

PUNTO DE ENCUENTRO**REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARAGONESA
DE ALERGOLOGÍA**

En esta sección se publican los trabajos presentados en las reuniones científicas organizadas por Sociedades Autonómicas o Regionales de Alergología e Inmunología Clínica. En este número se publican los trabajos presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Aragonesa de Alergología, celebrada en Formigal en febrero de 1998. Los trabajos pertenecientes a esta reunión publicados en esta misma revista en otras secciones así como los publicados en otras revistas, aparecen únicamente referenciados en esta sección.

CONFERENCIA INAUGURAL**Alergenos despigmentados y polimerizados con glutaraldehído**

M. Casanovas

Director Médico de CBF LETI, SA

Un análisis químico y espectroscópico de los extractos polínicos convencionales de alto peso molecular muestra una proporción importante de pigmentos vegetales, especialmente flavonoides, que no se elimina durante la etapa de diálisis y permanece estrechamente absorbida a las proteínas alergénicas. Los pigmentos residuales (flavonoides) de los extractos tradicionales de proteínas de polen se revelan en el espectro de absorción UV (donde los máximos se suelen observar en la región de 350-360 nm) como causantes de la elevación inespecífica del máximo de absorción típico de las proteínas a 275 nm.

Los extractos de ácaros del polvo doméstico, predializados a través de membranas de 10 kDa no contienen, lógicamente, flavonoides absorbidos. Éstos retienen péptidos, ácidos nucleicos y melanoidinas absorbidos a la matriz proteica.

Los extractos de pólenes y de ácaros, incluso después de dializar por membranas de 10 kDa, retienen componentes de bajo peso molecular absorbidos a la matriz proteica.

La purificación de proteínas alergénicas por despigmentación no disminuye su capacidad de unión de anticuerpos IgE específicos de sujetos alérgicos. *In vivo*, tampoco se observa una variación en la respuesta inducida al realizar *prick* test.

Los compuestos de bajo peso molecular absorbidos a la matriz proteica bloquean los grupos amino libres, por lo que el proceso de despigmentación libera grupos reactivos críticos para la preparación de alergenos polimerizados, por lo que los extractos despigmentados de pólenes y ácaros son la fuente ideal para la producción de alergenos polimerizados.

Los polímeros obtenidos de esta manera muestran una disminución muy importante de la capacidad de unión a IgE específica, además de una gran reducción en respuesta cutánea.

Sin embargo, los extractos despigmentados y polimerizados inhiben la unión a IgG específica en un grado semejante que el extracto sin polimerizar, lo que significa que durante el proceso de polimerización se mantienen los epitopos reconocidos por IgG específica.

Estos extractos presentan: 1) reducción de la actividad alergénica, lo que conlleva a la posibilidad de usar mayor dosis inicial, a disminuir el número de inyecciones para una terapia efectiva y a decrecer la incidencia y el riesgo de reacciones adversas; 2) ausencia de variación de la capacidad de ser reconocidos por IgG específica; 3) mayor estabilidad, y 4) margen terapéutico más amplio que los extractos convencionales.

PRIMERA PONENCIA: ASMA OCUPACIONAL

Moderador: E. Losada. *Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

Diseño de estudios epidemiológicos en poblaciones expuestas a alergenos inhalados en el medio laboral

S. Quirce Gancedo

Servicio de Alergia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios pueden clasificarse en experimentales y de observación. En los primeros, el tipo de diseño de estudio más potente y habitualmente utilizado en la investigación clínica es el aleatorizado, a doble ciego y controlado. Sin embargo, este tipo de estudio, por razones éticas obvias, no es aplicable en la realización de estudios epidemiológicos de asma ocupacional (AO). El otro modelo de diseño de estudio es el de observación, que puede clasificarse en tres grupos: estudios longitudinales o de cohortes, que proporcionan información sobre la incidencia de una determinada enfermedad; estudios transversales, que sirven para determinar la prevalencia, y estudios de casos y controles, que buscan demostrar que existe una asociación entre un determinado factor de riesgo laboral y una o varias enfermedades, así como la magnitud de esta relación.

En el estudio longitudinal o de cohorte, la población objeto del estudio se define en un determinado momento, a partir del cual será estudiada para observar la aparición de la enfermedad y determinar la incidencia de la misma en un cierto período. La población debería seleccionarse antes de comenzar la exposición, puesto que si la población se define una vez que la exposición ha comenzado puede haber sufrido ya determinados factores de selección o sesgo. Este tipo de estu-

dios se han realizado raramente en la investigación epidemiológica del AO, principalmente por su larga duración y coste. Sin embargo, si se diseña correctamente y se efectúa un adecuado seguimiento de la población, es el mejor diseño para estudiar no sólo la incidencia del AO, sino también sus determinantes y su historia natural.

El estudio de casos y controles se emplea habitualmente para identificar factores o marcadores de riesgo en una población. En este diseño, los casos se identifican y se comparan con los controles para obtener información sobre factores ambientales y/o del huésped. Este tipo de estudio tendría interés si los casos y los controles se incluyeran en un estudio longitudinal o de cohorte, emparejándolos en función de los niveles de exposición, para estudiar marcadores del huésped, o bien, emparejándolos de acuerdo con sus marcadores personales, para estudiar las diferencias de exposición ambiental. No obstante, este diseño de estudio se ha empleado en escasas ocasiones en la investigación del AO.

El diseño de estudio transversal se ha utilizado ampliamente para determinar la prevalencia del AO y sus determinantes.

Este tipo de estudios sirve para determinar la frecuencia de la exposición y la enfermedad (prevalencia) en un momento dado, por lo que también se han denominado estudios “fotográficos”. Miden la prevalencia de la enfermedad con sus determinantes (comparan la prevalencia de enfermar con respecto a los diferentes niveles de exposición a una sustancia laboral). La prevalencia es una medida que, a su vez, depende de la tasa de incidencia, de la tasa de curación y de la duración de la enfermedad. Entre las ventajas de este tipo de estudios destaca que son más fáciles de realizar y no tan costosos como los longitudinales. El principal inconveniente del estudio transversal, que es común al estudio de todas las enfermedades respiratorias ocupacionales, aunque más acusado en el AO, es el “efecto del trabajador sano”. Este fenómeno se refiere al hecho de que la frecuencia de enfermedad en ciertos grupos de trabajadores puede ser inferior a la de la población general. En primer lugar, existe un proceso de selección a la hora de incorporarse a una determinada profesión, una autoselección o selección por motivos médicos, lo que hace que la salud de los trabajadores sea superior a la de la población

general. Pero todavía más importante en el caso del AO, existe un proceso de selección que opera durante toda la vida laboral del trabajador, de modo que sólo los más dotados o menos propensos a desarrollar determinadas enfermedades en relación con su actividad laboral continúan en su puesto, mientras que los que se ven afectados cambian de puesto o abandonan el trabajo al cabo de cierto tiempo. Este sesgo tiende a infraestimar los riesgos y por tanto, puede enmascarar el riesgo de algunas de las exposiciones presentes en el medio laboral. Otra limitación de los estudios transversales consiste en su incapacidad para identificar la causa y el efecto, por lo que no sirven para establecer este tipo de relaciones.

MÉTODOS EMPLEADOS EN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de AO requieren la identificación de los trabajadores afectados. La identificación de los casos podría realizarse siguiendo el procedimiento diagnóstico habitual del AO con fines clínicos, que comprende la historia o cuestionario, pruebas de función pulmonar, estudio de la hiperreactividad bronquial inespecífica, pruebas de sensibilización (*prick test* e IgE específica), monitorización seriada del flujo espiratorio máximo (FEM) y pruebas de provocación bronquial específica. No obstante, aplicar esta metodología diagnóstica es difícil, cuando no imposible, cuando se estudian grandes poblaciones de trabajadores. Por otro lado, no existe ningún test diagnóstico simple y específico que permita identificar los casos.

Cuestionarios. La historia clínica abierta se sustituye habitualmente por un cuestionario estandarizado sobre síntomas respiratorios. Los cuestionarios del *British Medical Research Council* y de la *American Thoracic Society Division of Lung Diseases* (ATS-DLD), originalmente desarrollados para el estudio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, han sido también ampliamente utilizados en la investigación del AO, especialmente las preguntas referidas a los episodios de disnea y sibilancias. No obstante, estos cuestionarios son muy poco específicos para identificar los pacientes con asma.

Recientemente, la *International Union against Tuberculosis and Lung Disease* ha desarrollado un cuestionario para el estudio epidemiológico del asma, cuya validez y reproducibilidad ha sido estudiada en cuatro lenguas distintas y del que existe una versión disponible en español. Ninguno de estos cuestionarios contiene preguntas específicamente dirigidas a la relación de los síntomas con la exposición laboral, por lo que es necesario incluir preguntas que contemplen este aspecto. Aun teniendo en cuenta este aspecto, se ha descrito que el cuestionario, en el mejor de los casos, es una prueba con buena sensibilidad pero con baja especificidad, por lo que no puede utilizarse aisladamente para el diagnóstico del AO. No obstante, el cuestionario es un elemento clave como primer paso para la identificación de casos en la investigación del AO.

Espirometría. La espirometría es la prueba de función pulmonar más adecuada en el estudio del asma y aporta información valiosa en los estudios epidemiológicos. De especial interés será la demostración de obstrucción reversible al flujo aéreo mediante una prueba broncodilatadora. Las mediciones del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) antes y después de la jornada laboral se han utilizado para confirmar la relación de los síntomas con la exposición laboral y han mostrado su utilidad en el estudio de la bisnosis. Sin embargo, los cambios transjornada del FEV₁ superiores al 10% no son sensibles ni específicos en el diagnóstico del AO.

Monitorización del FEM. La monitorización seriada del FEM durante períodos de trabajo y de baja laboral tiene una buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del AO. Por tanto, esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar la monitorización del FEM debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor de FEM y de cómo registrar en un diario los síntomas y el consumo de medicación, así como anotar la jornada laboral y el tipo de exposición. La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que se registre el FEM durante al menos dos

semanas mientras el sujeto está trabajando y un mínimo de 7-10 días cuando se encuentra fuera del trabajo. El FEM debe medirse al menos cuatro veces al día y el uso de medicamentos no debe cambiarse durante todo el período de monitorización, ya que los resultados pueden ser difíciles de interpretar si el tratamiento se modifica. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para analizar los resultados.

A pesar de las ventajas de la monitorización seriada del FEM y los buenos resultados obtenidos en el diagnóstico del AO, este método también tiene inconvenientes y limitaciones; principalmente que es necesaria la cooperación de los pacientes y que puede haber manipulación y falsificación de los resultados. Una forma de solucionar este problema es utilizar un medidor de FEM portátil computadorizado, que permite almacenar la hora de la medición y el valor del FEM en un microprocesador y posteriormente, visualizar los resultados en un ordenador. Otra manera de asegurar la fiabilidad de los resultados es determinar el valor de PC₂₀ metacolina de forma seriada.

Medición de la reactividad bronquial inespecífica. La determinación del grado de hiperreactividad bronquial inespecífica (HBI) frente a agentes broncoconstrictores, generalmente metacolina, sirve para confirmar el diagnóstico de asma cuando la espirometría basal es normal.

La existencia de HBI es una característica tanto del asma no ocupacional como ocupacional. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la ausencia de HBI en un paciente con sospecha de AO no excluye el diagnóstico, especialmente si esta prueba se realiza cuando el paciente lleva mucho tiempo sin exponerse al agente sospechoso en el medio laboral. Se ha descrito que la HBI puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y que disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral.

La determinación seriada de la HBI es un buen método, aunque relativamente costoso, de demostrar que la presencia de asma bronquial está relacionada con la exposición laboral. La HBI generalmente aumenta durante un período de exposición en el trabajo y disminuye cuando cesa la misma. Esta prueba se utiliza asociada a la monitorización del FEM cuando se sospecha una

posible falsificación de los resultados del FEM. No obstante, la medición seriada de la PC₂₀ no aumenta la sensibilidad ni especificidad de la monitorización del FEM.

Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC₂₀. Variaciones de más de dos veces en la PC₂₀ se consideran significativas. Para que los cambios en la PC₂₀ puedan valorarse adecuadamente es necesario que la prueba de metacolina se realice de forma estandarizada y en el mismo laboratorio. A pesar de que la HBI suele disminuir tras cesar la exposición, la persistencia de cierto grado de HBI no es infrecuente.

Pruebas inmunológicas. Cuando existe una sensibilización mediada por IgE, lo que ocurre con la mayoría de los agentes de alto peso molecular, es posible utilizar pruebas cutáneas y pruebas *in vitro* para su detección. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata constituyen un método sencillo y asequible que sirve para poner de manifiesto la existencia de sensibilización frente a un determinado antígeno. No obstante, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es una evidencia suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

Las pruebas cutáneas de punción (*prick test*) constituyen el método de elección porque son relativamente seguras, específicas y, por lo general, más sensibles que las técnicas serológicas de inmunoabsorción. Entre las últimas, la prueba de radioalergoabsorbancia (RAST) y el ELISA son las más empleadas. La fiabilidad y la rentabilidad de las pruebas tanto cutáneas como serológicas dependen, en buena medida, de la potencia y estandarización de los extractos empleados. Lamentablemente, la mayor parte de los alergenos ocupacionales no han sido caracterizados ni estandarizados o no están disponibles para su uso comercial.

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata carecen prácticamente de valor para la mayor parte de los agentes de bajo peso molecular, con la excepción de las sales de platino. Los

mecanismos responsables del AO causado por agentes de bajo peso molecular son poco conocidos. La existencia de sensibilización frente a estos agentes es difícil de demostrar y su investigación constituye un auténtico desafío para alergólogos e inmunólogos. Algunos de los agentes de bajo peso molecular causantes de AO son sustancias químicas reactivas que se combinan con proteínas orgánicas, tales como los anhídridos ácidos, lo que permite obtener conjugados hapteno-proteína transportadora que pueden ser utilizados en diversas pruebas inmunológicas.

Provocación bronquial específica. La prueba de provocación bronquial específica consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba se utiliza, en su contexto clínico, para confirmar el diagnóstico de AO, pero no puede aplicarse masivamente a todos los participantes en estudios epidemiológicos. No obstante, en ocasiones debe emplearse para confirmar el diagnóstico en aquellos trabajadores en quienes se establezca la sospecha de AO mediante los métodos de cribaje.

