ficha técnica se señala que "no está demostrada su inocuidad en niños menores de 6 años", en la mayoría de las guías se recomienda su uso en menores de 4 años para rinitis alérgica.

²Tiene autorización para "rinitis y asma" a los 15 años.

³Las fichas técnicas de mometasona, fluticasona (furoato) y triamcinolona no recomiendan su uso por debajo de 6 años. No obstante, están aprobados por la US FDA (Food and Drug Administration) para uso en niños \geq 2 años, por lo que se puede valorar su uso en caso de síntomas severos que no responden a otros tratamientos.

llevan en su composición alcohol que puede contribuir a sequedad e irritación nasal.

Los antihistamínicos orales (AH) son eficaces en algunos de los síntomas de la RA, pero menos que los corticoides (sobre todo para la congestión). Sus efectos adversos más frecuentes fueron la sedación y somnolencia, sobre todo para los de primera generación (difenhidramina, dexclorfeniramina, hidroxicina), que no deben ser utilizados en el tratamiento de la RA. Los AH recomendados son los de segunda generación que son mucho menos sedantes aunque existen importantes diferencias entre ellos (es algo más sedante la cetirizina que la ebastina y loratadina). No hay evidencia en la práctica de que los nuevos antihistamínicos (desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, rupatadina, bilastina) sean superiores a los ya disponibles de segunda generación. No hay ensayos que hagan comparaciones directas entre los antihistamínicos orales y nasales, pero ambos son menos eficaces y coste-eficientes que los CN. **Los AH nasales** (azelastina, levocabastina) tienen cierta eficacia para mejorar la congestión nasal y un comienzo de acción más rápido (menos de 15 minutos) pero solo se recomiendan en la RA estacional⁶.

Los descongestivos nasales tópicos disminuyen la obstrucción nasal pero no son recomendables por el efecto rebote a partir de los tres a cinco días. Por este motivo no están indicados como tratamiento continuo, pero pueden ser útiles durante tres a cinco días cuando hay un gran componente obstructivo, administrados unos minutos antes del CN. Deben ser evitados en niños preescolares.

Los descongestivos orales, solos o asociados a AH mejoran algunos de los síntomas de la rinitis y pudieran ser útiles en algunos pacientes seleccionados como tratamiento de rescate pero no están recomendados en menores de 12 años.

Hay fuerte evidencia sobre la eficacia del **cromoglicato disódico** para disminuir los síntomas de la rinitis alérgica, pero debe ser administrado de forma preventiva, antes de que los síntomas estén presentes (su efecto puede

tardar incluso dos a cuatro semanas) y con un intervalo entre dosis corto (cada 4-6 horas) lo que limita su uso. Son menos eficaces que los CN y los AH orales de segunda generación.

El bromuro de ipratropio nasal aunque no es un tratamiento de primera línea para la RA en niños puede ser de utilidad como tratamiento adyuvante para el control de la rinorrea excesiva no controlada con otros tratamientos.

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast y zafirlukast) son inferiores a los CN en la disminución de síntomas y en la valoración de la calidad de vida por cuestionario. Son superiores a placebo y similares a los AH (pero inferiores en síntomas oculares). En nuestro país, está aprobado el uso de montelukast en pacientes mayores de 15 años que presentan conjuntamente asma y rinitis alérgica. La guía ARIA⁶ recomienda el uso del montelukast en niños con RA estacional y en niños preescolares con RA persistente pero basa su recomendación en su seguridad y tolerabilidad añadiendo además su limitada eficacia y alto coste del tratamiento.

La administración de **suero salino o sprays salinos nasales** pueden ser usados de forma única para síntomas leves de RA o de forma combinada antes de aplicar otros tratamientos tópicos con el objetivo de dejar la mucosa nasal limpia de secreciones. Son especialmente útiles en caso de costras nasales.

Seguimiento: educación y derivación. Inmunoterapia

Por tratarse de una patología recidivante, directamente relacionada con la exposición al alérgeno, es fundamental la educación al paciente no solo para realizar un óptimo control ambiental mediante medidas de evitación, sino también en el uso de su medicación. El paciente debe aprender a identificar la sintomatología, conocer su propio calendario polínico, e instaurar un tratamiento precoz. El mejor tratamiento es el preventivo, y por eso debe aprender a anticiparse en una a dos semanas al

inicio de sintomatología. Con este motivo es útil el dar esta información por escrito, concertando una consulta preparatoria previa a la estación sintomática (por ejemplo de uno a dos meses antes). Se le debe instruir para poder hacer un seguimiento de los recuentos polínicos (Red Palinológica, Red Española de Aerobiología, etc.) de su localidad (mediante Internet, teletexto y medios de comunicación). Se debe hacer especial hincapié en desaconsejar la compra de mascotas de pelo, sobre todo gatos. Una vez que se les coge afecto, es más difícil desprenderse de ellas.

Las medidas de evitación tienen sus particularidades según el alérgeno implicado. Para los ácaros del polvo pueden ser útiles medidas ambientales como la disminución de la humedad en las habitaciones, uso de fundas antiácaros y lavar la ropa de cama a 55-60°. Para los pólenes, se deben disminuir las actividades al aire libre durante los días de máximo recuento polínico, manteniendo las ventanas cerradas del hogar y automóviles, siendo recomendable el uso de aire acondicionado y filtros antipartículas.

Se debe derivar a la consulta del especialista hospitalario cuando se sospeche organicidad o comorbilidad (poliposis nasal, desviación tabique nasal, hipertrofia adenoidea, etc.) o haya una pobre respuesta al tratamiento empírico. En la práctica, la mayoría de las veces se derivará si la inmunoterapia es necesaria.

La **inmunoterapia (IT)**¹³⁻¹⁵ estará indicada para aquellos pacientes con rinitis alérgica moderada-grave en los que un adecuado tratamiento farmacológico asociado a estrictas medidas de evitación no ha sido suficiente para el control de la sintomatología y que además interfiere de forma persistente en su calidad de vida. Excepto en el caso de alergia a veneno de himenópteros, la edad por debajo de los cinco años es una contraindicación relativa para la administración de IT. La IT subcutánea (ITSC), comparada con placebo, mejora los síntomas y disminuye la necesidad de medicación para la rinitis. Los inconvenientes de la ITSC son la forma de administración, el tiempo prolongado de tratamiento (habitualmente de tres a cinco años) y el riesgo de reacciones alérgicas

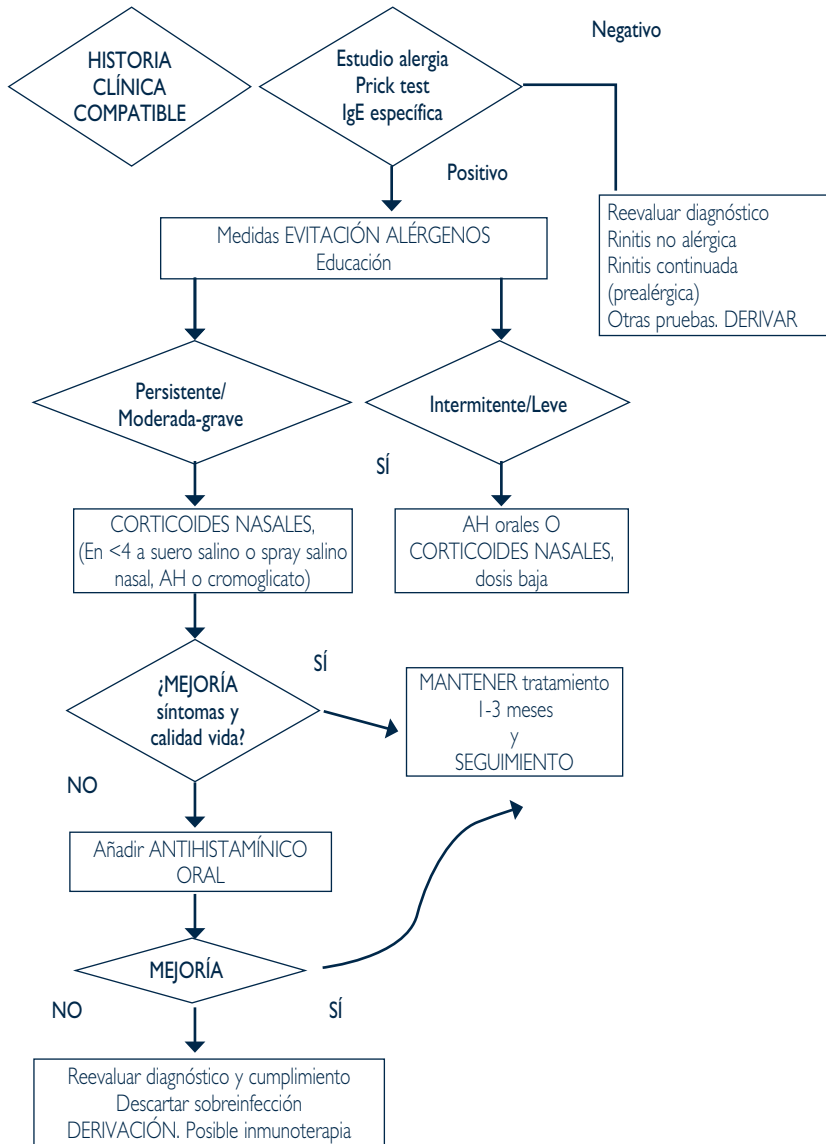
sistémicas. Se precisa adrenalina en el 3,4% de los pacientes tratados. El riesgo de anafilaxia fatal es de 1 por 2,5 millones de inyecciones. Aunque en la práctica habitual es difícil seleccionar los niños con rinitis alérgica moderada-grave candidatos a administrar ITSC es posible que aquellos niños con necesidad diaria y crónica de tratamiento farmacológico y una fuerte historia familiar de asma, especialmente cuando los padres han comprendido los riesgos y beneficios de la ITSC y están motivados además para prevenir el desarrollo de asma, pueden ser los candidatos más idóneos para recibir ITSC.

