



Blanca Saenz de San Pedro Morera
Responsable de la Unidad de Alergología del Complejo
Hospitalario de Jaén.

Tratamiento de la Rinitis Alérgica Estacional. **Una actualización de la guía basada en la evidencia 2017**

En este artículo se recogen los resultados y recomendaciones en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, según la más reciente actualización de la guía basada en la evidencia (2017), con el fin de aportar una mejor visión y orientación a la hora de instaurar el tratamiento más óptimo.

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad con gran prevalencia en la actualidad, que supone una importante carga sanitaria, a menudo infravalorada, tanto para los individuos como para la sociedad. Las guías dirigidas a mejorar el cuidado de los pacientes afectados de RA realizan esfuerzos para incluir las nuevas opciones terapéuticas, facilitar estudios adicionales que comparen diferentes tratamientos e incorporar y posibilitar la utilización de métodos basados en la evidencia para analizar resultados y hacer recomendaciones.

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI) aceptaron conjuntamente la responsabilidad de establecer el Tratamiento de la Rinitis alérgica Estacional: una actualización de la guía basada en la Evidencia 2017. Es la primera guía de la AAAAI/ACAAI de rinitis que utiliza el sistema GRADE, denominado así por sus siglas en inglés (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), que aporta una clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación.

CARGA DE ENFERMEDAD

Las consecuencias adversas de la RA que afectan a la calidad de vida de los pacientes son muy variadas y amplias, entre ellas se incluyen somnolencia diurna, fatiga, irritabilidad, depresión, déficit de atención, pérdida de memoria, dificultad en el aprendizaje, pérdida de productividad en el trabajo, disfunción sexual y dificultades respiratorias al dormir.

A la carga de enfermedad de la RA se añaden sus secuelas, como cefaleas, síntomas oculares (prurito ocular, lagrimeo, hiperemia conjuntival, edema palpebral), dolor de oídos y tos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la RA es un factor de riesgo independiente en el desarrollo del asma. Las encuestas norteamericanas señalan que el 38% de los pacientes con RA tienen asma y más del 78% de los pacientes asmáticos padecen RA.

DEFINICIÓN

La RA es una enfermedad inflamatoria IgE mediada, caracterizada por uno o más de los siguientes síntomas: congestión nasal, rinorrea (anterior y posterior), estornudos y prurito.

CLASIFICACIÓN

La RA se puede clasificar por distintos parámetros, como son:

- Patrón temporal, en relación con la exposición a alérgenos desencadenantes:
 - Estacional: pólenes
 - Perenne: ácaros, epitelios, hongos
- Frecuencia y duración de los síntomas
- Gravedad

Frecuencia de la sintomatología

Según la frecuencia de la aparición de los síntomas, podemos dividir la RA en:

- Intermitente: <4 días/semana o <4 semanas/año.
- Persistente: >4 días/semana o >4 semanas/año.

Sin embargo, esta clasificación no es estricta, ya que algunos pacientes pueden tener síntomas persistentes durante una determinada estación o síntomas intermitentes en el contexto de una RA perenne

Gravedad

La gravedad de la RA puede ser clasificada como leve (cuando los síntomas están presentes pero no interfieren en la calidad de vida) o más graves (los síntomas llegan a interferir en la calidad de vida).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas de la RA incluyen el control medioambiental, tratamiento farmacológico e inmunoterapia específica frente a alérgenos, ya que la evitación total a la exposición medioambiental a aeroalérgenos es imposible.

En el tratamiento farmacológico se incluyen los antihistamínicos (orales e intranasales), descongestionantes nasales, anticolinérgicos intranasales, cromoglicato intranasal, corticoides (orales e intranasales) y antileucotrienos.

La eficacia de los antihistamínicos, corticosteroides y antileucotrienos van a ser revisados y considerados en esta actualización de la guía de RA.