La provocación bronquial específica sirve, al igual que la monitorización seriada del FEM, para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas de asma del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral y es la prueba más fiable en el diagnóstico del AO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz Frutos C, Asúa Batarrita J, Fernández Ajuria A. Epidemiología laboral. En: Benavides FG, Ruiz C, García AM, ed. Salud laboral 129-139.
2. Smith AB, Castellan RM, Lewis D, Matte T. Guidelines for the epidemiologic assessment of occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 1989; 89: 794-805.
3. Chan-Yeung M, Malo JL. Epidemiology of occupational asthma. En: Busse WW, Holgate ST, ed. Asthma and Rhinitis 44-57.
4. Medical Research Council, Committee on the Etiology of Chronic Bronchitis. Standardized questionnaire on respiratory symptoms. Br Med J 1960; 2: 1665-1668.
5. Ferris BG. Epidemiology standardization project. Am Rev Respir Dis 1997; 118(suppl): 1S-120S.
6. Burney PGL, Laitinen LA, Perdriest S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. Eur Respir J 1989; 2: 940-945.
7. Venables KM, Farrer N, Sharp L, et al. Respiratory symptoms questionnaire for asthma epidemiology: validity and reproducibility. Thorax 1993; 48: 214-218.
8. Kogevinas M, Antó JM, Soriano JB, et al. The risk of asthma attributable to occupational exposures. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 137-143.
9. Malo JL. The case for confirming occupational asthma: Why, how much, how far? J Allergy Clin Immunol 1994; 91: 967-970.
10. Dales RE, Ernst P, Hanley JA, et al. Prediction of airway reactivity from responses to a standardized respiratory symptom questionnaire. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 817-821.
11. Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, et al. Is an open questionnaire a satisfactory means for diagnosing occupational asthma? Am Rev Respir Dis 1991; 143: 528-532.
12. Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J, Cartier A, Boulet LP, Côté J, et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and nonallergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. Eur Respir J 1992; 5: 40-48.
13. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. Chest 1991; 100: 63-69.
14. Quirce S, Contreras G, Dybuncio A, Chan-Yeung M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1100-1102.

Estudio epidemiológico de alergia ocupacional por *Tetranychus urticae* en trabajadores de invernadero

A.M. Navarro, J. Delgado^a, M.C. Sánchez, J.C. Orta, A. Martínez^b, J. Conde^a

Unidad de Alergia, Hospital El Tomillar. Sevilla
^aServicio de Alergia, Hospital Virgen Macarena. Sevilla
^bIfidisa-Arístegui. Bilbao

Los ácaros fitófagos comúnmente conocidos como "arañas rojas" son parásitos habituales de cultivos, plantas ornamentales y árboles frutales.

Una de estas arañas rojas es el *Tetranychus urticae*, ácaro macroscópico (0,3-0,5 mm de largo) que pertenece al orden *Acari*, suborden *Prostigmata* y familia *Tetranychidae*. Su distribución es universal, sobre todo en ambientes cálidos y húmedos y es considerado como el tetránquido más frecuente y perjudicial en plantas herbáceas, ya que es capaz de desarrollarse de forma óptima sobre más de 150 especies vegetales de interés económico¹.

En nuestro área de influencia sanitaria la agricultura constituye la principal actividad laboral, especialmente el cultivo de claveles en invernadero, que por sus especiales características de temperatura y humedad sufre frecuentemente la plaga de *T. urticae*. Calculamos que alrededor de 13.000 personas se dedican parcial o permanentemente a esta actividad, lo que ha condicionado la existencia de un número elevado de trabajadores de invernadero entre nuestros enfermos. Se ha observado que estos pacientes cumplían criterios de patología alérgica, aunque sin encontrar en muchos casos hipersensibilidad a alérgenos comunes.

Tras conocer descripciones de casos aislados de sensibilidad a *T. urticae*²⁻⁴ iniciamos un estudio en una muestra de trabajadores de invernadero que consultaron por patología alérgica financiado con una beca de la Fundación de la SEAIC⁵. Se constató que *T. urticae* presentaba una alta capacidad sensibilizante (66%), y en nuestra experiencia, tanto el *prick* como el RAST ofrecían una alta rentabilidad diagnóstica⁶.

Otros estudios han venido a corroborar la importancia de *T. urticae* como alérgeno profesional en trabajadores agrícolas de campo abierto⁷, así como su capacidad para producir sensibilización por sí solo o asociado a otros tetránquidos⁸; en algunos casos se ha demostrado un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV⁹.

Este alérgeno se ha caracterizado mediante estudios de inmunodetección, se ha apreciado una banda proteica relevante en el rango de 19 kDa, sin apreciar reactividad cruzada con *Dermatophagoides pteronyssinus*¹⁰. También se ha valorado la capacidad sensibilizante de *T. urticae* según el cultivo al que parasite mediante un trabajo becado por la Fundación SEAIC y cuyos resultados preliminares se presentaron en Rodas¹¹.

Estamos, pues, ante un alérgeno de nueva

caracterización y aunque los trabajos realizados apuntan a considerarlo como un alérgeno ocupacional altamente sensibilizante, todos ellos se han realizado sobre muestras de pacientes con síntomas sugestivos de alergia ocupacional, sin existir aún datos epidemiológicos sobre la prevalencia real de sensibilización a *T. urticae* en trabajadores expuestos. Por ello, se ha diseñado un estudio epidemiológico transversal que permita valorar la importancia del *T. urticae* como causante de patología ocupacional en invernadero, contando de nuevo con el apoyo de la Fundación de nuestra Sociedad.

Los objetivos del estudio han sido: 1) conocer la prevalencia de sensibilización y alergia ocupacional a *T. urticae*, en una muestra representativa de trabajadores de invernadero, y 2) identificar factores de riesgo de los trabajadores que permitan predecir el futuro desarrollo de la sensibilidad a *T. urticae*: edad, sexo, atopia, tipo de cultivo, exposición continua o esporádica y tiempo de latencia para la sensibilización.

MATERIAL Y MÉTODO

Selección de la muestra. Se realizó un estudio de campo en dos cooperativas del término municipal de Los Palacios (Sevilla) que suman unos 1.500 trabajadores de invernadero de claveles y 300 de hortalizas. Se estudiaron 246 trabajadores seleccionados de un modo aleatorio, con las siguientes condiciones de inclusión: haber estado sometido al menos un año de exposición y formar parte de un núcleo laboral completo.

Como controles no expuestos profesionalmente se incluyeron 152 pacientes atópicos y 75 no alérgicos procedentes de nuestra Unidad, sin actividad agrícola.

Cuestionario clínico. Se realizó por la misma persona y recogió: datos de filiación, edad, sexo; antecedentes personales de atopia: *prick* positivo a inhalantes; sintomatología previa al trabajo en el invernadero; empeoramiento o aparición de síntomas alérgicos en el invernadero; reconocimiento de *T. urticae* en el medio laboral; empeoramiento en relación con *T. urticae*, y si se manifestaba de forma exclusiva con éste; tiempo de exposición (años trabajando en el invernadero); tiempo de latencia

(diferencia entre el tiempo de exposición y el inicio de síntomas); forma de exposición: continua o temporal (menor de 6 meses cada año), y cultivo con el que trabaja: claveles, hortalizas.

Pruebas cutáneas

a) *T. urticae*. Se obtuvo el extracto alergénico con valor diagnóstico documentado¹⁰ a partir de hojas de tronco de clavel intensamente parasitadas por *T. urticae*; las hojas se mantuvieron en agitación con PBS (100 mg/ml) durante 12 horas; el extracto se filtró y liofilizó. La concentración se homologó con extracto de referencia mediante RAST inhibición resultando una concentración final de 2 mg/ml. Se realizó el *prick* por duplicado, siguiendo las recomendaciones de la EAACI para la realización de estudios epidemiológicos¹².

b) Batería de aeroalergenos: Ácaros (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), alternaria, epitelios (perro, gato), pólenes (gramíneas, *olea*, *chenopodium*) de ALK-Abelló SA, mediante habitual técnica de *prick*.

La lectura se realizó a los 15 minutos y se consideró una respuesta como positiva cuando la media del diámetro de la pápula era superior a 3 mm, descontando la pápula que pudiera originar el control negativo.

IgE específica. Mediante técnica de RAST, utilizando el mismo extracto que para el *prick*. Se realizó como apoyo diagnóstico en los siguientes casos:

A. En todos los trabajadores de invernadero que referían empeoramiento laboral, así como en todos en los que el *prick* era positivo o dudoso. También se realizó como control en 25 trabajadores sin clínica laboral y con *prick* negativo.

B. En los sujetos controles no expuestos atópicos y no atópicos si presentaban *prick* positivo a *T. urticae*.

Se consideró positiva la IgE específica a partir de clase 1, previa clasificación en: RAST 0 < 0,35; RAST 1: 0,35-0,7; RAST 2: 0,7-3,5; RAST 3: 3,55-17,5, y RAST 4: >17,5 PRU/ml.

Definiciones. Teniendo en cuenta que *T. urticae* es plaga habitual de invernadero, se consideró como expuesto sensibilizado a *T. urticae* cuando el *prick* con *T. urticae* resultó positivo en los trabajadores de invernadero, y como expuesto alérgi-

co a *T. urticae* cuando, además de un *prick* positivo con *T. urticae*, existía clínica sugestiva de patología alérgica (empeoramiento o aparición de síntomas en el invernadero).

Estudio estadístico. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 2.0 instalado en un PC Pentium MMX 166. Se aplicaron pruebas paramétricas para muestras que cumplían los requisitos de normalidad y pruebas no paramétricas cuando no lo cumplían. Se aplicó para comparación de variables cualitativas la prueba de ji cuadrado, con corrección de Yates cuando el número de efectivos era inferior a 5 en alguna de las condiciones.

RESULTADOS

a) Trabajadores de invernadero

El grupo de 246 trabajadores de invernadero estaba compuesto por 142 varones y 104 mujeres (58 y 42%, respectivamente), con una edad media de 33,16 años (DE 13,01). Existía antecedentes personales de atopia en 80 (32%) trabajadores.

Datos clínicos. Casi todos los trabajadores (93%) reconocían a *T. urticae* como plaga habitual en su invernadero. El 28,5% de los individuos referían sintomatología clínica sugestiva de enfermedad alérgica en relación con su trabajo en el invernadero y el 81% de ellos la comenzaron a presentar una vez iniciado su trabajo en este ambiente. El 71,5% de los trabajadores permanecían asintomáticos en su medio laboral.

Test cutáneos con T. urticae. De los 246 trabajadores expuestos se encontró que existía dermatografía en 5 individuos, a la vez que IgE específica negativa, por lo que se excluyeron del estudio y los datos baremados se refieren a un total de 241 trabajadores, con los siguientes resultados: no sensibilizados (*prick* con *T. urticae* negativo), 180/241 trabajadores (75% de la muestra), y sensibilizados (*prick* con *T. urticae* positivo), en 61 (25%), de los cuales 16 eran monosensibles a *T. urticae* y el resto reconocían otros alérgenos (ácaros 29, pólenes 27, epitelios 6, Alternaria 1).

IgE específica. Se realizó a los siguientes trabajadores de invernadero:

Tabla I. Relación entre el resultado del *prick* frente a *T. urticae* (TU) y los datos clínicos

Clínica en el invernadero	Prick TU (-)	Prick TU (+)	Total
Sí	24	45	69
No	156	16	172
Total	180	61	241

– A 60 de los 61 tabajadores con *prick* con *T. urticae* positivo: positiva en 29 casos y negativa en 31, con la siguiente distribución: clase 0: 32, clase 1: 12; clase 2: 10; clase 3: 6; clase 4: 1 caso.

– A 6 trabajadores con *prick* dudoso: todos ellos con IgE específica clase 0.

– A 24 trabajadores que referían empeoramiento laboral a pesar de *prick* con *T. urticae* negativo: determinación negativa en todos.

– A 25 trabajadores sin clínica laboral y con *prick* negativo: IgE específica clase 0 en todos.

Relación entre datos clínicos y técnicas diagnósticas (Tabla I). De los 241 trabajadores, 45 (19% de la muestra) referían sintomatología clínica y tenían *prick* con *T. urticae* positivo, por lo que se consideraron como alérgicos a *T. urticae* (ATU). Se consideraron no alérgicos a *T. urticae* (NATU) al resto de los trabajadores (81%), sin hallar diferencias de edad o sexo significativas entre grupos. En 16 trabajadores (7%) se apreció sensibilización subclínica (no referían ningún síntoma a pesar de tener el *prick* positivo frente a *T. urticae*; la IgE específica fue negativa en todos ellos.

De los 69 trabajadores con síntomas en el invernadero, en 45 de ellos se apreciaba sensibilidad a *T. urticae* ($p < 0,0001$), lo que supone que, en nuestro medio, cuando un trabajador de invernadero refiera síntomas alérgicos, tendrá un *prick* a *T. urticae* positivo con una probabilidad del 65,5%.

De los 45 expuestos considerados con alergia ocupacional a *T. urticae*, distinguíamos síntomas compatibles con rinoconjuntivitis en 43 (96%), asma en 17 (38%) y urticaria en 12 (27%).

La IgE específica fue positiva en 24 de los 45 trabajadores con *prick* positivo, con clínica compatible excepto en dos casos. En los casos en que se realizó, se apreció que, con respecto al *prick*, la

Tabla II. Relación entre existencia de alergia a *T. urticae* y atopía

Atopia	NATU	ATU
Sí	44 (55%)	36 (45%)
No	152 (94%)	9 (6%)

NATU: no alergia a *T. urticae*; ATU: alergia a *T. urticae*.

sensibilidad de la IgE específica fue tan sólo del 53%, aunque con una especificidad del 97%; el valor predictivo positivo fue del 92% y el valor predictivo negativo, del 76%.

A partir de ahora el análisis de los resultados está centrado en los 45 trabajadores considerados como alérgicos a *T. urticae* (ATU).

Relación con atopía. Se ha encontrado un mayor porcentaje de ATU entre los atópicos que entre los trabajadores no atópicos ($p < 0,0001$) (Tabla II).