Otra alternativa más reciente a la ITSC es la IT oral (ITO)¹⁶⁻¹⁸, fundamentalmente sublingual con extractos alérgicos acuosos en ampollas o en tabletas. Son de más fácil administración evitando las inyecciones subcutáneas en los niños, tienen un menor riesgo de anafilaxia (no descrita en niños) y producen cambios inmunológicos similares a la ITSC. Aunque la ITO ha demostrado una eficacia moderada en la reducción de síntomas alérgicos y uso de medicación, los resultados de los estudios y revisiones sistemáticas son controvertidos y no concluyentes dada la heterogeneidad de los mismos, la falta de uniformidad en describir la mejoría clínica, la variedad de las dosis, duración del tratamiento y alérgenos utilizados entre otras limitaciones. Así mismo, faltan ensayos bien diseñados que evalúen las diferencias entre ambas vías de administración de la IT en el tratamiento de la rinitis alérgica y aunque la evidencia es baja, los pocos estudios existentes en niños refieren una eficacia menor de la ITO comparada con la ITSC. La guía ARIA⁶ solo recomienda la IT sublingual en caso de RA estacional por pólenes mientras que la IT sublingual frente a ácaros la limita al contexto de ensayos clínicos.

Manejo en Atención Primaria: flujograma y conclusiones

En base a las pruebas y las conclusiones obtenidas proponemos un esquema de diagnóstico y tratamiento (Fig. 1) basado en la evidencia, eficacia, seguridad y uso racional de los distintos medicamentos. Las principales conclusiones son:

Figura 1. Manejo de la rinitis alérgica en Atención Primaria



1. El diagnóstico se realiza en base a los síntomas y los factores de riesgo. Al menos en aquellos casos de rinitis persistente y/o moderada-grave, se aconseja confirmar la sospecha mediante estudio alergológico con pruebas cutáneas de prick test o determinación de IgE específicas.
2. Siempre se instruirá al paciente en medidas básicas de control ambiental para minimizar la exposición al alérgeno. El tratamiento farmacológico o inmunoterápico no excluye su cumplimiento.
3. Los corticoides nasales (CN) son la primera línea de tratamiento para la RA, siendo su uso necesario

e ineludible en la rinitis moderada-grave. Por tanto, otros fármacos deberían ser considerados como alternativas.

4. Los CN deben administrarse de forma pautada "en ciclos" de al menos 2-4 semanas, son menos eficaces si se usan de forma intermitente "a demanda". Después de este ciclo se reevaluará, disminuyendo si es posible la dosis para utilizar siempre la dosis mínima eficaz. Los efectos pueden ser aditivos cuando se usan otros corticoides.
5. Aunque no se ha observado alteración del crecimiento a las dosis recomendadas este debe de ser monitorizado.
6. El tratamiento puede fracasar si, en presencia de mucosidad, no se limpia bien la nariz previamente a la administración del CN, o si la técnica no es correcta (Tabla 5, Fig. 2). Los descongestivos nasales tópicos pueden ser útiles cuando hay un gran componente obstructivo (administrados minutos antes del CN), pero solo se administrarán un máximo de tres a cinco días para evitar su efecto rebote.
7. Cuando no hay una respuesta adecuada al tratamiento inicial está indicado asociar un antihistamínico (AH). Una vez alcanzado el control se volverá a un solo fármaco.

Tabla 5. Recomendaciones para la administración de *sprays* nasales de suspensión acuosa (no aerosoles)

1. Antes de la administración, se debe sonar la nariz y agitar el spray suavemente.
2. Inclinar la cabeza ligeramente hacia delante
3. Sujetar el spray en posición vertical y colocar el aplicador en uno de los orificios nasales
4. Orientar el aplicador hacia el exterior de la nariz, lejos del tabique nasal. Esto favorece que el medicamento llegue a la parte adecuada de la nariz
5. Mientras se coge aire por la nariz, apretar firmemente una única vez el botón dosificador
6. Sacar el aplicador y echar el aire por la boca
7. Evitar sonarse en los 15 minutos siguientes después de su uso

Si se utiliza un sistema de aerosol el paciente debe inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás, aguantar la respiración unos segundos y echar el aire por la boca.

Figura 2. Postura correcta para la administración de fármacos en forma de *sprays* nasales de suspensión acuosa (no aerosoles)



Reproducido de: Scadding GK, et al¹². BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2008.

8. Ante sospecha de fracaso terapéutico por sinusitis bacteriana asociada, comenzaremos tratamiento antibiótico empírico sin realizar radiología confirmatoria previa.
9. Según criterios de uso racional del medicamento, el CN de elección es la budesonida; los de menor biodisponibilidad sistémica son la fluticasona y mometasona. Mientras que los AH son cetirizina y loratadina. Pero se deberá individualizar la elección de acuerdo a las condiciones de cada caso (con especial atención a la edad de autorización en ficha técnica).
10. Otras medicaciones como cromoglicato, anticolinérgicos y antihistamínicos nasales y, en especial, antileucotrienos son mucho menos coste-eficientes, pero pueden ser coadyuvantes o alternativas en algunos casos.
11. La derivación a Atención Especializada se realizará en aquellos casos no controlados con el tratamiento habitual, cuando exista organicidad o comorbilidad asociada (poliposis nasal, etc.), o cuando se considere que la inmunoterapia SC este indicada.

Quedan pendientes nuevos ensayos clínicos con resultados positivos que permitan establecer la recomendación de la IT sublingual.

12. Se debe investigar siempre la presencia de asma ante un niño o adolescente con diagnóstico de rinitis alérgica y viceversa, estableciendo un programa de tratamiento conjunto.

PRUEBAS DE ALERGIA EN NIÑOS: ¿POR QUÉ, A QUIÉN, CUÁNDO Y CÓMO?

¿Por qué son necesarias las pruebas de alergia?

Las enfermedades alérgicas son uno de los principales problemas sanitarios en el momento actual con una prevalencia acumulada según estudios poblacionales¹ de un 25-30% de los niños y adolescentes, correspondiendo a la dermatitis atópica el 15-20%, al asma el 7-10% y a la rinitis y conjuntivitis alérgicas el 15-20%. Estas prevalencias, a pesar de que son muy variables según el área geográfica², han aumentado considerablemente en los últimos 20-30 años, por lo que la necesidad de realizar estudios alergológicos se ha incrementado paralelamente. En este documento se revisan aspectos relacionados con el diagnóstico de la alergia en Pediatría de Atención Primaria (PAP), fundamentalmente en relación con la atención al niño y adolescente con asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

Dentro de este amplio grupo de enfermedades, nos referiremos exclusivamente a las relacionadas con la atopia, que es una condición, genéticamente determinada, por la que se desarrollan reacciones de hipersensibilidad tipo I, mediadas por IgE, ante sustancias inhaladas o ingeridas que son inocuas para el resto de la población y que se manifiestan con una expresividad clínica muy variable, que va desde una sensibilización asintomática hasta síntomas cutáneos como la dermatitis atópica, síntomas gastrointestinales y alergia a alimentos (principalmente leche y huevo), síntomas respiratorios como el asma bronquial, rinitis y/o rinoconjuntivitis alérgicas, o en último extremo reacciones alérgicas mortales.

En el conjunto de España^{3,4}, los alérgenos inhalantes más prevalentes responsables de la sensibilización y causantes de síntomas respiratorios son los ácaros, pólenes (gramíneas, olivo), epitelios de gato y perro y algunos hongos (alternaria). Debe conocerse el perfil de sensibilizaciones alérgicas a nivel local y regional así como sus prevalencias puesto que existen marcadas diferencias en nuestro país.

En cuanto a los alérgenos alimentarios implicados en la dermatitis atópica destacan el huevo, leche, cacahuete, frutos secos, trigo, pescado y soja. Aunque la dermatitis atópica es un problema común en los niños y en particular en los lactantes y preescolares, alrededor de un 30% de los niños con dermatitis atópica persistente moderada o severa puede tener un alérgeno alimentario causante del agravamiento y la severidad de la enfermedad^{5,6}.

De los múltiples estudios epidemiológicos^{7,8} realizados en las últimas décadas se han obtenido algunas conclusiones de interés para la práctica clínica:

- Las enfermedades alérgicas están relacionadas entre sí y tienden a confluir en los mismos individuos.
- Tienen agrupación familiar.
- La presencia de alergia mediada por IgE es el principal factor de riesgo para el desarrollo y persistencia del asma.
- La presencia de alergia alimentaria y/o eccema atópico en los primeros meses de vida predispone al desarrollo posterior de alergia a inhalantes, rinitis y asma.

En el proceso de evaluación inicial del niño con asma o rinitis alérgica se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración física completa y disponer de las pruebas objetivas que permitan confirmar el diagnóstico de alergia en Atención Primaria (AP), ya que la detección de sensibilización mediada por IgE tiene demostradas implicaciones en el pronóstico y el tratamiento y la identificación de los alérgenos desencadenantes permite

adoptar de manera individualizada las medidas de evitación adecuadas.

Así mismo, la utilización de las pruebas alérgicas en AP en los niños con síntomas respiratorios o cutáneos es una estrategia costo-efectiva que permite conseguir una reducción de los costes sanitarios, fundamentalmente por el menor uso de medicación como antihistamínicos, broncodilatadores y particularmente corticoides así como un incremento considerable del porcentaje de pacientes mejor diagnosticados y tratados⁹.

¿A quién y cuándo se deben realizar las pruebas de alergia en los niños?

Recientemente, tanto la Sección de Alergia e Inmunología de la Academia Americana de Pediatría¹⁰ como la Sección de Pediatría de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica⁵ han establecido las recomendaciones para la realización de las pruebas de alergia en el paciente pediátrico con sospecha de enfermedad alérgica. Así mismo, las principales guías de referencia sobre asma¹¹⁻¹⁷, los programas de atención pediátrica al paciente con asma^{18,19} y la guía ARIA de rinitis alérgica y su impacto sobre el asma²⁰ incluyen el estudio alérgico entre los que se deben realizar durante el proceso diagnóstico.