Antihistamínicos orales

Los antihistamínicos (AH) alivian los síntomas más frecuentemente presentes en la RA como son el prurito, estornudos y rinorrea. Están disponibles en forma oral e intranasal. Los antihistamínicos de primera generación (difenhidramina, hidroxicina y clorfeniramina) atraviesan la barrera hematoencefálica, originando sedación. Los antihistamínicos de segunda generación (fexofenadina, cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina y bilastina) actúan más específicamente sobre los receptores H1 periféricos, limitando la penetración a través de la barrera hematoencefálica, lo que conlleva a menor sedación.

Antihistamínicos intranasales (AHIN)

En España está disponible azelastina a nivel intranasal, tiene una acción rápida y disminuye la congestión nasal.

Corticosteroides intranasales (CEIN)

Los CEIN por su acción antiinflamatoria reducen los síntomas nasales (prurito, estornudos, rinorrea y congestión). Igualmente, reducen el prurito ocular, lagrimeo e hiperemia conjuntival.

Se recomienda la utilización de CEIN de forma continuada, ya que es más eficaz que su uso intermitente. En los estudios se define utilización *intermitente* como “a demanda” y *continuo* al uso diario durante toda la estación polínica.

Antileucotrienos

Montelukast es el único antileucotrieno aprobado por la FDA para el tratamiento de la RA estacional. En un 40% de los pacientes coexisten rinitis y asma, y dado que los antileucotrienos han sido aprobados para el tratamiento de ambas patologías, su utilización se debe considerar en este tipo de pacientes. La utilización de más de una medicación se observa frecuentemente en la RA, especialmente en las formas moderadas/graves

MÉTODO

El grupo de trabajo de la rinitis que ha desarrollado esta guía estaba compuesta por voluntarios de la AAAAI y el ACAAI, que conformaron el Grupo de Trabajo sobre Rinitis y el Grupo de Trabajo Conjunto sobre Parámetros de Práctica (JTFFP). Este grupo inicialmente desarrollo una lista de preguntas clínicas en relación con monoterapia o combinación de varios fármacos en el tratamiento de la RA estacional (RAE), considerando eficacia relativa, posible eficacia adicional al combinar fármacos, coste, efectos secundarios y otros resultados relacionados.

Las 3 preguntas claves formuladas fueron:

1. ¿En el tratamiento inicial de la RAE moderada o grave en pacientes ≥ 12 años, existe un beneficio en la utilización conjunta de AH y CEIN comparado con monoterapia con CEIN?
2. ¿En el tratamiento inicial de la RAE moderada o grave en pacientes ≥ 15 años, es más beneficioso montelukast comparado con CEIN?
3. ¿En el tratamiento inicial de la RAE moderada o grave en pacientes ≥ 12 años, existe un beneficio clínico utilizando un tratamiento combinado de AHIN y CEIN frente a monoterapia de cada uno de ellos separadamente?

Búsqueda bibliográfica

En la actualización de la búsqueda bibliográfica (periodo del 18 de julio de 2012 hasta 29 de junio de 2016, ambos inclusive) únicamente se incluyeron artículos que involucraban a humanos y publicaciones exclusivamente en lengua inglesa. Para contestar estas 3 preguntas específicas, los criterios de búsqueda incluyeron ensayos clínicos randomizados de RAE, de una duración de al menos 2 semanas durante la época polínica y en individuos ≥ 12 años. Las revisiones sistemáticas y meta-análisis que evaluaban comparaciones terapéuticas relevantes, reportaban resultados de interés y eran de alta calidad se incluyeron en la búsqueda. Ensayos no randomizados y estudios observacionales ciegos y controlados también se incluyeron, considerándose su utilización en los análisis finales. Los individuos debían tener una historia de

RAE de una duración mínima de 2 años. Aunque los síntomas oculares son importantes y se incluyen con frecuencia en los estudios de RAE, no era un requerimiento esencial su medición.

Descripción de los estudios

13 estudios fueron registrados como ensayos únicos. Un meta-análisis examinó estudios encontrados en 3 ensayos, uno de los cuáles también se incluía como ensayo único. 12 de los estudios eran randomizados, doble ciego, controlados con placebo, grupos paralelos. Un estudio era también doble ciego y controlado con placebo, pero de diseño cruzado.