Empeoramiento con TU. En el cuestionario clínico 42 trabajadores referían notar agravamiento en relación con la exposición a *T. urticae* y en 15 de ellos la sintomatología sólo se producía de forma exclusiva con éste. Si se tiene en cuenta estos datos en relación con la alergia a *T. urticae* se aprecia una asociación estadística ($p < 0,0001$) entre el empeoramiento subjetivo en relación con *T. urticae* y la alergia a éste (Tabla III).

Forma de exposición. El 94% de los encuestados trabajaban de forma continua y sólo 15 eran temporeros, sin observar relación estadística valorable entre la forma de exposición y la alergia a *T. urticae*.

Tabla III. Relación entre existencia de alergia a *T. urticae* y empeoramiento a la exposición a *T. urticae*

Empeoramiento con <i>T. urticae</i>	NATU	ATU	Total
Sí	14	28	42
No	182	17	199
Total	196	45	241

NATU: no alergia a *T. urticae*; ATU: alergia a *T. urticae*.

Tabla IV. Relación entre exposición laboral y sensibilización a *T. urticae*

	Prick TU positivo	Prick TU negativo	Total
Expuestos (invernadero)	61	180	241
No expuestos (control)	19	208	227
Total	80	388	568

Tipo de cultivo. En la mayoría de los casos (53%) el cultivo era exclusivamente claveles, mixto en el 32% y exclusivo de hortalizas en el 15%. No se aprecian diferencias significativas entre los trabajadores de claveles y hortalizas en cuanto a la proporción de alérgicos a *T. urticae*.

Tiempo de exposición. El tiempo medio de exposición laboral fue de 6,57 años (DE 4,17). En los ATU el tiempo medio de exposición fue de 7,24 años y en los NATU, de 6,42 años, con diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos. En los sensibilizados subclínicos el tiempo medio fue de 8 años.

Tiempo de latencia. Se calculó para cada grupo de síntomas tan sólo en los ATU que no los presentaban antes del trabajo en el invernadero. Fue de 3,18 años para la rinoconjuntivitis, 4,73 para el asma y 3,4 años para la urticaria, sin diferencias significativas.

B) Controles no expuestos no atópicos

La muestra de 75 controles no atópicos estaba compuesta por 20 varones y 55 mujeres, con una edad media de 36,4 años. En todos los casos el test cutáneo fue negativo a *T. urticae*.

C) Controles no expuestos atópicos

La muestra de 152 controles atópicos estaba compuesta por 71 varones y 81 mujeres, con una edad media de 26,39 años.

Test cutáneo e IgE específica a *T. urticae*. El prick con *T. urticae* fue negativo en 133 atópicos (87,5%) y positivo en 19 (12,5%), aunque con un tamaño de pápula significativamente menor que en el grupo de invernadero. La IgE específica a TU fue negativa en todos ellos.

De los 10 casos positivos resultaron ser alérgicos a pólenes 16, a epitelios 5, a hongos 3 y a ácaros 11. De un total de 68 sujetos acarinosis de esta muestra tan sólo se obtuvo un resultado positivo en estos once.

D) Estudio estadístico de las muestras

Al analizar la sensibilización cutánea a *T. urticae* en la muestra global de expuestos y controles se encontró que la sensibilización a *T. urticae* está relacionada con la exposición laboral: la probabilidad de sensibilizarse es de 3,7 veces mayor entre los expuestos ($p < 0,0001$). La prevalencia global fue del 17% (Tabla IV).

DISCUSIÓN

La existencia de un alto porcentaje de patología incapacitante laboral en trabajadores de invernadero se explica por la exposición a gran número de factores potencialmente nocivos que incluyen desde las propias condiciones climáticas (temperatura, humedad) generadas en el interior de estas estructuras hasta la exposición a sustancias irritantes (insecticidas) y potenciales alérgenos.

Como en todo alérgeno ocupacional, en la patología producida por *T. urticae* existen implicaciones laborales, sociales y económicas de gran importancia para un gran número de familias que tienen en el cultivo intensivo de invernadero su medio de vida. Al ser un alérgeno ocupacional no valorado hasta hace pocos años, el objetivo de este estudio ha sido la obtención de datos para un mejor conocimiento de esta patología ocupacional que facilite la toma de decisiones terapéuticas y profilácticas individualizadas. Como resumen, se ha llegado a las siguientes observaciones:

– En nuestro medio, la mayoría de los trabajadores de invernadero se dedican al cultivo de claveles y realizan esta actividad de forma continua. Son minoría los que trabajan exclusivamente con hortalizas o de una manera temporal.

– Al ser *T. urticae* un ácaro macroscópico es fácilmente identificado por el 93% de los trabajadores cuando se encuentra en el invernadero, lo que facilitará la ejecución de las medidas profilácticas o terapéuticas que se dispongan.

– El 28,5% de los trabajadores del invernadero refieren sintomatología laboral, de los que más de la mitad (un 60%) refieren notar empeoramiento con la exposición a *T. urticae*.

– Una cuarta parte de los trabajadores de invernadero están sensibilizados a *T. urticae*.

– La prevalencia de alergia ocupacional a *T. urticae* ha sido del 19% de los trabajadores de invernadero.

– En nuestro medio, un trabajador que refiera síntomas alérgicos en el invernadero tendrá un *prick* a *T. urticae* positivo con una probabilidad del 65,5%. Es decir, que de cada tres trabajadores aproximadamente que refieran síntomas en invernadero, dos de ellos tendrán un *prick* positivo a *T. urticae*. En el resto de los casos no debe olvidarse que existen otras causas dentro de un invernadero que dan lugar a síntomas laborales.

– Se ha detectado sensibilización subclínica en el 7% de trabajadores.

– Como ocurre en otros alérgenos ocupacionales de alto peso molecular, se ha encontrado que la condición atópica predispone significativamente a sensibilizarse a *T. urticae*, el 45% de los sujetos atópicos que trabajen en un invernadero se hacen alérgicos a este ácaro y sólo ocurriría lo mismo en el 6% de sujetos no atópicos.

– Entre los sujetos que refieren empeorar con la exposición a *T. urticae*, la probabilidad de ser alérgico a él es del 63%.

– En nuestro estudio no existen diferencias estadísticas en cuanto a si es más sensibilizante la exposición continua o temporal a este alérgeno.

– El tipo de cultivo no parece influir significativamente en cuanto a la predisposición a la sensibilización.

– El tiempo medio de exposición fue mayor entre los alérgicos a *T. urticae* con respecto al resto de los trabajadores. No se han hallado diferencias en el tiempo de latencia para las distintas manifestaciones clínicas.

– En los 75 sujetos controles no atópicos el resultado del *prick* con TU fue negativo.

– En los sujetos controles atópicos se encontró *prick* positivo en 19, con un tamaño de pápula significativamente menor y con IgE específica negativa. Tal vez podríamos explicar dicho reconocimiento por el hecho de vivir en el medio rural, disponer de plantas ornamentales, o por reactividad cruzada con otros alérgenos.

– La IgE específica ha resultado ser menos sensible que el *prick* en este estudio.

Para finalizar, habrá que tener en cuenta que a los cultivos que tradicionalmente se han desarrollado en invernadero (flores, hortalizas) se están añadiendo otros que han mostrado una gran rentabilidad cuando se realizan en estas condiciones. Parece evidente que en los próximos años este tipo de explotación agraria se ampliará a otros cultivos que actualmente se realizaban en campo abierto y no se debe olvidar qué cultivos al aire libre (especialmente frutales, algodón y vid) también adquieren a *T. urticae* como plaga.

Al confirmarse un importante papel patógeno de *T. urticae* son necesarias medidas de erradicación especialmente intensas y precoces, así como un abordaje individual en los individuos sensibilizados.

AGRADECIMIENTOS

A la fundación de la SEAIC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García F, Llorens JM, Costa J, Ferragut F. Ácaros de las plantas cultivadas y su control biológico, 1.^a ed. Alicante: Pisa eds; 1991; 97.
2. Reunala T, Bjorksten F, Forstrom L, Kanerva L. IgE mediated occupational allergy to a spider mite. Clin Allergy 1983; 13: 383-388.
3. Bacci D, Spadolini I, Silvi G. Rhinitis and professional asthma caused by sensitivity to *Tetranychus urticae*. Allergy 1992; 47(Suppl): 257.
4. Delgado J, Gómez E, Palma JL, et al. Occupational rhinoconjunctivitis and asthma caused by *Tetranychus urticae* (red spider mite). A case report. Clin Exp Allergy 1994; 24: 477-480.
5. Delgado J, Navarro A, Orta JC, et al. Alergia ocupacional a *Tetranychus urticae* (araña roja) en trabajadores de invernadero: estudio clínico e inmunológico. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1996; 11: 149-156.
6. Navarro M, Delgado J, Orta JC, Conde J, Martínez J, Martínez A. Occupational allergy caused by *Tetranychus urticae* (TU): profitability of diagnostic methods. Allergy 1995; 50(Suppl 26): 177.
7. Astarita C, Francese A, Scala G, Sproviero S, Raucci G. Farmworkers occupational allergy to *Tetranychus urticae*: clinical and immunological aspects. Allergy 1994; 49: 466-471.

8. Burches E, Peláez A, Morales C, et al. Occupational allergy due to spider mites: *Tetranychus urticae* (Koch) and *Panonychus citri* (Koch). *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1262-1267.
9. Astarita C, Di Martino P, Scala G, Franzese A, Sproviero S. Contact allergy: another occupational risk to *Tetranychus urticae*. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 732-738.
10. Delgado J, Orta JC, Navarro AM, et al. Occupational allergy in greenhouse workers: sensitization to *Tetranychus urticae*. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 640-645.
11. Bartomolomé B, Orta JC, Navarro AM, et al. Comparative allergenic study of *Tetranychus urticae* from different sources (carnation, cucumber, marrow). *Allergy* 1997; 52(Suppl 37): 55.
12. Haahtela T. Skin test used for epidemiologic studies. *Allergy* 1993; 48(Suppl 14): 76-80.

SEGUNDA PONENCIA: UTILIDAD PRÁCTICA DE LA DETERMINACIÓN DE TRIPTASA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Moderador: M.^a L. Sanz. *Médico Adjunto del Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona*

Cuantificación de la triptasa sérica en pacientes con anafilaxia

C. Sánchez Fernández*, M. Cuevas** y E. Losada*

*Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Servicio de Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

La triptasa es una proteasa neutra que se encuentra preformada en los gránulos secretores de los mastocitos humanos, que se libera, junto con otros mediadores, cuando se produce la activación y consiguiente degranulación de los mastocitos¹. La triptasa se ha encontrado en dos de los

tres tipos de mastocitos humanos descritos^{2,3} pero no está presente en otros tipos de células, excepto en los basófilos, donde se encuentra en cantidades insignificantes (300 a 700 veces menos que en los mastocitos del pulmón y de la piel)⁴.

Los mastocitos activados secretan, además de la triptasa, otros mediadores preformados, entre los que se incluye la histamina, proteoglicanos y otra proteasa neutra llamada quimasa, así como mediadores generados *de novo* como prostaglandina D₂, leucotrieno C₄ y factor activador de las plaquetas⁵. Todos estos mediadores son potencialmente útiles como marcadores de la activación mastocitaria. Sin embargo, a excepción de lo que ocurre con la triptasa, estos mediadores, o bien son producidos por otras células además del mastocito, por lo que la medición de los mismos no es específica de activación mastocitaria, o bien es técnicamente difícil cuantificarlos en los distintos fluidos biológicos.

La histamina, medida en plasma o en otros fluidos corporales, ha sido el mediador mastocitario más estudiado hasta la actualidad; presenta las siguientes características: una vida media de muy pocos minutos, ya que alcanza su concentración máxima, en la circulación periférica, a los 10-15 minutos después de la activación mastocitaria y retorna a los valores basales en 30 minutos; también está presente en los basófilos en cantidades importantes, por lo que no es un marcador exclusivo de los mastocitos, y es preciso un manejo muy cuidadoso de las muestras para evitar la hemólisis y la degranulación de los basófilos, con la consiguiente elevación artificial de los valores de histamina en la circulación.

Frente a lo anterior, la triptasa presenta las siguientes cualidades: aunque se libera de forma paralela a la histamina de los mastocitos activados⁶, no se suele detectar en la circulación hasta 30 minutos después, probablemente por la lenta capacidad de difusión a través de la matriz extracelular, al formar un complejo unido a proteoglicanos; tiene una vida media *in vivo* de 2 horas, con niveles pico en la circulación entre 1 a 2 horas tras su liberación y no retorna a sus valores basales en la circulación periférica hasta 4-6 horas después^{1,7}; su concentración no se afecta significativamente en muestras de suero sometidas a varios ciclos de congelación-descongelación o tras incubación a temperatura ambiente y a 37°C hasta 4 días⁸ y, por otro lado, la cantidad de triptasa procedente de los basófilos es prácticamente despreciable, por lo que no

es necesario un manejo muy cuidadoso de las muestras de sangre, una vez extraídas.

La *selectiva* presencia de la triptasa en los mastocitos, su *prolongada* vida media y el momento de alcanzar sus niveles pico en la circulación periférica, en relación con la histamina, que permite una *demora* en la recogida de las muestras y, por último, la posibilidad de *manipular* las muestras sin excesivo rigor, hacen que la triptasa pueda ser, actualmente, el marcador más útil de la activación de los mastocitos.

Por lo expuesto anteriormente, se propuso medir la triptasa sérica en pacientes que presentaron reacciones anafilácticas y/o anafilactoides de distinto grado de gravedad y de etiología diversa.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población estudiada

a) Pacientes. Los pacientes fueron escogidos de dos lugares distintos: Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal, donde habían acudido por padecer una reacción anafiláctica, y Laboratorio del Servicio de Alergia, donde presentaron reacciones al realizarse provocaciones controladas con fármacos o tras administración de inmunoterapia. En total se recogieron 19 pacientes (9 mujeres y 10 varones), con una edad media de 39,1 años (intervalo: 20-62).

b) Controles. Se escogieron 24 personas sanas sin clínica de atopia y con IgE total sérica dentro de límites normales (<85 KU/l, realizada por CAP System del Laboratorio Pharmacia). De ellos 11 fueron mujeres y 13 varones, con una edad media de 29,3 años (intervalo 18-50).