De acuerdo con estas recomendaciones y teniendo en cuenta la prevalencia del problema y el modelo de atención pediátrica, el pediatra de AP estudiará desde el punto de vista alergológico a todos aquellos niños, **independientemente de su edad** en los que existan:

- Datos clínicos sospechosos de alergia, con síntomas respiratorios graves, persistentes o recurrentes o que precisen tratamiento preventivo continuo, asociados con frecuencia a antecedentes personales y/o familiares de atopía.
- Síntomas respiratorios de larga duración, durante el juego o el sueño, y a los que presenten neumonías frecuentes de causa no aclarada^{5,17}.

- Lesiones de dermatitis atópica moderada o severa persistentes que requieren tratamiento frecuente con corticoides o inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus o tacrolimus) con el objetivo de identificar aquellos alérgenos alimentarios asociados y de acuerdo a la sospecha clínica, fundamentalmente en lactantes y preescolares menores de 3 años⁵.

En todos los casos se profundizará en la anamnesis, orientándola hacia los posibles desencadenantes compatibles o probables para cada paciente concreto, se analizará la estacionalidad, el hábitat del niño y las circunstancias en las que se desencadenan los síntomas. Es imprescindible conocer los alérgenos prevalentes localmente en cada área geográfica y, en el caso de los pólenes, los periodos de polinización y niveles de los mismos²¹. Una vez sospechado un determinado desencadenante mediante una anamnesis y exploración clínica bien orientadas, se confirmará mediante pruebas complementarias la etiología alérgica y, a ser posible, el o los factores desencadenantes implicados en cada paciente concreto.

No obstante, el diagnóstico de alergia solo se confirma si existe correlación entre sensibilización y manifestaciones clínicas.

Si la gravedad del cuadro o la complejidad del diagnóstico lo aconsejan, se derivará al paciente al servicio de referencia correspondiente. También se derivarán todos aquellos pacientes en los que esté indicado tratamiento con inmunoterapia. En los casos de alergia alimentaria asociada a dermatitis atópica moderada o grave puede ser necesario pruebas de provocación hospitalaria para evaluar la relevancia clínica del alimento testado antes de realizar una dieta de exclusión.

El desarrollo en los últimos años del diagnóstico molecular con alérgenos recombinantes altamente purificados evita algunas de las limitaciones existentes con los extractos alérgicos naturales utilizados. Una de sus utilidades clínicas más interesantes es su capacidad para diferenciar si se trata de una sensibilización primaria o especie específica o si se debe a una reactividad cruzada

con proteínas que presentan estructuras proteicas similares a otros alérgenos dando lugar a resultados falsos positivos. Estos nuevos métodos diagnósticos junto a otros como los test de activación de basófilos están disponibles en unidades hospitalarias especializadas y puede ser útiles en el diagnóstico de pacientes con sintomatología alérgica compleja o grave, en la prescripción de una inmunoterapia más específica, en el diagnóstico y seguimiento de alergia alimentaria o alergia a medicamentos así como en la monitorización de tratamientos anti-IgE, aspectos que se deben conocer en PAP para su derivación pertinente cuando sea necesario^{5,22}.

¿Cómo realizamos las pruebas de alergia en los niños con sospecha de atopia?

Pruebas cutáneas (Prick test)

Características

La prueba de punción cutánea o prick test (PT) es un método de diagnóstico *in vivo*, que detecta IgE específica ligada a los receptores celulares de la superficie de los mastocitos, tras provocar una reacción antígeno-anticuerpo con la punción sobre la piel de una selección de alérgenos.

Por su elevada sensibilidad y especificidad, sencillez de realización, amplio perfil de seguridad, inmediatez en los resultados y bajo coste es considerada la prueba de elección en el diagnóstico de la atopia.

No existen contraindicaciones absolutas para su realización, pero debe desaconsejarse en caso de reacción grave previa a un prick, situación clínica inestable (por la posibilidad de presentar una reacción grave) y en caso de urticaria activa o dermatografismo grave por el riesgo de obtener un resultado falso positivo. La administración de medicamentos, especialmente antihistamínicos y corticoides tópicos interfiere con los resultados, por lo que estos deben suspenderse entre 4 y 15 días antes de realizar el PT. Si no es posible, se deben realizar pruebas *in vitro*.

No hay descritas en la literatura reacciones mortales originadas por esta prueba y las reacciones sistémicas son muy infrecuentes. Estudios retrospectivos con series amplias²³, sitúan la probabilidad de reacción tras PT con neuroalérgenos entre un 0,01-0,02%, ninguna de ellas severa. En una serie pediátrica²⁴ todas las reacciones aparecieron tras la realización de PT con alimentos frescos, en lactantes menores de 6 meses con antecedentes personales de eczema atópico y antecedentes familiares de alergia. Todos los casos descritos se resolvieron en menos de una hora con medidas de reanimación.

Indicaciones

- El estudio de los pacientes con asma de cualquier intensidad o cuando existe discordancia entre la clínica y el resultado de una cuantificación inicial de IgE específica. Puede realizarse a cualquier edad.
- El estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica perenne y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes al tratamiento, o asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria^{5,10}.
- Identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y severa en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años^{5,10}.

Es una herramienta que debe estar a disposición del primer nivel asistencial, tras formación previa del profesional sanitario en la ejecución de la prueba y la interpretación de los resultados²⁵⁻²⁷.

Resumen de la técnica

1. Preparación previa: informar a la familia y al niño, realizar en consulta programada, preparar todo el material necesario, disponer de equipo de reanimación.
2. Realizar la técnica:

- Limpiar la piel de cara anterior del antebrazo con alcohol y dejar secar por evaporación.
- Identificar la zona de piel donde se colocará cada alérgeno.
- Depositar las gotas con los extractos de manera ordenada y separada por unos 3 cm, empezando por el control negativo y terminando con el control positivo (histamina).
- Puncionar la piel atravesando cada gota con una lanceta estandarizada para PT, de manera perpendicular a la piel, sin inducir sangrado.
- Retirar 1-3 minutos después los restos del extracto por absorción, sin fricción.
- Leer el resultado a los 15-20 minutos, midiendo con una regla milimetrada el habón y expresando el resultado del diámetro mayor y su perpendicular, en mm.
- Registrar el resultado.

La presencia de un habón de tamaño superior a 3 mm indica sensibilización a dicho alérgeno, pero hay que correlacionar el resultado con la historia clínica para interpretar correctamente su relación con la sintomatología.

Según las recomendaciones de un estudio multicéntrico europeo²⁸ y la Guía Española para el Manejo del Asma¹⁴, la batería habitual debe contener de 13 a 18 alérgenos e incluir ácaros, pólenes y/o mezclas de pólenes de gramíneas, árboles y malezas, variables en función de la localización geográfica, epitelios de perro y gato, cucarachas y hongos. La selección de alérgenos dependerá en cada caso de los datos aportados por la historia clínica y el mapa alérgico de la zona.

Con respecto a la dermatitis atópica moderada o severa en los menores de 3 años el PT debería incluir al menos huevo y leche así como otros alérgenos alimentarios sospechados por la historia clínica con el objetivo de

identificar algún alimento que pudiera agravarla. En los mayores de esta edad afectos de dermatitis atópica, dado que la prevalencia de alergia alimentaria disminuye debido a la favorable historia natural, es recomendable estudiar la sensibilidad alérgica a inhalantes, fundamentalmente los ácaros del polvo ya que son potenciales agravantes de esta enfermedad alérgica cutánea⁵.

Inmunoglobulina E específica

Características

La determinación cuantitativa del nivel de Inmunoglobulina E específica (IgE específica) frente a distintos alérgenos se considera el patrón oro o método de referencia en el diagnóstico de la alergia, por su elevada sensibilidad y especificidad y porque permite cuantificar la respuesta y conocer el grado de sensibilización según el nivel de anticuerpos. El resultado está estandarizado y sometido a controles de calidad.

La técnica habitualmente utilizada es el sistema CAP[®], basado en un fluoroenzimoinmunoensayo (FEIA), que es más sensible que el RAST y es capaz de detectar niveles muy bajos de IgE específica sérica. Los resultados se pueden expresar en clases (de 0 a 6) o en Ku/l, dependiendo del nivel de anticuerpos detectados aunque en la actualidad se tiende a indicar solo el nivel de anticuerpos encontrados en Ku/l. El resultado es positivo si detectan valores superiores a 0,35 Ku/l de IgE específica. Por encima de 3,5 Ku/l se consideran niveles altos de sensibilización.

En pacientes con una historia clínica compatible, la presencia de IgE específica es suficiente para llegar al diagnóstico de enfermedad alérgica, en cualquiera de sus variantes clínicas.

Otras ventajas de esta determinación sérica son la ausencia de riesgo para el paciente, que no se ve interferida por fármacos y que solo requiere una pequeña muestra de suero. El inconveniente principal es su coste elevado, la necesidad de realizar una extracción y el retraso en los resultados.

Indicaciones

- Es útil en el diagnóstico de la alergia a cualquier edad. En el asma del lactante y preescolar y en general en el niño menor de 5 años con clínica compatible, se deben solicitar alérgenos alimentarios (leche, huevo) e inhalantes: la presencia y cuantificación de IgE específicas tiene valor pronóstico para el asma persistente y en los lactantes y niños pequeños en los que se sospecha una marcha atópica.
- En niños mayores de esta edad, es de elección cuando no pueden realizarse el PT ni otras técnicas *in vitro* de diagnóstico rápido (*ImmunoCap® Rapid*), por contraindicación o falta de disponibilidad. Finalmente, se practicará siempre que exista discordancia entre la clínica y el resultado de otras pruebas^{24,27}.
- Al igual que el PT está indicada en el estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica perenne y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes al tratamiento, o asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria^{5,10}.
- Puede utilizarse como segundo paso tras una prueba de cribado positiva, o inicialmente cuando esta no está disponible.
- También es útil en la identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y severa en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años^{5,10}.