GRADE análisis

Se establecen 4 niveles de calidad de la evidencia:

- Alto: el grupo está muy seguro de que el resultado verdadero se encuentra próximo al resultado obtenido
- Moderado: el equipo está moderadamente seguro en el resultado encontrado. El resultado verdadero está probablemente próximo al estimado, pero existe una posibilidad de que difiera.
- Bajo: La confianza del grupo en el resultado es limitada
- Muy bajo: El equipo está muy poco seguro en el resultado hallado

Tras la evaluación de la calidad de la evidencia, el análisis GRADE incluye otros 3 factores para recomendar o sugerir o rechazar un determinado tratamiento o acción terapéutica, que son: seguridad de la intervención, coste y preferencia del paciente

Primera pregunta

Antecedentes y contexto clínico

En el tratamiento de la RA, a menudo se utilizan terapias combinadas. Así, es frecuente añadir un AH oral a CEIN cuando persisten los síntomas a pesar de la utilización de estos últimos. Los resultados previos no probaron que la combinación tuviese un beneficio superior comparado a monoterapia con CEIN, pero en determinados individuos sí podía tener un efecto beneficioso. Las guías de práctica clínica más recientes no recomiendan añadir un antihistamínico oral a los CEIN, incluso si los síntomas están parcialmente controlados, porque el beneficio clínico es improbable. Por tanto, la reevaluación de esta cuestión, basándose en las publicaciones, era necesaria con el fin de aconsejar lo mejor posible la actitud terapéutica a seguir en aquellos pacientes que se están administrando CEIN pero tienen un control incompleto de sus síntomas.

Pregunta específica: ¿En el tratamiento inicial de la RAE en pacientes ≥ 12 años, existe un beneficio en la utilización conjunta de AH y CEIN comparado con monoterapia con CEIN?

Resumen del análisis:

No existe un beneficio en la utilización de la terapia combinada.

No se encontró una superioridad estadísticamente significativa, al combinar CEIN y AH orales en ninguno de los estudios revisados.

En los diferentes estudios revisados, los distintos CEIN que se compararon fueron fluticasona y propionato de fluticasona; como AH se incluyeron loratadina, levocetirizina y cetirizina

Calidad de la evidencia

El grupo de trabajo, basándose en la información proveniente de los estudios publicados, determinó que el riesgo de sesgo era moderado. Por tanto, el JTFPP pensó que la calidad de estos artículos en general era moderada.

GRADE calidad de la evidencia, según el JTFPP: media (moderada)

Fuerza de la recomendación

Recomendación: en el tratamiento inicial de los síntomas nasales en pacientes ≥ 12 años, los médicos deben prescribir rutinariamente monoterapia con CEIN únicamente. Fuerza de la recomendación según el JTFPP: fuerte

Beneficios: ahorro potencial, mejora de la adherencia al tratamiento y disminución de los efectos adversos en la monoterapia con CEIN

Comentario de los expertos

Esta revisión sistemática únicamente estaba dirigida al tratamiento de la RAE en pacientes con una edad de 12 años o superior. La RA perenne (RAP) en cualquier grupo de edad no fue estudiada. Por otra parte, los estudios incluidos podrían no estar adecuadamente desarrollados para determinar la falta de efecto de la terapia combinada. En uno de los estudios (Benicasa and Lloyd) había una tendencia no significativa en la reducción de los síntomas oculares según el score de síntomas utilizando la terapia combinada. Por otra parte, la evidencia actual disponible es consistente, pero no corrobora metodológicamente la conclusión de cuando existen síntomas residuales en un paciente afecto de RAE con tratamiento de CEIN no mejoran tras añadir un antihistamínico oral. Más estudios adecuadamente diseñados y desarrollados para apoyar estas conclusiones son necesarios.