Las muestras de sangre se tomaron por punción de una vena periférica y se centrifugaron para la obtención de suero. La extracción de las mismas se realizó entre 1 a 3 horas después del inicio de los síntomas, excepto un caso en que se hizo a las 11 horas. Además, se tomaron muestras de sangre al menos 15 días tras la desaparición de la clínica para medir la triptasa basal.

Medición de la triptasa sérica

Se utilizó el llamado UniCAP para la triptasa, del laboratorio Pharmacia, el cual es un fluoroenzimainmunoanálisis (FEIA), a diferencia del radioinmunoanálisis (RIA) que se ha venido utili-

zando en la mayoría de trabajos publicados hasta la actualidad⁹. El utilizar una u otra técnica tiene su importancia, como se explica a continuación, además del inconveniente de utilizar isótopos radiactivos en el RIA.

Se han descrito dos formas de triptasa, las llamadas α y β -triptasa, respectivamente^{10,12}, y se ha visto que la α -triptasa es la forma predominante en la circulación periférica tanto en condiciones basales en individuos normales como en pacientes con mastocitosis sistémica, en los que se encuentra muy elevada. Sin embargo, parece ser que la forma que se eleva predominantemente cuando hay una reacción alérgica es la β -triptasa¹³. Pues bien, el RIA utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón llamado B 5 que captura mucha menos triptasa y, por tanto, se detecta menos, que el anticuerpo monoclonal B 12 utilizado en el FEIA actual y esto podría deberse a que el anticuerpo B 5 sólo detecte la β -triptasa, mientras que el B 12 detectaría tanto la α como la β -triptasa. Esto explicaría por qué la triptasa basal con el RIA es casi siempre indetectable mientras que es claramente detectable con el nuevo método y, sin embargo, existe una correlación lineal entre los valores de la triptasa tras una reacción anafiláctica al comparar los dos métodos¹⁴.

RESULTADOS

Todos los controles tuvieron una triptasa sérica por debajo de 5 $\mu\text{g/L}$ y, de hecho, en la mayoría fue menor a 3 $\mu\text{g/L}$ (Fig. 1).

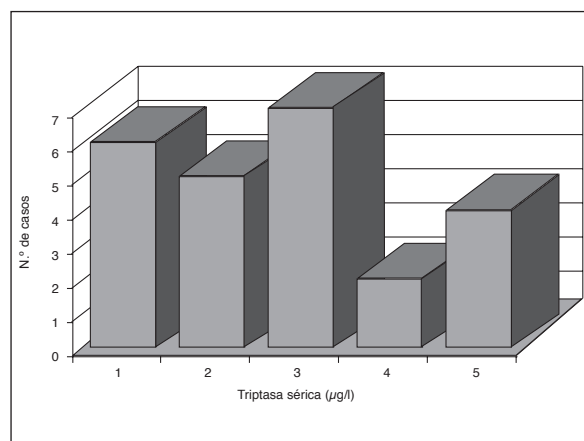


Fig. 1. Triptasa sérica en los sujetos control.

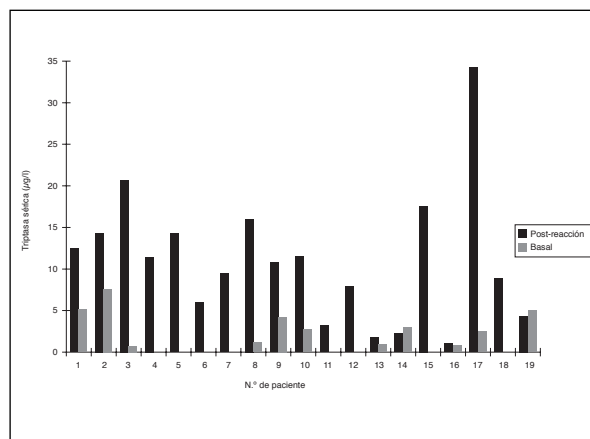


Fig. 2. Triptasa sérica en los pacientes.

En 14 de nuestros 19 pacientes los valores de triptasa sérica alcanzados tras presentar los síntomas fueron claramente mayores que los de los controles, es decir, mayor de $5 \mu\text{g/L}$, mientras que en 5 de los pacientes fueron menores. La triptasa basal sólo se pudo obtener en 11 de los pacientes y en éstos, la triptasa tras la reacción, fue más del doble de la basal en 7 de ellos y similar a la basal en los 4 restantes; estos últimos son aquellos pacientes en los que la triptasa tras los síntomas había sido menor de $5 \mu\text{g/L}$ (Fig. 2).

Para analizar los resultados obtenidos los pacientes se dividieron en tres grupos según tuvieran la triptasa sérica tras la reacción, menor de 5, entre 5 y 10 y mayor de $10 \mu\text{g/L}$. El límite de 5 se escogió porque todos los controles estaban por debajo del mismo y el límite de 10 porque éste constituye la media más dos desviaciones estándar de un amplio grupo control (83 individuos) utilizado por Schwartz et al.¹⁴, autores que usaron un método similar al nuestro, con anticuerpos monoclonales B 12.

Los 5 pacientes con triptasa menor de $5 \mu\text{g/L}$ tuvieron en todos los casos únicamente síntomas cutáneos muy leves, excepto el caso 16, que presentó tos de poca intensidad; tampoco fue importante el edema labial del caso 19. En todos ellos la triptasa tras la reacción fue similar a la basal; incluso, en un caso resultó ligeramente por debajo de la basal (Tabla I).

Hubo 4 pacientes con triptasa entre 5 y $10 \mu\text{g/L}$, en ninguno de los cuales se pudo obtener triptasa basal. Aunque sólo presentaron síntomas cutáneos, como en el grupo anterior, éstos fueron más extensos y floridos (Tabla II).

En los 10 pacientes restantes la triptasa fue mayor de $10 \mu\text{g/L}$. De ellos, 3 presentaron únicamente urticaria-angioedema pero en todos la urticaria fue generalizada y el edema intenso y afectó

Tabla I. Pacientes con triptasa inferior a $5 \mu\text{g/L}$

Caso	Etiología	Síntomas	Triptasa ($\mu\text{g/L}$) (reacción/basal)
14	Aspirina/125 mg	Erupción en cara y tronco	2,55/3,87
11	Amoxicilina/500 mg	Erupción en cara y tronco	2,8/-
13	Amoxicilina/500 mg	Urticaria	2/<1
16	Nolotil®/0,25 cápsula	Prurito faríngeo, tos	1,1/<1
19	Amoxicilina/TC-ID ¹	Edema labial	4,6/5,3

¹Test cutáneo en intradermoreacción.

Tabla II. Pacientes con triptasa entre 5 y $10 \mu\text{g/L}$

Caso	Etiología	Síntomas	Triptasa ($\mu\text{g/L}$) (reacción/basal)	Otros
6	Ingesta boquerones (Hs anisakis)	Erupción y prurito palmar	6,67/-	CAP anisakis 35 KU/L
7	Amoxicilina/500 mg	Urticaria	9,28/-	
12	Amoxicilina/500 mg	Urticaria y prurito palmoplantar	8,27/-	
18	Paracetamol/160 mg	Erupción y prurito palmar	9/-	Historia previa de UA con AINE

Hs: Hipersensibilidad; UA: Urticaria-angioedema; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla III. Pacientes con triptasa superior a 10 µg/L

Caso	Etiología	Síntomas	Triptasa (µg/L) (reacción/basal)	Otros
1	Inmunoterapia Apis mel ¹ /50 µg	Shock anafiláctico	12,6/5,39	
2	¿Idiopática?	Anafilaxia	14,1/7,66	
3	Ingesta avellanas (Hs avellanas)	Shock anafiláctico	21,2/<1	
4	Ingesta boquerones (Hs anisakis)	Anafilaxia	11,6/-	CAP anisakis 9,45 KU/L
5	Ingesta boquerones (Hs anisakis)	Urticaria-angioedema	14,1/-	CAP anisakis 19,5 KU/L
8	Aspirina/2 comprimidos	Urticaria-angioedema	16/1,97	
9	Ingesta marisco (Hs anisakis)	Urticaria-angioedema	11/4,5	Prick anisakis positivo
10	Ingesta boquerones (Hs anisakis)	Shock anafiláctico	11,6/2,61	CAP anisakis 35,2 KU/L
15	Pazbronquial®/15 mL	Eritrodermia descamativa	18/-	Tiempo de latencia 8 horas
17	Nolotil®/1 comprimido	Anafilaxia	34/2,48	Prick Nolotil® positivo

Hs: hipersensibilidad
¹Extracto de *Apis mellifera*.

fundamentalmente párpados y labios. El caso 15 también tuvo afección únicamente cutánea pero consistió en una eritrodermia intensa y generalizada con una descamación fina, sin afección de mucosas, que se inició con un tiempo de latencia de 8 horas tras la administración de un jarabe que contenía codeína, efedrina y benzoato sódico, entre otras sustancias y, aunque estos síntomas no son típicos de una reacción anafiláctica, la activación de los mastocitos fue evidente por el valor elevado de la triptasa. Los otros 6 pacientes presentaron una clínica más grave, con afección respiratoria o digestiva además de la cutánea y 3 de ellos tuvieron una hipotensión grave (Tabla III).

DISCUSIÓN

En estudios previos¹⁴⁻¹⁶ se ha informado que los valores de triptasa sérica tienen una correlación positiva con la gravedad de los síntomas, de modo que los más elevados corresponden a los casos de shock anafiláctico, lo cual también se ve en el presente estudio (Fig. 3), a pesar de que 2 de los pacientes con hipotensión grave tuvieron una triptasa únicamente de 12,6 y 11,6 µg/L, lo cual puede deberse a que las muestras se recogieron a las 3 y a las 11 horas, respectivamente, es decir, después de que la triptasa alcanzara sus valores pico en la circulación.

Schwartz et al.¹⁴ hallaron que la media de los valores de triptasa basal en 17 sujetos alérgicos a veneno de himenópteros que habían presentado un

shock anafiláctico tras provocación con picadura de himenópteros era estadísticamente más elevada que la encontrada en los 44 pacientes también alérgicos a himenópteros, y que tras la provocación no reaccionaron o tuvieron síntomas más leves; concluyeron que el nivel de triptasa basal podría ser un factor de riesgo para reacciones sistémicas graves tras provocaciones alérgicas en individuos sensibles. En los 11 pacientes del presente estudio en los que se consiguió una muestra basal (Fig. 4) los valores de triptasa están dispersos, independientemente de la gravedad clínica y no se puede concluir nada al respecto.

Un punto importante y sobre el que apenas se discute en la bibliografía revisada es qué nivel de

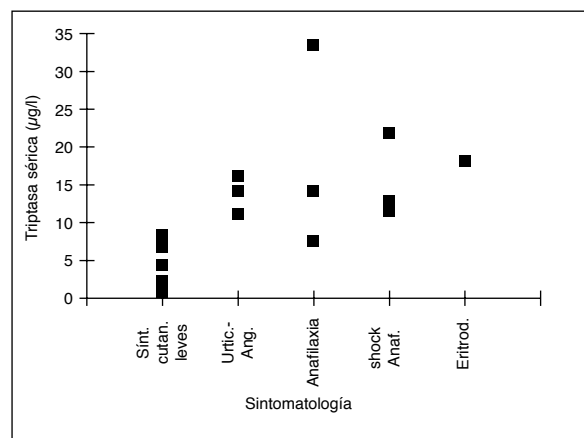


Fig. 3. Relación de la triptasa postreacción con la gravedad clínica.

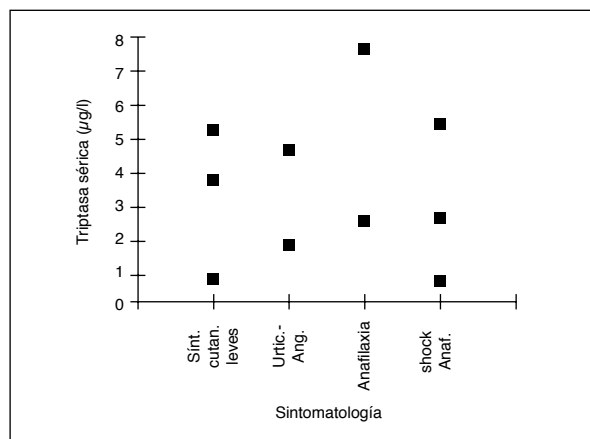


Fig. 4. Relación de la triptasa basal con la clínica.

triptasa debe considerarse elevado y es indicativo de activación mastocitaria. Así, al aplicar distintos criterios, en el presente estudio se obtendrían resultados dispares: Schwartz et al.¹⁴, en su artículo de 1994, establecen el punto de corte en $10 \mu\text{g/L}$ porque representa la triptasa media más 2 desviaciones estándar de su grupo control. Este criterio lo cumplen 10 de nuestros 19 pacientes (52%). Sin embargo, en ese mismo trabajo encuentran, por un lado, que 3 de sus casos control, que no eran alérgicos y estaban sanos, tenían una triptasa mayor de 10 y, por otro lado, algunos de los que presentaron reacciones leves tienen una triptasa menor de 10; además, comprobaron que la triptasa medida a los 60 minutos tras la reacción era, desde un punto de vista estadístico, significativamente mayor que la basal en todos los pacientes que presentaron síntomas tras la provocación, independientemente de su gravedad, por lo que se plantea que resulta más sensible, como indicador de activación mastocitaria, el incremento relativo de la triptasa sobre la basal en lugar de establecer un punto de corte en un valor absoluto. Bajo este último planteamiento, 8 de 11 pacientes de la serie estudiada de los que se conoce la basal (72%), tendrían la triptasa elevada.

Si seguimos las recomendaciones actuales del laboratorio Pharmacia de escoger el límite en $13,5 \mu\text{g/L}$, por ser el percentil 95 de sus 129 individuos control, sólo 6 de los pacientes estudiados (31%), tendrían la triptasa elevada; sin embargo, el per-

centil 95 de los controles es $4,7 \mu\text{g/L}$, lo que cumplen 14 pacientes (73%).

Por último, se debería reevaluar cuál es el curso temporal de la triptasa en la circulación periférica, ya que aunque Schwartz et al.⁷ lo establecieron en 1989, estos mismos autores en su trabajo de 1994¹⁴, con el nuevo método de medición de la triptasa, encontraron los niveles pico entre 15 a 60 minutos en lugar de entre 1 a 2 horas; y, por nuestra parte, el paciente correspondiente al caso 10 presentó una triptasa a las 11 horas mucho mayor que la basal.