Phadiatop® y Phadiatop Infant®

Características

Es una técnica *in vitro*, cualitativa, de cribado inicial, que confirma o excluye la presencia de sensibilización mediada por IgE ante determinados alérgenos, en una muestra de sangre venosa. En una segunda fase, si la prueba ha sido positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos que contiene Phadiatop®, en la misma muestra de sangre inicial. Si el resultado es negativo, no son necesarias más determinaciones, ya que la

probabilidad de alergia es muy baja²⁷. Con esta estrategia mejora el coste-beneficio de la determinación de IgE específicas y permite obtener información objetiva sobre la presencia de sensibilización en niños con sospecha clínica de enfermedad alérgica.

Phadiatop® contiene una mezcla de neumoaérgenos prevalentes (ácaros, pólenes, epitelios de perro y gato, hongos) responsables de más del 90% de sensibilizaciones en niños mayores de 5 años. Phadiatop® infant contiene además de neumoaérgenos, una selección de alérgenos alimentarios (leche, huevo, cacahuete, soja y gamba) que suponen, en conjunto, más del 98% de los antígenos responsables de la sensibilización alérgica en niños menores de 4 años.

El estudio multicéntrico APIA⁴, realizado por el GVR, ha demostrado la utilidad de este método como prueba de cribado en niños con dermatitis atópica, sibilancias recurrentes y asma, superando a la IgE total (que debe ser evitada como prueba de cribado inicial) para detectar correctamente a los pacientes sensibilizados.

Indicaciones

Las mismas que la determinación de IgE específica.

ImmunoCap® Rapid

Características

Es una técnica de diagnóstico *in vitro*, comercializada en España en 2005, que permite la detección rápida de sensibilización IgE mediada frente a determinados alérgenos, a partir de una muestra de sangre capilar obtenida por punción del pulpejo del dedo.

Para niños, está disponible el perfil sibilancias/rinitis que incluye 10 alérgenos: 8 neumoaérgenos (gato, perro, abedul, olivo, artemisia, parietaria, hierba timotea, ácaro) y 2 alérgenos alimentarios (huevo y leche).

Es una técnica cualitativa, puesto que informa de un resultado positivo o negativo de forma individualizada

frente a cada alérgeno del panel, y también semicuantitativa, ya que varía la intensidad de la coloración de las bandas de cada alérgeno del panel según la cantidad de IgE específica presente frente a cada alérgeno estudiado.

Las ventajas principales de esta técnica son la sencillez de realización que facilita su uso en los niños más pequeños, su fácil interpretación y la rapidez en la obtención de resultados, ya que en 20 minutos se conoce la respuesta, en la propia consulta.

Entre las limitaciones que puede tener esta técnica estaría la falta de un perfil de alérgenos más orientado a cada zona geográfica y la menor sensibilidad cuando el nivel de anticuerpos detectados es inferior a 1 Ku/l, sin embargo es una técnica muy aconsejable para su implementación en AP.

Indicaciones

Aunque se precisan series más amplias para determinar claramente su papel en el diagnóstico de la alergia, los estudios publicados hasta ahora hacen que sea una técnica especialmente interesante para el diagnóstico de la alergia en AP^{29,30}.

Está indicada en el estudio inicial de los pacientes con asma, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica moderada o severa. Como incluye alérgenos de huevo y leche, resulta de interés en niños menores de 4 años, en los que la sensibilización a alimentos actúa como marcador pronóstico de un posible fenómeno de marcha atópica y en casos de sospecha clínica de alergia alimentaria (huevo o leche) asociada a dermatitis atópica grave. Ante un resultado negativo, no concordante con la clínica, es necesario realizar otras pruebas.

Resumen de la técnica del ImmunoCap® Rapid

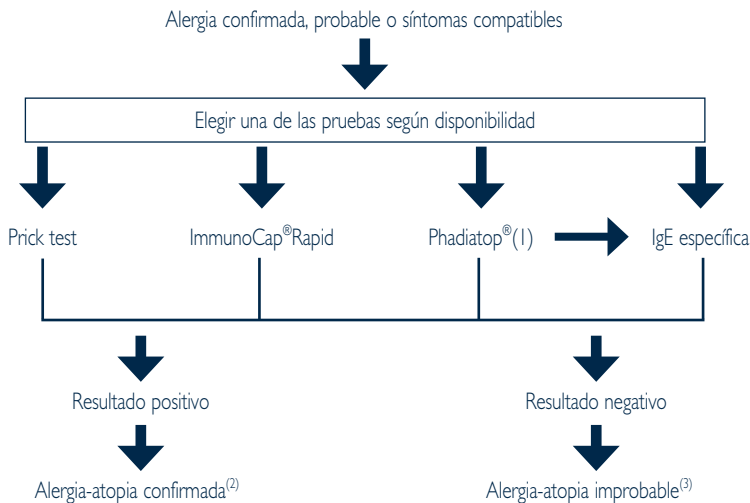
1. Preparación previa: informar a la familia y al niño, realizar en consulta programada, preparar todo el material necesario.
2. Realizar la técnica:
 - Abrir un dispositivo.
 - Calentar el dedo y obtener por punción del pulpejo 110 µl de sangre capilar.
 - Depositar la sangre en el pocillo del dispositivo destinado al efecto. A los cinco minutos, añadir solución de desarrollo en el pocillo inferior.
 - Leer el resultado en el dispositivo quince minutos después: se considera el resultado positivo ante cualquier línea coloreada frente a cada uno de los 10 alérgenos, variando de rosa pálido a rojo intenso y es negativo ante la ausencia de color.
 - Registrar el resultado.

En la Fig. 3 se resumen las técnicas indicadas para el estudio de la alergia en AP.

Puntos clave

- La prevalencia de enfermedades alérgicas en la niñez es elevada en nuestro entorno geográfico.
- Ante una historia clínica compatible con alergia, el pediatra de AP realizará los estudios pertinentes para demostrar sensibilización mediada por IgE a cualquier edad.
- En los niños menores de 4 años debe descartarse siempre sensibilización a alimentos y neumoalérgenos. En los mayores de esa edad se investigarán principalmente, neumoalérgenos.
- La cuantificación de IgE específica, el prick test o ImmunoCap® Rapid son técnicas necesarias para confirmar una alergia clínicamente sospechada, y deben estar disponibles para su uso en AP.
- Phadiatop Infant® es una prueba de cribado inicial que permite el estudio de alergia alimentaria y/o neumoalérgenos prevalentes en niños menores de 4 años con sibilancias y/o dermatitis atópica.

Figura 3. Algoritmo-resumen para el estudio alérgico en Atención Primaria



(1) Elegir Phadiatop® Infant en menores de 4 años. Si la prueba es positiva se individualizan y cuantifican las IgE específicas.

(2) Correlacionar el resultado con la clínica.

(3) Si discordancia con la clínica realizar otra prueba de alergia no solicitada inicialmente, descartar otros diagnósticos alternativos y si el problema persiste repetir el estudio pasado un año.

TRATAMIENTO DEL ASMA LEVE PERSISTENTE CON GLUCOCORTICOIDES INHALADOS EN ESCOLARES. TRATAMIENTO INTERMITENTE VERSUS CONTINUO

Importantes estudios de larga duración y tamaño de muestra, llevados a cabo en esta década, han demostrado que el tratamiento del asma leve persistente con glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis baja disminuye el riesgo de exacerbaciones graves y mejora el control del asma, aumenta el número de días sin síntomas y disminuye la necesidad de medicación. Suspender el tratamiento con GCI aumenta el riesgo de tener una exacerbación en los meses siguientes contribuyendo a la pérdida de función pulmonar. Los efectos secundarios de los GCI a dosis bajas son mínimos, el crecimiento disminuye 1 cm durante los dos primeros años de tratamiento, no quedando claro si se afecta la talla final.

En los últimos años se ha abierto el debate, editoriales en revistas de reconocido prestigio abogan por el tratamiento intermitente con GCI en periodos cortos de

tiempo cuando hay síntomas en lugar del tratamiento prolongado a dosis bajas. Los dos estudios publicados sobre el tratamiento intermitente en escolares y adolescentes obtienen resultados contradictorios respecto al control de síntomas y crisis; y no se conocen las consecuencias a largo plazo sobre la función pulmonar y evolución del asma.

Introducción

El espectro clínico del asma es muy variable y se han observado patrones celulares diferentes, pero la inflamación en las vías aéreas es un hecho constante y persiste incluso cuando los síntomas son episódicos¹.

Dada esta naturaleza inflamatoria de la enfermedad se considera que la piedra angular en el tratamiento farmacológico del asma es el uso de glucocorticoides inhalados (GCI), quedando recogido en las guías de tratamiento del asma como tratamiento de elección¹⁻³.

La cuestión a debatir es si en un niño/adolescente con asma leve que ha respondido bien al tratamiento con

las dosis adecuadas de GCI para este nivel de gravedad, es obligado mantener un largo periodo de tiempo la administración de los GCI, o se puede realizar un tratamiento intermitente en periodos de reagudización de los síntomas.

Razones para tratar el asma leve con GCI continuos (Tabla 6)

En el asma leve hay inflamación

Numerosos estudios realizados sobre todo en asmáticos adultos y algunos en biopsias de niños, han demostrado que la inflamación está presente ya en los inicios de la enfermedad, en el asma leve intermitente, en fases de remisión y desde luego en el asma persistente⁴.

Mejora el control clínico

La eficacia clínica del tratamiento del asma leve con GCI ha quedado demostrada por la publicación de varios ensayos clínicos aleatorizados con grupo control (ECA) de larga duración y amplia muestra realizados en asma leve persistente (ALP).

El "Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy In Early Asthma Study" (START)⁵, valoró el efecto del tratamiento precoz con budesonida (400 µg/día en >11 años y 200 µg/día en menores) en un grupo de 7241 adultos y niños (a partir de 6 años) con asma leve persistente de diagnóstico reciente, menos de dos años, y que no habían tomado previamente corticoides inhalados de forma regular. El tratamiento precoz con budesonida en comparación con el grupo control tratado con placebo redujo la frecuencia de exacerbaciones graves (*hazard ratio*

[HR] = 0,56, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,45-0,71), mejoró el control de los síntomas y disminuyó el uso de corticoides sistémicos. Esta intervención fue además costo-efectiva en el grupo más joven con menos necesidad de otras medicaciones y menos ausencias escolares.