Segunda pregunta

Antecedentes y contexto clínico

Entre las diferentes opciones terapéuticas de la RA, basándonos en monoterapias se pueden elegir fármacos orales, como antileucotrienos (montelukast) o de administración intranasal, como los CEIN. Los resultados previos mostraron que los antileucotrienos eran útiles tanto en la RAE como en la RAP, pero en 2 estudios los antileucotrienos fueron menos efectivos que los CEIN. Las guías clínicas más recientes no aconsejan los antileucotrienos como primera opción terapéutica en RA, ya que se muestran más efectivos los CEIN.

Pregunta específica: ¿En el tratamiento inicial de la RAE moderada o grave en pacientes ≥ 15 años, es más beneficioso montelukast comparado con CEIN?

Resumen del análisis:

Se encontró un beneficio clínico estadísticamente significativo con los CEIN frente a montelukast, basado en la reducción de los síntomas nasales en la población estudiada.

En los estudios recogidos, los diferentes CEIN que se incluyeron fueron Beclometasona y propionato de fluticasona.

Calidad de la evidencia

El grupo de trabajo determinó que el riesgo de sesgo de los estudios recogidos se debía considerar bajo. El JTFPP tras la revisión, coincidió con un riesgo bajo de sesgo, siendo la calidad de la evidencia alta.

GRADE calidad de la evidencia, según el JTFPP: alta

Fuerza de la recomendación

En el tratamiento inicial de la RAE moderada a grave en pacientes con edad ≥ 15 años, se deben recomendar CEIN frente a antileucotrienos, con una fuerza de recomendación según el JTFPP: fuerte.

Beneficios: utilización de un tratamiento más efectivo, incremento de beneficio clínico, menor variabilidad en el cuidado y mayor ahorro.

Comentarios de los expertos

En una revisión sistemática se ha encontrado que los CEIN son más efectivos que montelukast en la reducción de los síntomas nasales en la RAE. En pacientes que además estén diagnosticados de asma, un antileucotrieno podría prescribirse para control del asma y podría beneficiar la RAE; sin embargo, ello no implica que un antileucotrieno deba considerarse como el fármaco de elección en la RAE.

Para finalizar, sólo una cuestión no es respondida tras la revisión de los estudios evaluados: ¿si los síntomas no son controlados totalmente con CEIN, se beneficiarían añadiendo montelukast?

Tercera pregunta

Antecedentes y contexto clínico

Si bien en las últimas actualizaciones se puede resaltar que el grado de evidencia es alto respecto a la utilización de CEIN en el control sintomático de la RA y que los AHIN podrían considerarse en el tratamiento de la RA, aunque sean menos efectivos, no se ha considerado la cuestión de si existe una ventaja en la utilización conjunta de CEIN más AHIN en un dispositivo único, frente a la utilización en monoterapia de cada uno de estos fármacos.

Pregunta específica: ¿En el tratamiento inicial de la RAE moderada o grave en pacientes ≥ 12 años, existe un beneficio clínico utilizando un tratamiento combinado de AHIN y CEIN frente a monoterapia de cada uno de ellos separadamente?

Resumen del análisis

Parece ser que existe un beneficio clínico en la utilización conjunta de CEIN y AHIN, comparado con la monoterapia de cada uno de estos fármacos vía intranasal, basándonos en una reducción de los síntomas nasales totales.

Los primeros efectos adversos identificados de esta terapia combinada fueron cefaleas, sabor amargo y epistaxis; la combinación de ambos fármacos producían mayor número de efectos secundarios que con monoterapia de CEIN o AHIN.

Por tanto, se concluyó que existe un beneficio clínico significativo considerado una reducción de los síntomas nasales totales cuando se utiliza la combinación de AHIN y CEIN pero con un incremento de efectos adversos.

Los 5 estudios que se incluyeron, como CEIN emplearon propionato de fluticasona intranasal y como AHIN azelastina, aunque en diferentes concentraciones.

Calidad de la evidencia

El grupo de trabajo determinó que el riesgo de sesgo de los estudios recogidos se debía considerar bajo. El JTFPP tras la revisión, coincidió con un riesgo bajo de sesgo, con una calidad de la evidencia alta.