Así pues, cabe concluir que:

1) La triptasa sérica aumenta claramente en pacientes con reacciones anafilácticas o anafilactoides si éstas alcanzan una cierta intensidad. Además, se ve una correlación positiva entre los valores de triptasa sérica y el grado de gravedad clínica, en concordancia con lo previamente publicado. Sin embargo, no se ha encontrado una relación clara entre el nivel de triptasa basal y la gravedad de los síntomas.

2) Es necesario realizar estudios con muestras más amplias y con el nuevo método para valorar mejor el aumento de la triptasa en reacciones leves o moderadas, donde la triptasa podría ser una ayuda importante en el diagnóstico.

3) Se debe establecer un criterio para saber cuándo se considera la triptasa elevada, o bien encontrando un punto de corte que ofrezca una sensibilidad y especificidad adecuadas, o bien, estudiando la validez del incremento de la triptasa sobre el nivel basal en cada individuo.

4) Es importante establecer de nuevo el tiempo en que se alcanzan los valores pico de triptasa en circulación periférica para evitar los falsos negativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alter SC, Schwartz LB. Tryptase: an indicator of mast cell-mediated allergic reactions. En: Spector SL, ed. Provocative Challenge Procedures. Mount Kisco, NY: Background and Methodology, Futura Publishing Company, Inc., 1989; 167-183.
- Irani AM, Schechter NM, Craig SS, et al. Two types of human mast cells that have distinct neutral

- protease composition. Proc Natl acad Sci USA 1986; 83: 4464-4468.
3. Weidner N, Austen KF. Evidence for morphologic diversity of human mast cells. Lab Invest 1990; 63: 63-72.
 4. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. J Immunol 1987; 138: 2184-2189.
 5. Schwartz LB. The mast cell. En: Kaplan AP, ed. Allergy. Nueva York: Churchill Livingstone, 1985; 53-92.
 6. Schwartz LB, Lewis RA, Seldin D, et al. Acid hydrolases and tryptase from secretory granules of dispersed human lung mast cells. J Immunol 1981; 126: 1290-1294.
 7. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. J Clin Invest 1989; 83: 1551-1555.
 8. Schwartz LB, Atkins PC, Bradford TR, et al. Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergen. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 850-855.
 9. Enander I, Matsson P, Nystrand J, et al. A new radioimmunoassay for human mast cell tryptase using monoclonal antibodies. J Immunol Methods 1991; 138: 39-46.
 10. Miller JS, Westin EH, Schwartz LB. Cloning and characterization of complementary DNA for human tryptase. J Clin Invest 1989; 84: 1188-1195.
 11. Miller JS, Moxley G, Schwartz LB. Cloning and characterization of a second complementary DNA for human tryptase. J Clin Invest 1990; 86: 864-870.
 12. Little SS, Johnson DA. Human mast cell tryptase isoforms: separation and examination of substrate-specificity differences. Biochem J 1995; 307: 341-346.
 13. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, et al. The form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. J Clin Invest 1995; 96: 2702-2710.
 14. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. J Clin Immunol 1994; 14: 190-204.
 15. Van der Linden PG, Hack CE, Poortman J, et al. Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 110-118.
 16. Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzabal A, et al. Serum tryptase levels in adverse drug reactions. Allergy 1997; 52: 1102-1105.

Utilidad de la cuantificación de triptasa en el estudio de reacciones adversas en el curso de anestesia general

T. Lobera Labairu

Complejo Hospitalario "San Millán/San Pedro". Logroño

La presencia de una reacción adversa, inesperada, durante la inducción anestésica, no parece que sea algo atípico o inusual para el anestesiólogo. En la mayoría de los casos se trata de reacciones que no llegan a preocupar al especialista porque no implican cambios hemodinámicos importantes, ni precisan utilización de terapias agresivas para su resolución, ni mucho menos conllevan un cambio en el devenir del acto quirúrgico. El hecho de salvar la situación para poder continuar adelante con la intervención es lo importante, lógicamente, y lo que justificaría cualquier maniobra en ese momento.

Una vez salvada la reacción, el hecho pasa al olvido y, habitualmente, ese paciente no vuelve a tener problemas con la anestesia porque no es al uso que una persona deba ser sometida a varios actos quirúrgicos a lo largo de su existencia y en los que hubiera que utilizar medicación afin.

El problema sí resulta serio cuando la reacción inesperada implica cambios hemodinámicos de cierta importancia, precisa la utilización de terapia agresiva y, a veces, conlleva la suspensión del acto quirúrgico, menos habitualmente por fallecimiento; en el Reino Unido las reacciones graves (grado III-IV) podrían cuantificarse entre 1.000 y 3.000 al año y ocasionar aproximadamente 500 casos de muerte por año¹. Este tipo de reacciones preocupa más al anestesiólogo, evidentemente. Dentro de la imprevisibilidad de las patologías en la que nos vemos inmersos en los campos de la Medicina, el planteamiento que va más allá de la presencia de una reacción adversa es saber si esa reacción podría haber sido prevista.

Un importante número de reacciones graves de hipersensibilidad inmediata por medicamentos suele ir precedido por una reacción más atenuada. De acuerdo con esta hipótesis, cualquier reacción leve peroperatoria podría ser indicio de una posible reacción posterior, más grave, a un nuevo contacto con el fármaco implicado si efectivamente se tratara de una reacción de

hipersensibilidad. Lógicamente, un diagnóstico alérgico efectuado al tiempo de la reacción leve, podría prevenir una reacción posterior más grave.

En realidad, la protección natural para este tipo de reacción viene dada por el hecho ya comentado de que es infrecuente la posibilidad de una reintervención quirúrgica para la misma persona. Sin embargo, un factor inquietante a tener en cuenta en este tipo de reacciones, es el de que la persistencia de la sensibilización en el tiempo para los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones alérgicas intraquirúrgicas (relajantes musculares) es muy larga³, lo que conllevaría que un nuevo contacto con el fármaco en cuestión pasados los años podría provocar una reacción grave.

Durante mucho tiempo, la naturaleza de las reacciones que se presentaban en los primeros minutos de la inducción intravenosa de anestesia ha sido mal interpretada y se ha mantenido la idea de que la liberación inespecífica de histamina era el factor causal habitual. De hecho, desde 1970 en numerosos estudios⁴ se ha mantenido el concepto de shock relacionado con la liberación inespecífica de histamina producida por diversos fármacos, muscarínicos y morfínicos fundamentalmente. En la actualidad se habla de activación de basófilos y mastocitos básicamente por tres mecanismos²: reacciones anafilácticas frente al fármaco debidas a la interacción de la IgE específica unida a la superficie celular y que generan liberación de mediadores; activación directa por parte del fármaco de ciertas vías metabólicas todavía no bien conocidas que genera liberación de mediadores y, por último, activación de la vía clásica o alternativa del complemento por parte del fármaco en cuestión que induce la formación de anafilatoxinas derivadas del complemento que inducen, a su vez, liberación de mediadores por parte de dichos grupos celulares a través de la interacción con receptores de membrana específicos.

A pesar de que el riesgo de alergia en anestesia general ha sido ignorado, en los últimos 10 años se han desarrollado estudios en distintos países, fundamentalmente Francia⁵, Inglaterra⁶ y Australia⁷, en los que se ha demostrado su importancia. Esta situación parece ser desconocida o ignorada en otros países, incluido España. De acuerdo con estos estudios, cualquier producto utilizado en la anestesia, tanto por vía inyectable como por contacto, podría desencadenar una reacción anafilactoide. Sin embargo, la posibilidad de inducir una reacción no es la misma

para todas las sustancias. En concreto, los anestésicos inhalados son los únicos que no se han descrito como causa de fenómenos anafilactoides.

Según los estudios realizados por el grupo de Nancy, a los que con más frecuencia se hace referencia en diversos estudios, se produce una reacción anafilactoide en 1 de cada 3.500 intervenciones, y de ellas, en el 60% de los casos se confirma un mecanismo de hipersensibilidad, y una reacción anafiláctica en 1 de cada 6.000 intervenciones⁸. Dicho grupo, ha realizado tres estudios multicéntricos desde mediados de los ochenta hasta la actualidad. En el último de ellos⁹, los relajantes musculares fueron el factor causal en 70% de los casos, los hipnóticos en el 9% y las benzodiazepinas en el 2%, seguidos por morfínicos, anestésicos locales y antibióticos; en otras casuísticas, que manejan unos porcentajes similares, los relajantes musculares también son los más frecuentemente implicados y aparecen, incluso, en series de reacciones anafilácticas en general⁶. Entre otros grupos de sustancias implicadas destaca el látex, que aparece como factor causal en el 12% de las reacciones y que ha mostrado una clara progresión desde el primero hasta el tercero de los referidos estudios multicéntricos.

Parece claro que relajantes muscarínicos y látex son los agentes sensibilizantes causales más frecuentes, alrededor del 80% de las reacciones alérgicas, con gran diferencia frente al gran número y diversidad de fármacos y sustancias utilizados durante la inducción anestésica. Es precisamente en dichos grupos de sustancias en los que se han desarrollado las técnicas diagnósticas más eficaces en lo que al diagnóstico alérgico final se refiere mediante la utilización de pruebas cutáneas y la determinación de IgE sérica específica.

En general, en el diagnóstico de alergia a medicamentos nos enfrentamos, básicamente, con dos problemas: la gran diversidad de sintomatología con que pueden presentarse dichas reacciones (y que se superponen a la sintomatología de fondo del paciente para la que se utilizan los fármacos) y la escasa fiabilidad de las pruebas diagnósticas de las que disponemos en la actualidad.

Pero en el caso de alergia a anestésicos generales, se unen otros factores de dificultad. Por una parte, la rareza de las reacciones, lo que resta experiencia a quienes nos enfrentamos al diagnóstico final. Por otra, se trata de una gran variedad de fármacos y sustancias que se ven implicados en el

momento de la aparición de los síntomas que hay que tener en cuenta a la hora de valorar el tipo de pruebas que debemos realizar. Y, por último, nos encontramos con la dificultad en la recogida de síntomas ya que, evidentemente, no va a ser el paciente quien relate el proceso, sino que vamos a tener que apoyarnos en los datos que nos aporte el anestesista, cuya complicidad va a ser necesaria a la hora de desarrollar algunas de las técnicas que se perfilan como capitales para el diagnóstico final.

Ya se ha comentado que las frecuencias de las reacciones es baja. Según los distintos estudios podría corresponder 1 de cada 6.500 intervenciones (con la posibilidad de una reacción anafilactoide por cada 3.500 intervenciones). La dificultad de la inexperiencia por la poca frecuencia de las reacciones no es nada si se compara con la dificultad de enfrentarse a una gran variedad de fármacos y sustancias que se utilizan prácticamente de forma simultánea. En general, se habla de fármacos utilizados en la inducción anestésica y en la preparación, fármacos utilizados en el mantenimiento (habitualmente alguno de los utilizados en la inducción) y, por último, fármacos utilizados en la reanimación, dejando aparte los derivados hematológicos que podrían utilizarse en cualquier momento del acto quirúrgico. En general, la mayoría de las reacciones se van a dar durante el período de inducción, en que se utilizan hipnóticos del tipo de benzodiacepinas o barbitúricos, y relajantes musculares del tipo muscarínico.

La recogida de todos los signos junto con la cronología de aparición y la secuencia de fármacos y sustancias utilizadas, nos va a permitir establecer un diagnóstico de sospecha, dado que en este tipo de reacciones los síntomas se instauran de forma inmediata a la utilización del fármaco. En general, la mayoría de los grupos de trabajo coinciden en que las características clínicas más llamativas de los accidentes anafilactoides paranestésicos son la aparición súbita en relación con fármacos administrados por vía intravenosa y la afección de más de un órgano de choque^{7,10-12} (con más frecuencia, se produce afección cutáneomucosa y cardiovascular). En aquellos casos en los que se confirma finalmente que se trata de una reacción de tipo anafiláctico, suele afectarse un mínimo de dos órganos, mientras que en la anafilactoides es muy frecuente la afección cutánea exclusiva.

La edad de presentación es muy amplia, funda-

mentalmente entre la segunda y tercera décadas de la vida^{5,9}. En caso de tratarse de una reacción en un niño, la causa más frecuente es el látex y suele tratarse de niños con múltiples intervenciones, como son los casos de espina bífida¹³⁻¹⁷. Es más frecuente la afección del sexo femenino, sobre todo en los casos de sensibilización a relajantes musculares, en que la proporción es de 9 a 1, según las series^{9,11}.

Las formas de presentación clínica van a ser, habitualmente, cutáneas, cardiovasculares y respiratorias.

La afección cutánea más habitual es una reacción eritematosa, generalizada o localizada; la forma banal es exclusivamente eritematosa. No es rara la aparición de angioedemas localizados y cuadros urticariales generalizados. En ocasiones, la sintomatología cutánea no aparece hasta que se hayan remontado las cifras de presión arterial debido a la presencia de un probable colapso vascular.

La afección cardiovascular más habitual es la hipotensión con taquicardia y, frecuentemente, alteraciones del ritmo^{10,11}. El colapso cardiovascular está presente en la mayoría de las reacciones graves anafilácticas⁶⁹ y en el 10% de casos puede ser el único hallazgo sin ningún signo cutáneo acompañante^{10,50}; estos signos siempre se han considerado como patognomónicos de reacción anafiláctica. La afección cardiovascular suele ser la más peligrosa y en caso de que haya afección de varios órganos, es el más importante de todos los hallazgos en el 90% de esos casos.

La afección respiratoria es menos frecuente, aunque puede aparecer hasta en la mitad de los casos. En el 40% se trata de un broncospasmo con desaturación de oxígeno y aumento de las necesidades de presión para la ventilación. El broncospasmo puede resultar particularmente grave y puede provocar secuelas neurovegetativas, coma neurovegetativo y muerte.

Los trastornos de la coagulación, edema pulmonar y rabdomiólisis se han relacionado con shocks anafilácticos graves y prolongados, y son de presentación casi extraordinaria. En estos cuadros graves y prolongados, en general hay que tener en cuenta antecedentes del paciente de cardiopatía, bloqueo β -adrenérgico o toma de inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (IECA) que, en general, son factores reconocidos como favorecedores de reacciones anafilactoides.