Al cabo de 5 años (tres de participación en el ECA doble ciego y dos de estudio abierto en el que todos recibieron budesonida una vez al día) el grupo budesonida mantuvo un riesgo inferior de tener exacerbaciones graves, *odds ratio* (OR) 0,62; respecto al grupo de referencia y usaron menos medicación adicional para el asma⁶.

Otro estudio⁷ dentro de "The Childhood Asthma Management Program Research Group" CAMP siguió a 1041 niños de EE. UU. y Canadá de 5 a 12 años con asma leve y moderada, de varios años de evolución, durante 4 a 6 años. Los niños recibieron budesonida 200 µg, 8 mg de nedocromil, o placebo dos veces al día. Los del grupo budesonida tuvieron una menor respuesta bronquial a la metacolina, menos hospitalizaciones, menos visitas a urgencias y mayor reducción en el uso de broncodilatadores.

Disminuye la pérdida de función pulmonar

En el estudio START⁵, el tratamiento con GCI produjo una disminución en el descenso del FEV1% posbroncodilatador (expresado como porcentaje respecto al valor de referencia) de 0,47% (DE 0,46), esta diferencia fue mayor al final del primer año, se mantuvo durante los tres años del ensayo aunque en menor medida que en los adultos. Al cabo de 5 años, en los grupos que reci-

Tabla 6. Tratamiento con GCI en el asma leve persistente

	Número de exacerbaciones	Control de los síntomas	Función pulmonar	Efectos secundarios
Efecto de los GCI continuos en asma leve persistente	Disminuyen*	Aumenta*	Mejora a corto plazo* Dudas a largo plazo	Disminución de la talla 1 cm en el primer año* Incertidumbre en la talla final

*Fuerte evidencia derivada de ensayos clínicos de alta calidad.

bieron budesonida una vez al día, se produjo un cierto deterioro del FEV1% posbroncodilatación, 2,22% (DE 0,15%) independientemente de en qué grupo hubiera sido aleatorizado en la primera parte del estudio⁶.

El estudio CAMP⁷, pretendía conocer hasta que punto se producía una pérdida progresiva de función pulmonar (FP) y si esta podía ser evitada con el tratamiento. La variable principal era el porcentaje de cambio del FEV1% posbroncodilatación, parámetro propuesto como indicador de crecimiento pulmonar: No encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, no se produjo mejoría a largo plazo, pero sin embargo los niños del grupo budesonida tenían una pérdida menor del índice FEV1/FVC prebroncodilatador que los otros grupos. En un análisis estratificado de este estudio, el grupo de pacientes que continuaron con una pérdida de FP, mostraron en el análisis multivariante que el factor predictivo único era ser varón y con asma de comienzo precoz. La diferencia respecto al estudio anterior se atribuyó a que era un asma de más años de evolución, en los que ya se había producido una pérdida importante de FP.

Otro de los objetivos del START fue determinar si las exacerbaciones graves de asma (hospitalización o asistencia en urgencias) se asocian a una pérdida progresiva de la FP y el efecto del tratamiento con budesonida. Las exacerbaciones graves de asma se asociaron con una pérdida de FP⁸ en niños y adultos pero no en adolescen-

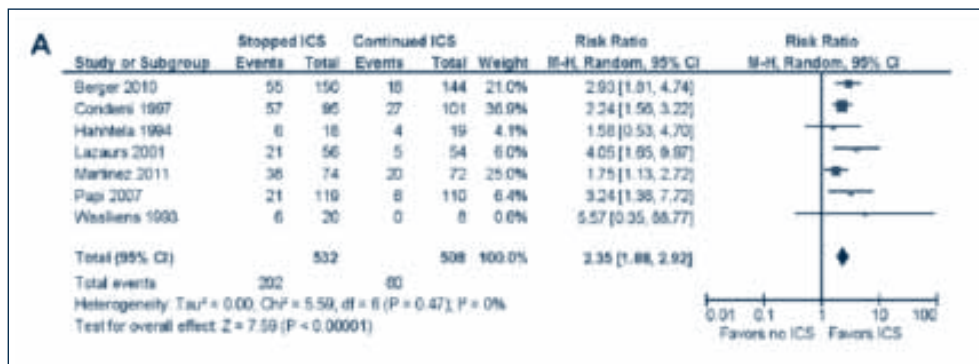
tes. Esto apoya lo que algunos autores han sugerido que una reducción en la frecuencia de exacerbaciones puede ser importante para reducir la pérdida progresiva de la FP en muchos pacientes con asma.

Suspender el tratamiento con GCI aumenta el riesgo de exacerbación

En una reciente revisión sistemática con meta-análisis⁹ de alta calidad, el objetivo principal fue evaluar el riesgo de exacerbación del asma una vez suspendido el tratamiento con GCI a dosis baja en asma controlada comparado con el riesgo cuando se mantiene el tratamiento. Los resultados dicen que uno de cada cinco pacientes con asma bien controlada con dosis baja de GCI que suspenden el tratamiento tendrá una exacerbación en los 6 meses siguientes que podía haber sido evitada manteniendo el tratamiento (NNH = 5), (riesgo relativo [RR] = 2,35; [IC] del 95% 1,88-2,92), para tener una exacerbación de asma en los pacientes que suspenden el tratamiento frente a los que continúan (Fig. 4).

La mayor limitación de esta RS como bien dicen los autores es el breve periodo de estabilidad exigido para suspender el tratamiento. Esperaremos futuros ECA con al menos tres meses de control, lo ideal 12 meses, en los que se incluyan los factores estacionales como sensibilización a polen y ácaros e infecciones virales.

Figura 4. RR de exacerbaciones de asma en pacientes que suspenden o continúan el GCI



Tomado de: Rank MA, et al⁹. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol. 2013.

¿Por qué se plantea el tratamiento intermitente?

En estos últimos años se ha abierto el debate y se han publicado editoriales basadas en pocos estudios a favor del tratamiento intermitente con GCI en el asma leve. A continuación se exponen las razones que nos hacen pensar que el tratamiento intermitente con GCI del ALP en periodos de síntomas puede ser una buena estrategia.

¿Estamos tratando en exceso?

La estrategia de descenso en el escalonamiento de GINA² y EPR-3¹ indica que se haga un descenso en la dosis de los GCI del 25-50% cada 3 meses hasta llegar a una dosis baja, sugiriendo un intento de retirar la medicación tras un año de control completo y estable del asma. Sin embargo tanto la GINA como EPR-3 basan sus recomendaciones para retirar los medicamentos de control del asma en un consenso de expertos. Es posible que muchos niños con asma leve estén siendo sobretratados con GCI, al seguir las directrices de las guías sin otras consideraciones.

En la infancia, la forma de presentación más frecuente es intermitente

Como detalla la Guía Española para Manejo del Asma (GEMA)¹⁰, en el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave. Por tanto con mayor frecuencia nos vamos a encontrar niños con episodios recortados de asma, con escasa o ninguna persistencia de síntomas ni limitación de actividades que define al asma persistente.

El pronóstico del asma leve sin tratamiento

En el estudio de Melbourne¹¹ los niños que tenían síntomas intermitentes asociadas a infecciones del tracto respiratorio en general presentaron una resolución comple-

ta de los síntomas en la edad adulta. El pequeño número de participantes que todavía seguía con síntomas leves intermitentes a los 42 años tenían una función pulmonar normal. Este buen resultado se logró a pesar de que los tratamientos antiinflamatorios no estaban disponibles para la mayoría de los niños. A los 14 años, el 20% estaban asintomáticos, el 28% tenían síntomas infrecuentes, un 32% presentaban síntomas frecuentes y un 18% referían síntomas persistentes. Los niños libres de síntomas en la adolescencia eran aquellos con síntomas infrecuentes ya a los 7 años. Por el contrario, los niños y adolescentes con síntomas diarios o casi diarios mantenían en su mayor parte el asma en el punto de corte de 42 años de edad. Por tanto, la gravedad inicial del asma se vuelve a configurar como un factor pronóstico de la persistencia o no de la enfermedad. Aun así hasta un 5-10% de los niños con formas leves de asma lo mantuvieron en la edad adulta.

El empleo intermitente del tratamiento con corticoides en el mundo real

El uso intermitente de CI y otros medicamentos de control del asma de los pacientes es frecuente, a menudo debido a la falta de adherencia del paciente o del cuidador a las recomendaciones del médico. En ello parece influir la percepción que tienen los padres sobre la gravedad del asma y el miedo a los efectos secundarios de los medicamentos.

En un estudio de prácticas de prescripción en dos ciudades de Massachusetts, más de 99% de los pediatras estaban de acuerdo en que los GCI intermitentes podrían ser eficaces para algunos pacientes de asma. En general, 129 de 251 pediatras (51%) informaron de la prescripción de uso diario de GCI a la mayoría de los pacientes con asma persistente leve, mientras que 78 (31%) informaron de recomendar GCI intermitente para la mayoría de los pacientes, pero es posible que la opción de tratamiento a diario estuviera sobrevalorada¹².

Efectos secundarios de los GCI

El estudio CAMP⁷ informó en la primera fase de una afectación transitoria del crecimiento en el primer año

de tratamiento con CI, con recuperación posterior de la talla. Nuevos datos¹³ del mismo estudio concluyen que la pérdida de talla de los primeros años no es recuperada al final del crecimiento con una media de -1,8 cm en mujeres (IC 95% -2,9 a -0,7) y -0,8 cm (IC 95% -1,2 a -0,2) en hombres. Es decir, los GCI pueden disminuir la talla adulta, efecto discreto más acusado en mujeres.

En todo caso hay que valorar el riesgo beneficio, una pequeña disminución en la talla final y el buen control del asma, sin olvidar que el asma mal controlada también produce una disminución de la talla final.