GRADE calidad de la evidencia, según el JTFPP: alta

Fuerza de la recomendación

La fuerza de la recomendación en la utilización para el tratamiento inicial de la RAE moderada a grave en pacientes ≥ 12 años con la combinación de AHIN y CEIN, según el JTFPP es débil.

Comentarios de los expertos respecto a la fuerza de la recomendación: a pesar de que la calidad de la evidencia es alta y la eficacia es mayor con la terapia combinada; otros factores, como son los efectos adversos probables y el incremento del coste, fueron considerados por el grupo de trabajo y el JTFPP cuando decidieron catalogar la fuerza de la recomendación.

Beneficios: Se puede lograr un mayor control de la RAE con un tratamiento combinado que con monoterapia de CEIN o AHIN. La opción de la utilización de un solo dispositivo que contenga ambos principios activos facilita la administración pero incrementa el coste, y posiblemente no tiene un beneficio mayor que utilizando cada uno de los fármacos en dispositivos independientes.

Comentarios de los expertos

En contraposición del tratamiento combinado de CEIN y AH vía oral (1ª pregunta), que no mostraba beneficio clínico, la combinación de CEIN y AHIN, estudiados en un mismo dispositivo, mostraban un beneficio mayor que la monoterapia en la RAE en la población estudiada.

Tanto el JTPP como otras guías concluyen que existe una calidad de la evidencia alta a favor de la utilización de la combinación de CEIN y AHIN.

DISCUSIÓN

Aunque es probable que generalmente los médicos piensen que las respuestas recogidas de las 3 preguntas se aproximen a su experiencia clínica en la mayoría de sus pacientes, en determinados sujetos las conclusiones recogidas no se pueden aplicar. Individualmente la respuesta al tratamiento puede ser diferente y por tanto, influir en las recomendaciones terapéuticas.

Aunque todas las opciones terapéuticas están aprobadas para pacientes con edad inferior a los 12 años, los estudios incluidos no incluyen niños; por tanto, no se puede llegar a ninguna conclusión a pesar de los datos que conocemos en este grupo de edad. El médico debe asumir la elección de extrapolar los resultados conocidos en la población adulta a los niños. Sin embargo, la probabilidad de efectos adversos debe ser considerada. Igualmente, los resultados obtenidos no deben aplicarse a embarazadas, lactantes y ancianos.

Los estudios sobre los que se apoya esta actualización, incluyen generalmente adultos con RAE por sensibilización a pólenes y de intensidad moderada a grave. Más investigaciones son necesarias para definir si las conclusiones alcanzadas en esta guía pueden aplicarse a otro

grupo de pacientes y con sensibilizaciones a otros aeroalérgenos (por ejemplo, niños y pacientes sensibilizados a ácaros, hongos y epitelios).

Otra potencial limitación de esta revisión sistemática es que el tamaño de la muestra suele ser pequeño en la mayoría de los estudios y ensayos incluidos. Por otra parte, hay que tener en cuenta el sesgo debido a los estudios con resultados negativos no publicados así como a la imposibilidad de determinar correctamente la información completa de todas las fuentes de financiación de estos estudios.

Esta revisión sistemática no hace ninguna referencia ni aseveración sobre la utilización de antihistamínicos orales solos en el tratamiento inicial de la RAE o en tratamiento de la RAP o RAE leve.

CONCLUSIÓN

Resumiendo, tras la revisión de los diferentes comportamientos terapéuticos en la RA, las siguientes conclusiones están garantizadas. Cuando se contempla monoterapia, la utilización de CEIN es una elección más efectiva que los antileucotrienos. Cuando un paciente no tiene un buen control con CEIN y se plantea añadir un AH, la mejor opción es un AHIN no vía oral, a pesar de que los efectos adversos con esta combinación son mayores que con CEIN únicamente.

Esta guía práctica fue diseñada para facilitar la actitud terapéutica a tomar en la RAE del adulto. No intenta definir un tratamiento estándar y no se debe interpretar como un manejo terapéutico de la RAE estricto y exclusivo

BIBLIOGRAFÍA:

Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 489-511