Como conclusión, nos vamos a encontrar que en

más del 80% de las reacciones perianestésicas van a aparecer signos cutáneos, que pueden asociarse con otros signos respiratorios o cardiovasculares. Teniendo en cuenta que en el 60% de casos se llega a confirmar un mecanismo alérgico y que esos casos suelen ser los procesos más graves, habitualmente con compromiso de otros órganos, es muy probable que en el caso de que se trate de una afección cutánea leve probablemente se trate de una reacción anafilactoide inespecífica.

Como en el resto de procesos con sospecha de alergia a medicamentos, también en este tipo de reacciones perianestésicas existen dificultades con las técnicas diagnósticas disponibles. Por una parte, las pruebas cutáneas (punción o intradérmica) para ciertas sustancias y fármacos (relajantes musculares, látex, óxido de etileno) que tienen una alta sensibilidad y especificidad^{3,12,18}, mientras que para otros grupos de fármacos tienen las limitaciones de la técnica detectadas también en otros tipos de reacciones distintas de las perianestésicas. Por otra parte, se dispone de técnicas serológicas de detección de IgE sérica específica, ampliamente desarrolladas para los casos de látex y relajantes musculares^{10,18-22} que pueden llegar a una sensibilidad del 88% y una especificidad del 48%⁵⁹, todavía sin comercializar en España y en vías de desarrollo en relación con ciertos fármacos como barbitúricos^{22,23} y gelatinas⁶⁰.

A pesar de las limitaciones diagnósticas de la alergia en reacciones perianestésicas disponemos, no obstante, de una enorme ayuda a la hora de enfocar el estudio diagnóstico, de la que no disponemos habitualmente en reacciones desencadenadas por otros grupos de fármacos: es la inmediatez de la reacción, que se desarrolla bajo control máximo, lo que va a permitir aplicar una serie de técnicas inmediatamente a la aparición de síntomas. Se trata de la determinación de los mediadores propios de la reacción anafiláctica. En las reacciones que se producen de forma ambulatoria, puede suponer una gran limitación las horas que pasan hasta que el paciente llega a control médico. En la reacción perianestésica, ésta se desarrolla ante los ojos del propio médico. Únicamente se va a precisar la complicidad del anestesiólogo.

Las concentraciones plasmáticas de histamina se encuentran elevadas tanto en una reacción anafilactoide como en aquellas en las que está implicado un mecanismo de hipersensibilidad inmediata. La concentración de histamina se eleva de forma inmedia-

ta a la aparición de los síntomas (de 5 a 10 minutos) desaparece rápidamente en 20 minutos debido a la rápida metabolización del mediador²⁴. Por ello, la determinación deberá realizarse dentro de los primeros 15 minutos. De la misma forma, un metabolito, la metilhistamina, se podrá medir en orina en las horas siguientes. Ambas determinaciones permitirán detectar cambios en la concentración de histamina que sugerirán una activación de basófilos/mastocitos, lo que puede ayudar a determinar que una reacción inesperada peroperatoria (p.ej., un colapso vascular), no corresponde a un efecto secundario de los fármacos utilizados, sino a una activación de células no relacionada con la acción farmacológica del medicamento. Esa activación, todavía no implica que exista un mecanismo inmunológico IgE pero sugiere la conveniencia de realizar un estudio alergológico para descartar una sensibilización alérgica.

El otro mediador disponible en la actualidad es la triptasa. Se trata de una proteasa neutra selectivamente concentrada en los gránulos secretorios de mastocitos humanos, pero que no se detecta en basófilos. Aunque se libera conjuntamente con la histamina durante la activación celular, sería, pues, un marcador fidedigno de activación mastocitaria²⁵. Sus acciones todavía no están bien reconocidas, aunque parece que destruye al cininógeno y al fibrinógeno (con lo que podría prevenir la coagulación), activa de procolagenasa (con lo que tendría un papel importante en la reparación conectiva tisular) y activa proteínas de la cadena del complemento (con generación de C3a y potenciación de la acción de la histamina)^{26,27}. A diferencia de la histamina, cuyos picos máximos se dan en 5-10 minutos con una metabolización muy rápida, la triptasa alcanza el pico máximo en 1-2 horas y persiste hasta 4 horas²⁸. A pesar de que la liberación de ambos mediadores es simultánea, la diferencia de difusión no es sorprendente, teniendo en cuenta el gran tamaño del complejo proteoglicano de la triptasa y las probables interacciones de la enzima con los componentes del tejido extracelular. El mecanismo de su desaparición del torrente circulatorio todavía no es bien conocido y no se han identificado inhibidores biológicos de la misma⁴⁵. No está claro que la forma que se determina en los análisis biológicos actuales, sea una forma activa o que detecte presencia de proteoglicanos, pero su

determinación en suero es sensible y específica con las técnicas actuales de enzimoimmunoanálisis²⁹. Estas diferencias de cinética hace que las determinaciones de triptasa sean más manejables, ya que permite de hecho que las muestras de sangre puedan ser tomadas entre 30 minutos y 4 horas después del accidente; además, las condiciones para guardar la muestra son menos complejas que para el caso de la histamina. Por ello, Watkins y Wild⁶² proponen esta determinación como marcador fidedigno de activación mastocitaria en lugar de la determinación de histamina.

La discusión podría centrarse, en este punto, en el hecho de conocer si esta activación mastocitaria es específica de mecanismo hiperinmune, o si por el contrario, implicaría también una liberación inespecífica de mediadores. En este sentido, los trabajos realizados en otros campos de reacciones de hipersensibilidad aportan una luz importante que, en general, hacen pensar que aquellos casos en los que se detectan valores elevados de triptasa en suero son superponibles a reacciones de hipersensibilidad inmediata²⁵, habida cuenta de que la especial labilidad del basófilo permite más fácilmente la liberación de mediadores frente a diversos estímulos²⁴.

El estudio de Van der Linden et al.³⁰ en veneno de himenópteros seguido por otros posteriores³¹ demuestran elevación de la concentración de triptasa en aquellos casos con reacciones medias o graves, lo que ha estimulado a la investigación en esa misma línea en otros campos de la patología alérgica, tanto de tipo alimentario^{32,46}, como en la alergia o intolerancia a medicamentos^{32,35}, la cual ha demostrado que la presencia de triptasa se relaciona con reacciones de hipersensibilidad, participación que, por ejemplo no se ha podido demostrar en casos de hiperreactividad bronquial inespecífica^{36,37} o incluso, en temas debatidos de embolismo de líquido amniótico y anafilaxia⁵⁸. Las limitaciones que luego veremos en estas determinaciones, no han sido óbice para que un importante campo se haya abierto en el estudio diagnóstico de casos de muerte de origen desconocido.

La importancia medicolegal de la determinación de triptasa apareció tras un estudio de Yunginger et al.³⁸ en el que se demostraba que en aquellos casos de anafilaxia fatal tanto por picadura de himenópteros como por alergia alimentaria se podía detectar concentraciones elevadas del

mediador, incluso después de almacenaje de la muestra por un período de 11 semanas. Con posterioridad otros estudios han demostrado que la toma de sangre incluso varias horas después del fallecimiento^{39,40} puede ser el único hallazgo válido que pueda sugerir la causa de la muerte hasta en el 18% de casos de muerte súbita⁴¹, que en ocasiones ha podido ser demostrada a posteriori por la determinación de IgE sérica específica^{38,42} y ha abierto nuevas expectativas de estudio en aquellos casos del síndrome de muerte súbita en el recién nacido^{43,44}.

Se ha sugerido como valores adecuados para sospechar activación mastocitaria aquellos por encima de 10 $\mu\text{g/ml}$ ^{38,39,41}, se puede descartar una activación de dicho grupo celular en aquellos casos por debajo de 5 $\mu\text{g/ml}$, aunque debe tenerse en cuenta que una determinación en sangre demasiado precoz puede no detectar concentraciones altas del mediador debido a sus características de cinética propia^{24,31}.

Es precisamente en reacciones perianestésicas donde se ha desarrollado con más éxito la determinación de este mediador. A pesar de que pueda considerarse la histamina plasmática como el parámetro más sensible para determinar la presencia de una reacción de tipo anafilactoide⁴⁷, ya que se detecta incluso en reacciones leves o moderadas⁵⁷ en las que no se aprecian concentraciones adecuadas de triptasa, elevados niveles de triptasa están más acordes con la presencia de IgE sérica específica para alguno de los fármacos implicados en las reacciones^{48,49}, su determinación puede realizarse incluso varias horas después del fallecimiento del paciente⁵⁰. En estudios con casuísticas tan limitadas como referencias a uno o dos casos coinciden con los hallazgos de cifras elevadas de triptasa con la presencia de IgE específica para látex⁵¹, *Echinococcus*⁵², cola fisiológica⁵³, protamina^{54,55} y, por supuesto, relajantes musculares y barbitúricos⁵⁶.

En los estudios más extensos de reacciones anafilactoides intraquirúrgicas que se centran en varias decenas de casos, en general se aprecia que aquellos casos con gravedad I-II, leve a moderada, no se detecta triptasa en suero^{57,62}, lo cual sugiere un mecanismo de liberación inespecífica por activación del basófilo, si bien en algunos de ellos sí se aprecia una reacción mediadora por IgE en estudios diagnósticos subsiguientes. La discusión se centra, o

bien en que las muestras sanguíneas hubieran sido tomadas precozmente, ya que algunos de los casos se realizan antes de los 30 minutos, o bien en la posible existencia de una liberación localizada de órgano diana que pase desapercibida para el torrente circulatorio, como podría ser el caso de aquellos respondedores con preferencia pulmonar⁵⁷ en los que incluso, a pesar de la gravedad de la reacción y con determinación de IgE específica, no se eleva la triptasa en sangre, o como en casos con especial tropismo por el corazón⁶¹.

Laroche et al.⁴⁷ estudiaron 18 casos, en 13 de los cuales se apreciaban valores elevados de histamina y en 9 de ellos, cifras elevadas de triptasa. En todos estos, se confirmó el agente causal como factor alérgico y en tres en que la triptasa no estaba elevada pero sí la histamina también se llegó a encontrar el agente causal; en todos los casos, se trataba de reacciones con gravedad de grado II-III. Desde el año 1991, Laroche et al., vienen estudiando este tipo de reacciones de forma obsesiva, y en todos los estudios^{48,49}, aparecieron resultados similares, aunque con casuísticas más reducidas; en algunos de ellos⁴⁹, se amplió la determinación de triptasa a reacciones con otros fármacos, en los que no se pudo testar los medicamentos implicados. En un estudio de Cottineau et al.⁵⁷, con 11 casos, detectan valores elevados de histamina y/o triptasa únicamente en 4 casos, en todos los cuales se confirmó el agente causal sensibilizante. Todos ellos consistían en reacciones de grado II-III; únicamente en un caso, con bajos niveles de mediadores en sangre y que correspondía a una reacción leve cutánea, pudo demostrarse el agente sensibilizante.

Particular interés tienen dos estudios muy similares en los que el factor común fue un cuadro cardiovascular sin otros síntomas acompañantes. En el de Fisher y Baldo⁵⁰, se trata de dos casos de presentación brusca con bradicardia, asistolia e hipotensión, que no pudieron ser recuperados; en ambos casos, el estudio postmortem demostró valores elevados de triptasa y se detectó IgE sérica específica frente a relajantes musculares y tiopental. En el segundo estudio⁵⁶, se trata de dos casos con hipotensión causada, taquicardia y cianosis, sin desarrollo fatal, inmediatamente a la utilización de tiopental y relajantes musculares; en el primero de ellos, en que se asoció broncospasmo, se detectaron valores elevados de triptasa y se demostró IgE sérica específica para tiopental mientras que en el otro no

se detectaron variaciones en las determinaciones del mediador ni se pudo confirmar presencia de IgE para los fármacos implicados. En estos casos parece claro que la implicación de poblaciones celulares mastocitarias, descritas entre miocitos y alrededor de vasos sanguíneos cardíacos⁶¹, pueden jugar un papel básico en procesos con signos clínicos tan entrecortados y limitados al área cardiovascular sin implicación cutánea.

Es evidente que hay implicaciones medicolegales que conviene tener en cuenta, ya que la determinación de triptasa, en caso de fallecimiento del paciente durante el acto quirúrgico y cuya persistencia en muestras tomadas a las horas ya ha sido demostrada largamente^{4,38,43}, puede confirmar si éste fue debido a una activación de la población mastocitaria y, por ende, si esta reacción pudo ser debida a una reacción alérgica por los fármacos y/o sustancias utilizados, ya que dicha elevación debería confirmarse con otras determinaciones⁴⁰. Esto debería hacernos pensar en la posibilidad de determinar factores y grupos de riesgo de sensibilización a agentes utilizados en anestesia, tal y como se viene estudiando por algunos grupos de trabajo del país^{70,71}, para prevenir este tipo de reacciones.

A la vista de estos resultados, los diversos grupos de trabajo y autores estudiosos del tema, parecen estar de acuerdo en que la determinación de histamina plasmática, metilhistamina urinaria, triptasa sérica e IgE sérica específica/test cutáneos constituyen un conjunto potente a la hora de llegar al diagnóstico final de reacción alérgica peroperatoria, con un alto grado de especificidad y sensibilidad^{4,20,22,57,62}. Queda por dilucidar todavía si hay una vía abierta a la hora de determinar alfa-triptasa, que parece ser la forma que se libera a circulación sanguínea en casos de activación específica mastocitaria⁶³ frente a la forma que se liberaría de forma exclusivamente tisular cutánea/pulmonar, tal y como se viene realizando en estudios de mastocitosis sistémica^{64,65} y que podría tener su más directa aplicación en la patología que nos ocupa en este momento.

Teniendo en cuenta los diversos estudios y hallazgos recogidos, el planteamiento final es cómo organizar un estudio alergológico que pueda resultar válido para llegar a un diagnóstico definitivo de si el cuadro que se ha presentado intraquirúrgicamente tiene base anafiláctica. El grupo de Nancy propone unas líneas diagnósticas

para reacciones perianestésicas, ya presentadas previamente⁷², que son las que vamos a exponer a grandes rasgos y que coinciden con las conclusiones de los otros grandes grupos de trabajo.