En el mismo estudio CAMP⁷ no se observó alteración en la densidad mineral ósea (DMO) después de 4 a 6 años de tratamiento con 400 µg/día de budesonida. El riesgo potencial de reducir la DMO queda superado por la eficacia de los GCI disminuyendo la reagudizaciones que necesitan corticoide oral. En estudios observacionales no se ha visto asociación entre consumo de GCI en niños y adolescentes y aumento de riesgo de fracturas.

En general los niños tratados con dosis bajas-medias de CI pueden experimentar una supresión leve de la secreción endógena basal de cortisol de efectos clínicamente insignificantes. Estos cambios demuestran el normal funcionamiento de los mecanismos de realimentación al haber un aporte exógeno de corticoides.

Ensayos clínicos sobre el tratamiento intermitente

1. El grupo **Finlandes**¹⁴, en un ECA de calidad moderada compara la efectividad y seguridad de la budesonida inhalada administrada diariamente o solo en presencia de síntomas, en 176 niños de 5 a 10 años con asma leve persistente de diagnóstico reciente (al menos un mes antes).

- Budesonida continúa (400 µg dos veces al día 1 mes, 200 µg dos veces al día durante 2-6 meses y 100 µg dos veces al día durante 7-18 meses).

- Tratamiento con budesonida, idéntico al grupo A durante 1-6 meses, después placebo como tratamiento regular y budesonida intermitente durante las exacerbaciones durante 7-18 meses y

- Cromoglicato disódico (DSCG) 10 mg tres veces al día durante 1-18 meses.

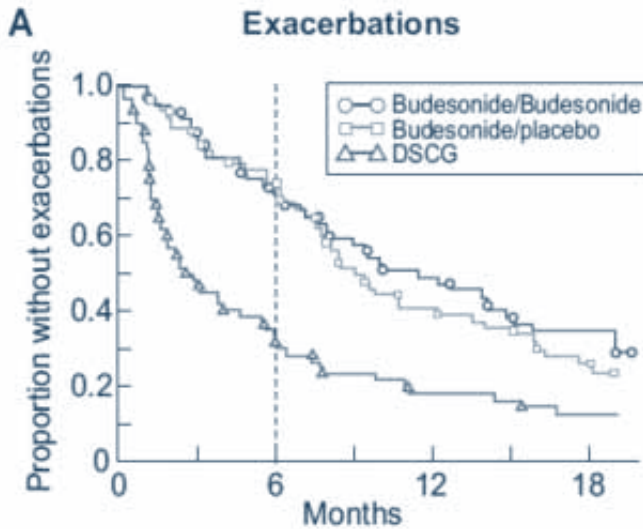
Las exacerbaciones fueron tratadas con budesonida 400 µg dos veces al día durante 2 semanas, además del tratamiento broncodilatador, retirando durante ese tiempo la medicación de base. Si el paciente necesitaba una dosis oral o parenteral de corticoides o no mejoraba en las dos semanas se retiraba del estudio.

Los resultados sobre **eficacia** muestran una diferencia significativa en el número de exacerbaciones por paciente **con menos exacerbaciones en el grupo de tratamiento continuo** (Fig. 5), DM (un mínimo de 0,26 y un máximo de 1,18 exacerbaciones más por persona en el grupo de tratamiento intermitente) y una aparición más tardía de la primera exacerbación (día 233 en tratamiento continuo vs. día 131 en intermitente). La función pulmonar o los días libres de asma no fueron diferentes entre los grupos de niños con tratamiento de budesonida regular o intermitente. La dosis baja de mantenimiento de budesonida causó más efecto sobre el crecimiento (Fig. 6), aumento de talla a los 18 meses del estudio de 1 cm de media mayor en los pacientes del grupo cromoglicato que los del grupo de GCI diarios y de 0,6 cm más de media que los del grupo de tratamiento intermitente.

El tamaño de la muestra hace que los resultados observados sean poco precisos. Se presentan resultados de comparaciones de los dos tratamientos con GCI (continuo e intermitente) con cromoglicato, sin datos suficientes para poder estimar la diferencia entre tratamiento continuado e intermitente de forma directa.

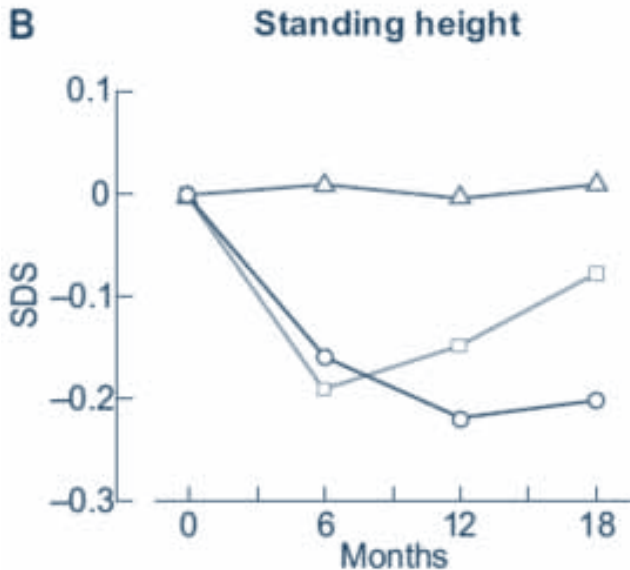
Estos autores comentan en la discusión que el tratamiento intermitente con GCI es una alternativa

Figura 5. Tiempo hasta la primera exacerbación en los tres grupos de tratamiento. La línea vertical indica el punto en el tiempo (180 días) en que se cambió el tratamiento con dosis baja de budesonida o con el placebo



Tomado de: Turpeinen M, et al¹⁴. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Arch Dis Child. 2008.

Figura 6. La mayor caída de la velocidad de crecimiento se produjo en los grupos de budesonida, pero a partir de los 6 meses al suspender la budesonida en el grupo de budesonida/placebo se produce una recuperación rápida de la velocidad de crecimiento



Tomado de: Turpeinen M, et al¹⁴. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Arch Dis Child. 2008.

atractiva para el tratamiento de niños con asma leve persistente, ya que en la mayoría de los niños asmáticos, la enfermedad es leve. La mayoría de estos niños podrían suspender los corticoides inhalados tras 6 meses de control de la enfermedad y uso regular de los corticoides inhalados empleando junto con el medicamento de broncodilatador de alivio una dosis media de corticoides inhalados en periodos de dos semanas hasta controlar el episodio.

Un requisito previo para el tratamiento intermitente con éxito es que los pacientes y los padres entiendan y participen en un programa de automanejo.

Por otro lado aquellos que presenten exacerbaciones más graves serían candidatos a recibir tratamiento prolongado a dosis baja como actualmente marcan las guías.

2. El estudio **Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma**¹⁵ (TREXA) estudia una nueva estrategia de "step-down" con GCI y beta 2 agonistas de acción corta solo cuando tienen síntomas, en niños con asma leve persistente bien controlada. Asigna 288 niños de 5 a 18 años a uno de cuatro grupos durante 44 semanas. La variable principal fue el tiempo hasta la primera exacerbación tratada con prednisona. Grupos:

- Grupo 1. Dipropionato de beclometasona (BDP) 50 µg dos veces/día. Rescate: BDP 100 µg más beta2.
- Grupo 2. Placebo. Rescate: BDP 100 µg más beta2.
- Grupo 3. BDP 50 µg dos veces/día. Rescate: Placebo más beta2.
- Grupo 4. Placebo. Rescate: Placebo más beta2.

Objetivo del estudio: evaluar la estrategia de eliminación del tratamiento de mantenimiento con GCI y también la efectividad de añadir GCI a la terapia de rescate, en un periodo de 44 semanas.

La frecuencia de exacerbaciones fue menor en los tres grupos tratados con BDP que en el grupo placebo. Sin diferencias significativas entre los grupos 1, 2 y 3. No compara el tratamiento continuo frente a intermitente sino que compara diferentes regímenes de bajada de escalón mediante la discontinuación de GCI diario junto a otras opciones de tratamiento de rescate.

El crecimiento lineal fue 1,1 ($\pm 0,3$ cm) menos en los dos grupos tratados con DBP continua (grupo 1 y 3; $p > 0,0001$) pero no en el grupo de rescate (grupo 2; $p = 0,26$) comparado con el grupo placebo.

3. **Una reciente revisión sistemática de calidad alta**¹⁶, compara la eficacia del tratamiento con GCI intermitente frente a diario en preescolares, niños y adultos con asma leve persistente, incluye 6 ECA, de los cuales dos son en preescolares y dos en niños mayores de 5 años (N: 401), los dos descritos anteriormente. Realiza un metaanálisis de los seis ECA, y un análisis diferenciado de subgrupos de las poblaciones de niños de 1 a 5 años, de 5 a 18 años y adultos.

Los resultados globales muestran que en los dos tipos de tratamiento no existen diferencias en el uso de corticoides orales, ni en la tasa de acontecimientos graves adversos para la salud. El tratamiento continuo se mostró superior al intermitente en varios indicadores de la función pulmonar (PEF matutino), de la inflamación de las vías aéreas (FeNO), control del asma y uso de tratamiento de rescate. Ambos tratamientos parecen seguros pero se observa una disminución modesta del crecimiento en el grupo que recibe beclometasona o budesonida a diario.

Conclusiones

- Hay evidencia débil de que el tratamiento diario con GCI es más efectivo en cuanto a la disminución de las reagudizaciones de asma y en el tiempo transcurrido hasta la aparición de la misma, además de menos abandonos por pérdida del control del asma.

- Son necesarios nuevos estudios que evalúen la eficacia del tratamiento intermitente en niños con una muestra y duración suficientes para observar efectos sobre el control de los síntomas, la función pulmonar y el crecimiento.

TRATAMIENTO DEL ASMA CON ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS LEUCOTRIENOS VERSUS GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

Introducción

La mayoría de las guías^{1,2} recomiendan los glucocorticoides inhalados (GCI) como tratamiento de elección para el asma, de cualquier gravedad y en todas las edades, pero en esta última década y sobre todo a raíz de la publicación de la ERTS Task Force³ que recomendaba distinguir entre niños preescolares con sibilancias episódicas desencadenadas por infecciones virales y los niños con sibilancias debidas a múltiples desencadenantes, se ha extendido la idea de que los primeros deberían ser tratados de forma diferente y de que serían menos respondedores a los GCI. En estos niños, alguna guía propone los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) como tratamiento de elección^{3,4}.