El que podríamos denominar protocolo diagnóstico debe implicar al equipo de anestesiistas. Independientemente de que son ellos quienes van a aconsejar al paciente la conveniencia de un estudio alergológico, son los que van a recoger los datos clínicos, la secuencia de aparición de signos y la cronología de utilización de fármacos y sustancias y, por último, son los que van a actuar de forma inmediata.

El protocolo diagnóstico de Nancy aconseja la actuación inmediata, por supuesto de forma paralela o previa actuación para el control de la situación de urgencia, para recogida de muestras, tanto suero como plasma, así como para recogida precoz de orina del paciente. Esas primeras muestras, van a permitir determinar con posterioridad la cantidad de histamina plasmática, triptasa sérica, IgE sérica total y/o específica y la determinación de metilhistamina urinaria.

La siguiente actuación será a las 2 horas del accidente, en que se van a volver a realizar las mismas tomas de sangre y orina para efectuar nuevas determinaciones de histamina plasmática, triptasa sérica y metilhistamina urinaria.

Finalmente, llegaríamos a lo que se puede denominar actuación secundaria, que se realizará a las 6-8 semanas del accidente quirúrgico y que es donde propiamente entra en acción el equipo de alergólogos. En ese momento, además de la toma nuevamente de sangre para determinación de IgE sérica específica, es cuando se realizarán las técnicas *in vivo* de pruebas cutáneas tanto de punción (*prick*) como intradérmicas con los agentes sospechosamente implicados.

Las diversas posibilidades de resultados las analizan Watkins y Will⁶² con un matiz práctico interesante y cabal. La detección de valores elevados de triptasa en sangre indica la presencia de una activación mastocitaria, probablemente específica, y es indicación de estudio alergológico para determinar el agente causal. En el caso de que no existan valores elevados de triptasa en sangre, podría deberse a tres motivos: reacciones localizadas, reacciones no inmunológicas o error. En ese caso, se observan los valores de histamina plasmática o de metilhistamina urinaria y en el

caso de que se encuentren elevados, podría sugerir una degranulación mastocitaria localizada (pulmonar, cutánea) y en tal caso se indica también el estudio alergológico. En el caso de que tampoco hubiera cifras elevadas de metilhistamina urinaria, podría deberse a la presencia de una patología asociada a un posible error de determinación o a la combinación de fármacos como etomidato, propofol o vecuronio, con escasa acción a nivel mastocitario^{67,68}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(Suppl 102): 6-10.
2. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanism of activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 126-135.
3. Fisher MM, Baldo BA. Persistence of allergy to anesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 143-146.
4. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 629-633.
5. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Boileau S, Grilliat JP, Widmer S, Croizer A. Facteurs de risque des reaction anaphylactoides aux myorelaxants. Etude rétrospective à partir de 103 chocs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; 4: 152-157.
6. Watkins J. Suxametonium anaphylaxis. *Lancet* 1989; 8.655: 171-172.
7. Fisher MM, Baldo BA. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. En: Fisher MM, ed. *Clinics in Anaesthesiology*, Saunders 1984; 677-693.
8. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Gueant JL. Substances anesthésiques responsables de chocs anaphylactiques. Enquête multicentrique française. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1990; 9: 501-506.
9. Laxenaire MC, Mouton C, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Gueant JL, et al. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A french multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1993; 12: 91-96.
10. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1993; 12: 97-104.
11. Vuitton D, Neidhart-Audion M, Girardin P, Racadot E, Geissmann C, Laurent R, et al. Caractéristiques épidémiologiques de 21 accidents anaphylactoides perianesthésiques observés dans une

- population de 12855 sujets opérés. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; 4: 167-172.
12. Occelli G, Amedeo J, Raudoules M, Cassuto JP, Grimaud D. Evaluation of the activities and value of allergo-anesthetic consultation at the University Hospital Center of Nice 1985-1991. *Thérapie* 1992; 47: 423-427.
 13. Porri F, Pradal M, Rud C, Charpin D, Alazia M, Gouin F, et al. Is systematic preoperative screening for muscle relaxant and later allergy advisable? *Allergy* 1995; 50: 374-377.
 14. Kelly KJ, Pearson ML, Kurup WP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiological features, risk factors and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 94: 53-61.
 15. Moneret-Vautrin DA, Beaudoin E, Widmer S, Mouton C, Kanny G, Prestat F, et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 668-677.
 16. Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kuljunen S, Reunala T, Palusuo T. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593-602.
 17. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 629-633.
 18. Vervloet D, Birnbaum J, Charpin D, Pradal M. Limits of interpretation of screening tests for anaphylactic shock to muscle relaxants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 187-189.
 19. Gueant JL, Kamel L, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Laxenaire MC, Nicolas JP. Méthode radio-immunologique de détection des IgE spécifiques à l'Alcuronium. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986; 5: 570-573.
 20. Assem ESK. Predictive value of in vitro tests for the IgE-dependent and the IgE-independent anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 203-211.
 21. Reid TMS, Imray JM, Noble DW. Anesthetic allergy and prospective radioallergosorbent testing. *Monographs Allergy* 1993; 30: 162-173.
 22. Baldo BA, Fisher MM. Diagnosis of IgE-dependent anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs, thiopentone and opioids. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 173-181.
 23. Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to Propofol (Diprivan). *Anesthesiology* 1992; 77: 275-280.
 24. Schwartz LB. Tryptase: a clinical indicator of mast cell-dependent events. *Allergy Proc* 1994; 15: 119-123.
 25. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1622-1626.
 26. Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 594-598.
 27. Tanus T, Mines D, Atkins PC, Levinson AI. Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 104-107.
 28. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after. *Ann J Clin Invest* 1989; 83: 1551-1555.
 29. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse CH, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14: 190-204.
 30. Van der Linden PWG, Hack CE, Poortman J, Vivié-Kipp YC, Struyvenberg A, Van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 110-118.
 31. Eberlein-Kanig B, Ullmann S, Thomas P, Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 704-712.
 32. Sabbay A, Hassovn S, Crouet M, Lauret MG. Du diagnostic dynamique de l'allergie par le dosage séquentiel des médiateurs: a propos d'une observation d'allergie alimentaire. *Allerg Immunol (Paris)* 1994; 26(1): 2-5.
 33. Fernández J, Blanca M, Moreno F, García J, Segurado E, Del Cano A, et al. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 160-162.
 34. Bosso JV, Schwartz LB, Stevenson DD. Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 830-837.
 35. Vinuya RZ, Simon MR, Schwartz LB. Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994; 73: 232-234.
 36. Silvers WS. Exercise-induced allergies: the role of histamine release. *Ann Allergy* 1992; 68: 58-63.
 37. Rap R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 789-793.
 38. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, et al. Laboratory investigation of death due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991; 36/3: 857-865.
 39. Ansari MQ, Zamora JL, Lipscomb MF. Postmortem diagnosis of acute anaphylaxis by serum tryptase analysis. A case report. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 101-103.

40. Randall B, Butts J, Halsey JF. Elevated postmortem tryptase in the absence of anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1995; 40: 208-211.
41. Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death? *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 866-870.
42. Edston E, Van Hage-Hamsten, Johanson SGO. Tryptase at last a useful diagnostic marker for anaphylactic death. *Allergy* 1996; 51: 443-445.
43. Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, Irani AMA, Smialek J, Chandani HG, et al. Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 250-256.
44. Holgate ST, Walters C, Walls AF, Lawrence S, Shell DLJL, Variend S, et al. The anaphylaxis hypothesis of sudden infant death syndrome (SIDS): mast cell degranulation in col death revealed by elevated concentration of tryptase in serum. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1115-1122.
45. Alter SC, Kramps JA, Janoff A, Schwartz LB. Interactions of human mast cell tryptase with biological protease inhibitors. *Arch Biochem Biophys* 1990; 276: 26-30.
46. Ebbeling WL, Schwartz LB, Buckley RW. Comparison of plasma histamine and tryptase levels following double-blind and placebo-controlled food challenges in patients with asthma and/or atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 69.
47. Laroche D, Dubois F, Lefrançois C, Vergnaud MC, Gérard JL, Soufarapis H, et al. Marqueurs biologiques précoces des réactions anaphylactoides peranesthésiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11: 613-618.
48. Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992; 69: 611-614.
49. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. *Anesthesiology* 1991; 75: 945-949.
50. Fisher M, Baldo BA. The diagnosis of fatal anaphylactic reactions during anaesthesia: employment of immunoassays for mast cell tryptase and drug-reactive IgE antibodies. *Anaesth Intens Care* 1993; 21: 353-357.
51. Volcheck GW, Li JTC. Elevated serum tryptase level in a case of intraoperative anaphylaxis caused by latex allergy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2243-2245.
52. Blanco J, Cardenas E, Aguilera L, Camino E, Arizaga A, Telletxea S. Serum tryptase measurement in diagnosis of intraoperative anaphylaxis caused by hydatid cyst. *Anaesth Intens Care* 1996; 24: 489-491.
53. Saitoh J, Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitoh K, Fukuda H, Shimizu R. Usefulness of measurement of mast cell tryptase for differential diagnosis of anaphylaxis and anaphylactoid reaction. *Masui* 1995; 44/9: 1265-1268.
54. Takenoshita M, Sugiyama M, Okuno Y, Dnagaki Y, Yoshiya I, Shimazaki Y. Anaphylactoid reaction to portaren confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery. *Anaesthesiol* 1996; 84: 233-235.
55. Weiss ME, Nyhan D, Peng Z, Horrow JC, Lowenstein E, Hirshman C, Adkinson NF. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Eng J Med* 1989; 320: 886-892.
56. Matsson P, Enander I, Andersson AS, Nystrand J, Schwartx LB, Watkins J. Evaluation of mast cell activation (tryptase) in two patients suffering from drug-induced hypotensoid reactions. *Agents Action* 1991; 33: 218-220.
57. Cottineau C, Drouet M, Costerousse F, Dussaussoy C, Sabbah A. Intéret del médiateurs plasmatiques (histamine et tryptase) et urinaire (métilhistamine) lors des réaction, anaphylactiques et ou anaphylactoides peranesthésiques. *Allerge Immunol* 1996; 28: 270-276.
58. Benson MD, Lindberg RE. Amniotic fluid embolism, anaphylaxis and tryptase. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 737.
59. Guilloux L, Ricard-Blijm S, Ville G, Motin J. Histamine release assay and radioimmunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 182-186.
60. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitute: frequency, risk factors, mechanisms. A French prospective multicentre inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 301-310.
61. Marone G, Patella V, Crescenzo G, Genovese A, Adt M. Human heart mast cells in anaphylaxis and cardiovascular disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 72-75.
62. Watkins J, Wild G. Improved diagnosis of anaphylactoid reactions by measurement of serum tryptase and urinary methilhistamine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 169-172.
63. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, et al. The alfa-form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2702-2710.
64. Smith CH, Kepley CH, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 360-364.
65. Irani AA, Garriga MM, Metcalfe DD, Schwartz LB. Mast cells in cutaneous mastocytosis: accumulation of the MCtc type. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 53-58.
66. Pumphrey RSP, Stanworth SJ. The clinical spec-

- trum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1364-1370.
67. Cabañes N, Abengozar R, García MA, García Y, Las Heras P. Reacciones adversas durante la anestesia general. *Problemática actual. Cuadernos Alergia de J Senent* 1995; 11.
 68. Watkins J. Markers and mechanism of anaphylactoid reactions. *Monograph Allergy*. Ed. E. Assem. Basel Karger 1992; 30: 108-129.
 69. Levy JH, Levy R. Diagnosis and treatment of anaphylactic-anaphylactoid reaction. *Monographs in Allergy*. Ed. E. Assem. Basel. Karger 1992; 30: 130-144.
 70. Lobera T, Audicana M. Determinación de grupos de riesgo en Anestesia General. XVI Reunión Anual Alergonorte. Pamplona, X-1996.
 71. Blasco A, Audicana M, Lobera T, Ansotegui I. Factores de riesgo de alergia en perianestesia. Resultados preliminares. XVII Reunión Anual Alergonorte. Santillana del Mar. V-1997.
 72. Audicana M, Lobera T. Diagnóstico de las reacciones anafilácticas en anestesia general. XVI Reunión Anual Alergonorte. Pamplona, X-1996.

TERCERA PONENCIA: ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO CORTICOIDEO SISTÉMICO EN EL ASMA GRAVE

Moderador: C. Senent. *Jefe de la Sección de Alergia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo*

Alternativas al tratamiento corticoideo sistémico en el asma grave: papel de los inmunosupresores

A. Peláez

Jefe de la Sección de Alergia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

A pesar del gran avance que representó la introducción de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma, todavía existe un número considerable de pacientes que únicamente son controlables con corticoides orales y que por tan-

to reciben el nombre de corticodependientes. Si tenemos en cuenta que los efectos secundarios de los corticoides orales son habituales con dosis superiores a 10 mg al día de prednisona, es fácil entender que muchos asmáticos deben luchar tanto contra su propia enfermedad como contra los efectos no deseados de su tratamiento. A partir de los años 50, se han producido numerosos intentos por encontrar un agente capaz de economizar corticoides, que han conducido a la utilización de diversos fármacos como la mostaza nitrogenada, clorambucil, mercaptopurina, hidroxycloquinina, tioguanosina y colquicina, cuya utilidad no se ha podido demostrar. Con posterioridad se han realizado estudios controlados con azatioprina, troleandomicina, sales de oro, metotrexate, ciclosporina A e inmunoglobulina intravenosa.

Por otra parte, existe un número no despreciable de asmáticos que son difíciles de controlar incluso con dosis altas de corticoides. Estos pacientes se han calificado de corticorresistentes y parecen poseer características clínicas e inmunológicas distintas a los asmáticos sensibles a los corticoides. Se trata de pacientes de muy difícil manejo y en ellos estaría indicada la terapia con fármacos antiinflamatorios alternativos, como los empleados en el asma corticodependiente.