El debate surge también en escolares y adolescentes con asma leve, teniendo en cuenta los efectos sobre el crecimiento de los GCI, el rechazo de algunas familias a los mismos y una posible mayor adherencia al tratamiento con ARLC por ser más cómoda la administración por vía oral.

Nuestro objetivo es valorar la evidencia disponible para contestar a la pregunta de si el tratamiento con ARLT es superior a los GCI en el tratamiento del preescolar con asma/sibilantes y en el niño mayor de 5 años con asma leve.

Eficacia y seguridad del tratamiento preventivo con ARLT en preescolares con sibilancias recurrentes/asma frente a GCI

Con el transcurso de los años se ha observado que la clasificación en los dos fenotipos descritos por Brand

(sibilantes episódicos en el curso de infecciones virales y sibilantes por múltiples desencadenantes) no se mantiene en el tiempo, un niño puede pasar de un fenotipo a otro con los años o ambos fenotipos pueden coexistir en el mismo niño. El 95% de los episodios de sibilancias a esta edad son producidos por virus, lo cual resta valor a esta clasificación. El pronóstico de estos niños y su evolución a asma, dependerá en gran medida del número y gravedad de las crisis en los primeros años como se ha visto en estudios de cohortes y en publicaciones más recientes^{5,6}.

Algunos autores han subrayado que los fármacos antiinflamatorios son poco eficaces en reducir los síntomas de asma en los niños pequeños con sibilancias recurrentes pero los GCI han demostrado en una revisión sistemática (RS)⁷ que son eficaces en el tratamiento de niños preescolares con asma/sibilantes independientemente del fenotipo clínico y estado atópico.

Las recomendaciones de las GPC en preescolares aunque están basadas en los mismos estudios no son uniformes.

Se revisa la literatura con la hipótesis de que los ARLT podrían ser una opción mejor que los GCI en el tratamiento de los lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes/asma, encontrando:

- **Tres ensayos clínicos aleatorizados con grupo control:** el estudio de Bacharier⁸ analiza la eficacia del montelukast, budesonida y placebo en el tratamiento episódico del asma intermitente no encontrando diferencias en el número de niños que requieren corticoide oral, en la proporción de días sin síntomas ni en la calidad de vida. Ingresaron más niños en el grupo montelukast frente al de GCI (6,3% vs. 2,1%) pero la diferencia no es significativa. Tampoco hubo diferencias en la talla a los 12 meses de seguimiento.

Los otros dos ECA^{9,10} incluyen niños con asma persistente, el porcentaje de niños que requiere corticoides orales o medicación adicional para el

asma es significativamente menor en el grupo tratado con budesonida en el estudio de Szeffler⁹.

En relación a los síntomas no se observan diferencias, Kooi¹⁰ sugiere un efecto beneficioso de la fluticasona en comparación con placebo pero no frente a montelukast.

No se encontraron diferencias en la calidad de vida o abandonos por efectos adversos entre los grupos de tratamiento.

Es decir hay evidencia débil de que:

- En niños preescolares con sibilancias recurrentes, el montelukast NO es más eficaz o seguro que los GCI.
 - El uso intermitente de montelukast o de budesonida en los episodios de sibilancias por infecciones respiratorias de etiología viral no aporta beneficios en cuanto a disminución de los síntomas o necesidad de corticoide oral.
 - En el asma persistente el tratamiento con budesonida mejora los síntomas y disminuye el número de niños que requieren corticoides orales en comparación a placebo y montelukast.
- **Una RS¹¹ que utiliza GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) como sistema para valorar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones y que incluye dos de los estudios anteriores^{8,9} concluye que en niños preescolares con sibilancias recurrentes, los ARLT no son más efectivos o seguros que los GCI, aunque la calidad de la evidencia es muy baja.

La calidad de la evidencia para las variables que consideran críticas: días libres de síntomas y reagudizaciones que necesitan tratamiento con corticoides orales o asistencia hospitalaria fue baja, los autores enfatizan la conocida eficacia de los GCI en los sibilantes graves, con historia familiar de asma o atopia y conceden poca importancia

al potencial disminución del crecimiento a corto plazo porque no se conoce con certeza la repercusión en la talla final, dependerá de las dosis y la duración del tratamiento con GCI.

Conclusión y recomendaciones de los autores

- Los ARLT no son más eficaces o seguros que los GCI en los niños preescolares con sibilancias inducidas por virus.
- En niños preescolares con episodios de sibilancias leves, se sugiere no comenzar ninguna medicación. En preescolares con sibilancias recurrentes (graves) y /o historia familiar de asma/atopia, se propone comenzar tratamiento diario a dosis bajas con GCI como tratamiento de elección.

Eficacia y seguridad del tratamiento del asma leve persistente con ARLT en escolares frente a GCI

El tratamiento de elección recomendado para el asma en los niños mayores son los GCI y así se recoge en las guías de práctica clínica (GPC)^{1,2,4}, sin embargo los posibles efectos adversos sobre el crecimiento, el rechazo de algunas familias y la vía de administración más cómoda ha favorecido el aumento de prescripción de montelukast como se refleja en estudios llevados a cabo en Andalucía, Navarra y País Vasco.

Se revisa la literatura con el objetivo de ver si se han publicado nuevos estudios que aporten nueva evidencia para recomendar el uso de ARLT en el asma leve.

Eficacia de montelukast frente a GCI en el asma leve del escolar

Dos RS responden a esta pregunta, la de Castro-Rodríguez de 2010¹² incluye siete ECA en los que se compara la eficacia de los GCI en niños con asma frente a montelukast. La más reciente es una RS de la Cochrane publicada en el 2012¹³. Otra revisión de Miceli¹⁴ es narrativa.

■ **RS de Castro-Rodríguez¹²**, tres ECA incluyen pacientes con asma leve y cuatro, pacientes con asma leve a moderado. Realiza un meta-análisis de las siguientes variables: exacerbaciones, función pulmonar final (FEV1% del predicho), uso de beta2, cambio en la media de síntomas respecto al basal y hospitalizaciones por exacerbaciones de asma. Los resultados del meta-análisis muestran que los pacientes tratados con GCI tienen una disminución significativa del riesgo de sufrir una exacerbación comparados con los tratados con montelukast (Fig. 7) RR=0,83 (IC 95% 0,72 a 0,96), el estudio de más peso incluye pacientes con asma leve. En cuanto al resto de variables, los pacientes tratados con GCI presentaban un FEV1 (% del predicho) significativamente mayor que aquellos pacientes tratados con montelukast, DM=2,07 (1,2 a 2,94) y una disminución significativa del uso de salbutamol, DEM=0,34 (IC 95% 0,16 a 0,53). No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en las hospitalizaciones por exacerbación del asma.

Los abandonos por efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo montelukast (Fig. 8) RR=0,58 (IC 95% 0,26 a 1,28).

■ **RS Cochrane 2012¹³**. La utilización de ARLT se asocia con un aumento del riesgo en un 51% de

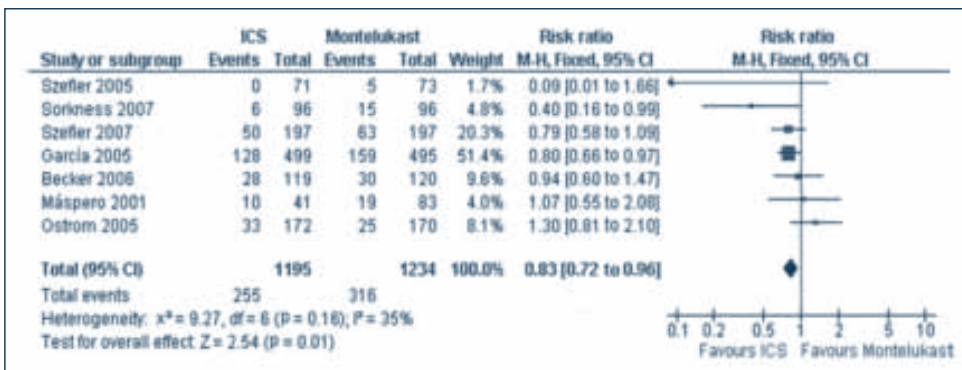
sufrir una exacerbación que requiera tratamiento con corticoide sistémicos, una tasa de hospitalizaciones tres veces mayor y una tasa de abandonos por falta de control del asma dos veces mayor en comparación con el uso de GCI. Los autores concluyen que en niños y adultos con asma leve a moderado persistente los ARLT son menos efectivos para prevenir la aparición de exacerbaciones y alcanzar el control.

Seguridad de montelukast

Los efectos secundarios de los ARLT han sido menos estudiados que los de los GCI. En el año 2009 la revista Canadian Adverse Reaction Newsletter¹⁵ relaciona el montelukast con ideas de suicidio y otras reacciones adversas psiquiátricas.

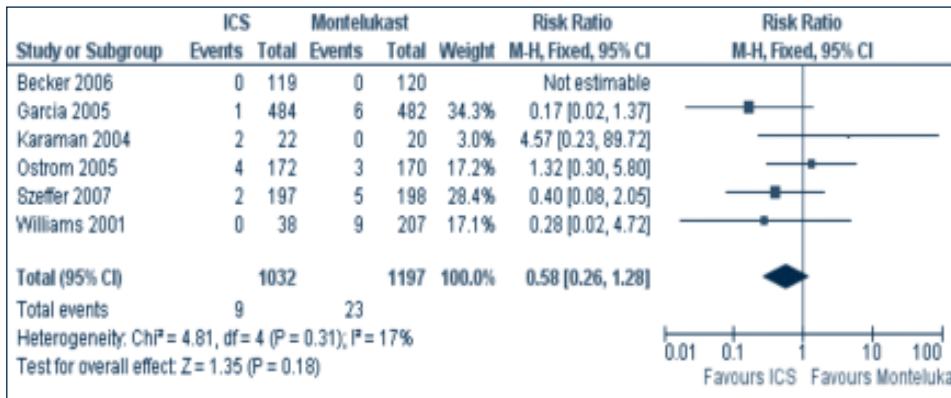
Un estudio observacional publicado en Suecia¹⁶, en el que se analizaron todas las alteraciones psiquiátricas comunicadas en niños en tratamiento con montelukast, durante el periodo 1998-2007, concluye que puede haber efectos adversos y que son necesarios más estudios para establecer la magnitud del problema. En otro¹⁷ se recogen datos del registro de efectos adversos de 46 ECA (35 en ≥15 años y 11 en ≤15 años), sobre las posibles alteraciones del comportamiento asociadas a su utilización y se indica

Figura 7. Resultados de eficacia. Exacerbaciones



Tomado de: Castro-Rodríguez JA, et al¹². The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child. 2010.

Figura 8. Resultados de seguridad. Abandono por efectos adversos



Tomado de: Castro-Rodríguez JA, et al¹². The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child. 2010.

que no hay diferencias en los niños de 6 a 17 años tratados con montelukast frente a placebo.

En cuanto a los efectos secundarios de los GCI ya hemos hecho referencia en la pregunta anterior.

Conclusiones

La utilización de ARLT en niños con asma leve o moderada se asocia con un aumento del riesgo de sufrir una exacerbación que requiera tratamiento con corticoide sistémicos y a una tasa de abandonos por falta de control del asma mayor en comparación con el uso de GCI.

BIBLIOGRAFÍA

El pediatra de Atención Primaria y la rinitis alérgica

1. Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia. (Estudio ISAAC). [Fecha de acceso 01 ago 2013]. Disponible en <http://www.respirar.org/respirar/epi/demiologia/observatorio-del-estudio-isaac.html>
2. Westman M, Stjärne P, Asarvoj A. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rinitis in children. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:403-8.

3. Arnedo Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinaga Ontoso I, González Díaz C, Morales Suarez-Varela M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. An Pediatr(Barc). 2005;62:229-36.
4. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy; Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2008;122 Suppl 2:S1-84.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160.
6. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:466-76.

7. Callén Blecuá M, Garmendia Iglesias MA; Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. El pediatra de Atención Primaria y la sinusitis. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-7). [Fecha de acceso 12 ago 2013]. Disponible en www.aepap.org/gvr/protocolos.htm
8. Mora Gandarillas I, Morel Bernabé JJ; Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Protocolo de Identificación de la Alergia. El pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la alergia. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-3). [Fecha de acceso 12 ago 2013]. Disponible en www.aepap.org/gvr/protocolos.htm
9. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 2000;55:116-34.
10. Negro Álvarez JM, Rodríguez Pacheco R. Rinitis alérgica. Actualizaciones El Médico. [Fecha de acceso 13 dic 2013]. Disponible en <http://2011.elmedicointeractivo.com/documentos/doc/rinitis.pdf>
11. deShazo RD, Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. UpToDate; 2013 [Fecha de acceso 26 dic 2013]. Disponible en www.uptodate.com.
12. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:19-42.
13. Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:197-207.
14. Norman PS. Subcutaneous immunotherapy for allergic disease: indications and efficacy. UpToDate; 2013 [Fecha de acceso 26 dic 2013]. Disponible en www.uptodate.com
15. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1097-107.
16. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Begal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2103;131:1155-67.
17. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:157-61.
18. Creticos PS. Sublingual and oral immunotherapy for allergic rhinitis. UpToDate; 2013 [Fecha de acceso 26 dic 2013]. Disponible en www.uptodate.com

Pruebas de alergia en niños: ¿por qué, a quién, cuándo y cómo?

1. Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia. (Estudio ISAAC). [Fecha de acceso 01 ago 2013]. Disponible en <http://www.respirar.org/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-isaac.html>
2. Carvajal I, García L, Busquets R, Morales M, García N, Batlles J, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:659-66.
3. Garde J, Ibañez MD. Alergia en menores de 14 años. En: *Alergológica* 2005. SEAIC. Madrid: Luzán; 2006. p. 323-87.
4. Carvajal I, Díaz C, Cano A, Torregrosa MJ, Barahona A, Aguilar M, et al. Spanish map of allergic sensitisation in 0-5 year old children presenting wheezing and/or eczema. *Allergy*. 2007;62 Suppl 83:S83.

5. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hou-rihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:195-209.
6. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics.* 2008;122:812-24.
7. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. MÁS Group. The development of childhood asthma: lessons from the German Multi-centre Allergy Study (MÁS). *Paediatr Respir Rev.* 2002;3:265-72.
8. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al; Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:709-14.
9. Zethraeus N, Petersson CJ, Dozzi M, Borres MP, Vignati G, Fiocchi A. Health-care cost reduction resulting from primary-care allergy testing in children in Italy. *Ital J Pediatr.* 2010;36:61.
10. Sicherer SH, Wood RA; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics.* 2012;129:193-7.
11. Bacharier LB, Boner A, Carlsen H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63:5-34.
12. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Revised edition. January 2012. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>
13. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en <http://www.ginasthma.com/>
14. Guía Española para el manejo del asma. GEMA. 2009. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en www.gemasma.com
15. Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:253-73.
16. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Osakidetza: Servicio Vasco de Salud. 2005. [Fecha de acceso: 1 ago 2013]. Disponible en <http://www.respirar.org/respirar/biblioteca/textos-clave.html>
17. Host A, Andrae S, Charkin S, Díaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy.* 2003;58:559-69.
18. Alba F, Buñuel C, Fos E, Moreno A, Oms M, Puig M, et al. Asma Infantil. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2008. Guies de pràctica clínica i material docent, núm 13. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/asma_infantil/asma_infantil.htm
19. Atención al niño asmático. Servicio Aragonés de Salud. Gobierno de Aragón. 2004. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en <http://www.respirar.org/respirar/organizar-la-asistencia/programas-integrales.html>
20. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466-76.
21. Red Española de Aerobiología. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en http://www.uco.es/rea/enlaces/aero_espa.html

22. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1442-60.
23. Valyasevi M, Maddox DE, Li J. Systemic reactions to allergy skin test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83:132-6.
24. Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick test may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:457-60.
25. Díaz CA. Taller de diagnóstico de la alergia en el asma. [Fecha de acceso 1 ago 2013]. Disponible en <http://www.respirar.org/respirar/formacion-continuada/talleres/diagnostico-de-alergia-en-asma.html>
26. Castillo JA. La exploración del niño alérgico. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2009;2:42-9.
27. Morell JJ, Bamonde L, Mora I, Pascual J. Diagnóstico etiopatogénico del asma. En: Cano A, Díaz C, Montón JL (eds.). *Asma en el niño y adolescente*. 2ª ed. Madrid: Editorial Ergón; 2004. p. 77-113.
28. Bousquet J, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslv-Jensen C, et al. GA2LEN skin test study III: Minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy*. 2009;64:1656-62.
29. Mora I, Díaz CA. Nuevas herramientas diagnósticas de la alergia: utilidades en Atención Primaria. *An Pediatr Contin*. 2008;6:30-3.
30. Díaz C, Torregrosa MJ, Carvajal I, Cano A, Fos E, García A, et al. Accuracy of ImmunoCap™ Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: the Irene study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:601-9.

Tratamiento del asma leve persistente con glucocorticoides inhalados en escolares. Tratamiento intermitente versus continuo

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. [Fecha de acceso 15 oct 2013]. Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthdln.htm>
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2012. [Fecha de acceso 15 oct 2013]. Disponible en www.ginasthma.org
3. The British Thoracic Society and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Revised edition. January 2012. Edinburgh. [Fecha de acceso 15 oct 2013]. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>
4. van den Toon LM. Clinical implications of airway inflammation in mild intermittent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:589-94.
5. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361:1071-6.
6. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al; START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1167-74.
7. The Childhood Asthma Management Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000; 343:1054-63.
8. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm C J, Tan WC, Busse WW. START Investigators Group. Severe exacerbations

tions and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:19-24.

9. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Vocheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:724-9.
10. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA. [Fecha de acceso 15 oct 2013]. Disponible en <http://www.gemasma.com/>
11. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ.* 2003;326:422-3.
12. Sawicki GS, Smith L, Bokhour B, Gay C, Hohman KH, Galbraith AA, et al. Periodic use of inhaled steroids in children with mild persistent asthma: what are pediatricians recommending? *Clin Pediatr.* 2008; 47:446-51.
13. Kelly HW, Stemberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl Med.* 2012; 367:904-12.
14. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen A, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. *Arch Dis Child.* 2008;93:654-9.
15. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9766):650-7.
16. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persis-

tent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD009611.

Tratamiento del asma con antagonistas de los receptores de los leucotrienos versus glucocorticoides inhalados

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2012. [Fecha de acceso 15 oct 2013]. Disponible en www.ginasthma.org
2. The British Thoracic Society and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Revised edition. January 2012. Edinburgh. [Fecha de acceso 15 oct 2013]. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>
3. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096-110.
4. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Friser T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63:5-34.
5. Cano Garcinuño A, Mora Gandarillas I; SLAM Study Group. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children. *Eur Resp J.* 2013;42:1020-8.
6. Devulapalli CS, Carlsen KCL, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008;63:8-13.
7. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GF. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* 2009;123:e519-25.

8. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martínez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1127-35.
9. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1043-50.
10. Kooi EM, Schokker S, Marika Boezen H, de Vries TW, Vaessen-Verberne AA, van der Molen T, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:798-804.
11. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics.* 2012;130:e658-68.
12. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2010;95:365-70.
13. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub3.
14. Miceli Sopo S, Onesimo R, Radzik D, Scala G, Cardinale F. Montelukast versus inhaled corticosteroids as monotherapy for prevention of asthma: which one is best? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37:26-30.
15. Montelukast (Singulair): suicidality and other psychiatric adverse reactions. *Canadian Adverse Reaction Newsletter.* 2009;19(3). [Fecha de acceso 26 dic 2013]. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n3-eng.php#a1
16. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:858-64.
17. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:699-706.