El término de asma corticorresistente fue introducido por Schwart et al.¹ en 1968 al describir 6 casos de pacientes asmáticos que, a pesar de recibir altas dosis de corticoides orales, evidenciaban un mal control de su enfermedad. Aunque no hay unanimidad en los criterios que definen a un paciente como corticorresistente, se acepta generalmente que puede considerarse como tal cuando no se obtiene un incremento de más del 15% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) prebroncodilatador matutino tras el tratamiento durante dos semanas con una dosis de 40 mg de prednisona al día². Hasta ahora no hay estudios bien definidos que establezcan la proporción exacta de pacientes resistentes a los corticoides. Autores como Barnes y Adcock³ consideran que, de acuerdo con la experiencia clínica, la prevalencia sería de uno cada 1.000 asmáticos. Antes de establecer el diagnóstico de asma resistente a corticoides debe descartarse la existencia de factores agravantes como el reflujo gastroesofágico, sinusitis, exposición antigénica incontrolada, hipertiroidismo, trastornos psicológicos y mala

Tabla I. Alteraciones celulares e inmunológicas en el asma corticorresistente**Monocitos**

1. Incapacidad de los corticoides para suprimir la expresión del receptor para el complemento de los mastocitos.
2. Incapacidad de los corticoides para inhibir la producción de la proteína derivada de los mastocitos necesaria para estimular la producción de LTB4 por parte de los neutrófilos.
3. Incapacidad de los corticoides para suprimir la producción del factor de necrosis tumoral.

Linfocitos

1. Disminución de la capacidad de los corticoides para inhibir la proliferación inducida por la fitohemaglutinina.
2. Expresión incrementada de los marcadores de activación, como el receptor para la IL-2 y HLA-DR.
3. Expresión incrementada del mRNA de IL-2 e IL-4 en los linfocitos del lavado broncoalveolar (LAB).
4. Incapacidad de los corticoides para suprimir la expresión del mRNA de IL-4 y de elevar la expresión de interferón gamma en los linfocitos del LAB.

Anomalías en la unión al receptor de corticoides

1. Menor afinidad para el receptor de corticoides de las células T en los pacientes corticorresistentes frente a los sensibles.
2. Menor número de receptores para corticoides por célula.
3. Elevada expresión de los factores de transcripción (proteína activadora y factor nuclear kappa) que interfieren en la unión con el receptor de corticoides en los asmáticos corticorresistentes.

cumplimentación del tratamiento o técnica de administración incorrecta. Por otra parte, existen factores farmacológicos que pueden contribuir, como por ejemplo la interacción con fármacos como la fenitoína, el fenobarbital o la carbamacepina, que aceleran el metabolismo de los corticoides o la toma simultánea de alcalinos, que pueden interferir la absorción. De acuerdo con Lamberts et al.⁴ recientes estudios demuestran que anomalías primarias y por tanto hereditarias, en el gen del receptor para los corticoides hacen que el 6,6% de la población sea relativamente hipersensible a los glucocorticoides mientras que, por el contrario, el 2,3% sea relativamente resistente. Este hecho explica el porqué algunos pacientes experimentan serios efectos secundarios con dosis relativamente bajas, mientras que otros no los sufren con dosis mucho más elevadas y administradas durante largos períodos de tiempo. A pesar de todo, en la práctica parece ser que la mayoría de resistencias a los efectos beneficiosos de los tratamientos con corticoides que presentan los pacientes asmáticos raramente se deben a anomalías de origen hereditario y, por el contrario, son adquiridas y localizadas en el lugar de la inflamación, ya que se deben a la elevada producción local de citocinas que interfieren con la acción de los corticoides.

A finales de 1996, Nimmagadda et al.⁵ publicaron un artículo de revisión en el que se analiza la patofisiología del asma corticorresistente: describen las anomalías inmunológicas y celulares características de dichos pacientes, que se centran

en los monocitos, linfocitos T y en la unión al receptor para los glucocorticoides y que se resumen en la Tabla I.

AGENTES INMUNOSUPRESORES*Azatioprina*

Es un antimetabolito que impide la división celular. Se desconoce el mecanismo por el que actúa como inmunosupresor pero es capaz de abolir la respuesta inmunológica celular y por ello está indicada en el tratamiento del rechazo después de trasplantes, en la artritis reumatoidea y en otros procesos autoinmunes. Fue utilizada por primera vez para el tratamiento del asma en 1971⁶ en un estudio controlado, a doble ciego y cruzado llevado a cabo en 20 pacientes corticoides dependientes a dosis iguales o superiores a 10 mg de prednisona al día que recibieron 5 mg por kg y día de azatioprina durante 4 semanas, sin encontrar mejoría en los síntomas ni en la función pulmonar y sí, en cambio, la oposición de una acusada neutropenia. Hasta el momento actual no hay estudios controlados que demuestren su utilidad ni como agente ahorrador de corticoides ni como alternativa terapéutica en el asma corticorresistente.

Colquicina

Se desconoce el mecanismo de su acción antiinflamatoria pero se sabe que es capaz de

inhibir varias funciones de los neutrófilos, así como la liberación por los linfocitos de LTB_4 y de IL-1. Viene siendo empleada desde hace muchos años como antiinflamatorio en el tratamiento de la gota, pero también parece ser útil en pacientes con psoriasis, cirrosis biliar primaria, fiebre mediterránea familiar y síndrome de Behçet. Schwarz et al.⁷, en 1990, trataron 10 asmáticos no corticodependientes con colquicina o placebo durante 4 semanas en un diseño cruzado y obtuvieron una mejoría tanto en la puntuación de síntomas, como en el consumo de broncodilatadores durante el período de tratamiento con colquicina. No evidenciaron modificaciones significativas en el pico de flujo espiratorio PEF ni en el FEV₁. Con esta única experiencia es imposible establecer la utilidad de este preparado en el tratamiento del asma.

Troleandomicina

Se trata de un antibiótico macrólido cuyos efectos beneficiosos en el asma fueron descritos por primera vez en 1958 y se atribuyen a su actividad antimicrobiana. Los estudios de Szeffler et al.⁸ pusieron de manifiesto que el auténtico mecanismo de acción consiste en el retraso de la eliminación de la metilprednisolona que llega a duplicar su vida media; este efecto no tiene lugar con otros corticoides como la prednisolona. En recientes estudios se han puesto en evidencia posibles acciones antiinflamatorias de la troleandomicina consistentes en una inhibición de la proliferación de células mononucleares *in vitro* y de la acumulación de neutrófilos en el lavado broncoalveolar de conejos. Spector et al. en 1974 encontraron una reducción significativa del consumo de corticoides y mejoría de la puntuación de síntomas y del FEV₁ en un estudio controlado con placebo llevado a cabo en 74 pacientes corticodependientes. Nelson et al. en un estudio a doble ciego publicado en 1993 que incluía 75 pacientes asmáticos corticodependientes tratados durante 2 años con metilprednisolona más troleandomicina o placebo, no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el porcentaje de reducción de la dosis del corticoide pero, sin embargo, el grupo con troleandomicina presentaba concentraciones más elevadas de glucosa y colesterol séricos y una mayor reducción de la densidad ósea. Similares resultados sobre la

elevación de las cifras de glucosa y alteración del metabolismo óseo han sido encontrados por Siracusa et al. en un estudio abierto llevado a cabo en 14 asmáticos tratados durante 13 meses con troleandomicina y metilprednisolona, con reducción del número de crisis asmáticas y mejoría del FEV₁. Estos datos apoyan la hipótesis de que los efectos de este macrólido en el asma se deben a una disminución en el metabolismo de la metilprednisolona más que a una verdadera acción antiinflamatoria. Por otra parte, su administración no está exenta de efectos secundarios que incluyen elevaciones de los valores de transaminasas, náuseas, vómitos, diarreas y erupciones cutáneas de tipo urticarial. En el momento actual su utilización como ahorrador de corticoides en el asma ha sido prácticamente abandonada y tampoco hay evidencias que establezcan su papel en el tratamiento de los asmáticos cortico-resistentes.

Sales de oro

Las sales de oro han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoidea y desde hace 20 años vienen siendo utilizadas en Japón en el tratamiento del asma bronquial. Poseen propiedades antiinflamatorias y son capaces de inhibir la liberación de histamina mediada por IgE y la del LTC₄ por parte de los mastocitos y basófilos y de disminuir la respuesta del músculo traqueal a la histamina y al antígeno.

El primer estudio a doble ciego fue efectuado en 1978 por Muranaka et al.⁹ en un grupo de 79 asmáticos, encontraron tras 30 semanas de tratamiento con sales de oro o placebo por vía intramuscular, en el grupo activo, menor intensidad de la sintomatología y menor consumo de medicación antiasmática, aunque 7 pacientes debieron de suspender el tratamiento por presentar dermatitis, estomatitis o proteinuria. Los mismos autores, en un grupo de 14 asmáticos tratados con sales de oro durante 5 años, fueron capaces de suspender la medicación antiasmática en 5 pacientes, mientras que 6 debieron abandonar el tratamiento por presentar estomatitis o dermatitis. Klaustermeyer en un estudio específicamente diseñado para determinar el efecto ahorrador de corticoides de las sales de oro en sujetos asmáticos corticodependientes trató 10 pacientes durante 22 semanas, bien con placebo o con sales de

oro por vía intramuscular y pudo reducir la dosis de prednisolona en 5 casos de tratamiento activo sin deterioro de la función pulmonar; dos de estos pacientes presentaron una proteinuria interina y debieron suspender el fármaco.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios que utilizan las sales de oro por vía oral (3 mg dos veces al día) en lugar de intramuscular. Bernstein, en 1988, trató 20 asmáticos corticodependientes durante 20 semanas y obtuvo mejoría sintomática, menos frecuencia en la presentación de las crisis asmáticas, disminución de la hiperreactividad bronquial a la metacolina y reducción de la dosis de corticoides en el 34%; sin embargo, este estudio adolece de grupo control, lo que resta valor a sus resultados. En un estudio realizado por Honma en 1994, con diseño a doble ciego y que incluía 19 asmáticos moderados, no corticodependientes y tratados durante 12 meses, se encontró una significativa reducción de la respuesta a la metacolina en el grupo que recibió las sales de oro por vía oral. Con la administración oral el número y la gravedad de los efectos secundarios es mucho menor.

Existen, pues, evidencias de los efectos beneficiosos del tratamiento con sales de oro en el asma corticodependiente, aunque aún no disponemos de estudios controlados con diseño a doble ciego frente a placebo lo suficientemente amplios y de duración adecuada que permitan obtener conclusiones válidas. Hasta este momento no hay estudios publicados que preconicen la utilización de sales de oro en el asma córtico-resistente; sin embargo, las posibilidades teóricas son las mismas que las de su utilización como ahorrador de corticoides. Por otra parte, no pueden olvidarse los efectos secundarios que incluyen diarrea, estomatitis, eccemas, dermatitis graves, proteinuria y alteraciones del funcionalismo hepático, que aparecen en un porcentaje significativo de casos.

Metotrexate

El empleo de este fármaco en el asma parte de la observación casual por Mullarkey de la disminución en los requerimientos diarios de corticoides en un paciente asmático afecto concomitantemente de una artropatía psoriásica por la que se trataba con dosis bajas de metotrexate. Administrado a dosis bajas (15 mg por semana) ha sido el

agente economizador de corticoides más ampliamente utilizado en el asma desde que Mullarkey et al.¹⁰ confirmaran su eficacia en un pequeño estudio a doble ciego llevado a cabo en 1988.

El metotrexate se utiliza desde hace casi 40 años como antimetabolito del ácido fólico para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, administrado a dosis bajas posee un claro efecto antiinflamatorio de mecanismo no bien conocido y por ello, ha sido empleado en los últimos años en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea del adulto, la poliartritis juvenil y el asma corticodependiente. También se ha utilizado en la psoriasis grave y en la enfermedad de Crohn. Es capaz de inhibir la inflamación dependiente de los neutrófilos, actúa inhibiendo la quimiotaxis inducida por el C5a y la migración de neutrófilos inducida por el leucotrieno B4 y el C5a, disminuye la liberación de histamina por parte de los basófilos humanos y la producción de IL-1 de macrófagos peritoneales activados, en animales. El comienzo de la acción antiinflamatoria del metotrexate en los procesos inflamatorios crónicos suele aparecer al cabo de 4 a 6 semanas. Los efectos secundarios del metotrexate más frecuentes son las alteraciones de la función hepática, náuseas, anorexia, mielosupresión, mucositis y dermatitis, que son dosis dependientes y generalmente revierten al bajar la dosis o suspender el tratamiento. Potencialmente pueden aparecer reacciones adversas graves como neumonitis, teratogenicidad, fibrosis hepática y pulmonar e infecciones oportunistas por *Pneumocystis carinii*.

Se han llevado a cabo un amplio número de estudios con dicho fármaco en el asma corticodependiente, unos con diseño abierto y otros muchos a doble ciego controlados con placebo y diseño cruzado en algunos casos. Los resultados obtenidos no son uniformes y aunque en muchos de ellos se ha obtenido una disminución significativa de la dosis de corticoides sin deterioro clínico ni de la función pulmonar, en otros no ha sido posible.

En la Tabla II se recogen los resultados de 7 estudios abiertos publicados entre 1990 y 1996. En todos ellos fue posible reducir la dosis inicial de corticoides desde un porcentaje mínimo del 26,9% hasta el 87% como cifra máxima. El número de pacientes incluidos es bajo (oscila

Tabla II. Tratamiento del asma con metotrexate. Estudios no controlados

Autor/año	Nº de casos	Duración (semanas)	Dosis inicial corticoides (mg/día)	Reducción de la dosis (tanto por ciento)
Mullarkey (1990)	25	18	26,8	26,9
Storkness (1992)	25	56	20,7	44
Goldman (1992)	10	13	?	38
Shinner (1994)	21	60	16,6	40-100
Becquart (1994)	10	12	18	39,5
Stanzola (1995)	13	54	?	87
Sole (1996)	8	14	> 10	56

Tabla III. Tratamiento del asma con metotrexate: metaanálisis¹¹

Autor/año	N.º de casos/ Edad media (años)	Duración/dosis corticoides	Dosis placebo	Dosis metotrexate	Eficacia
Mullarkey (1988)	13/49	12/24,7	26,1	16,5	Sí
Shiner (1990)	60/49	24/14,4	14	7	Sí
Erzurum (1991)	17/48	13/19,6	11,8	12,5	No
Dyer (1991)	10/54	12/13,1	11,9	8,3	Sí
Trigg (1993)	12/50	12/17,5	13	10	No
Taylor (1993)	9/45	24/16,1	12,9	14,4	No
Coffey (1994)	11/36	12/30,8	24,5	20,1	No
Stewart (1994)	21/48	12/21,5	21,4	18,4	Sí
Origala (1995)	13/35	24/6,5	6,5	7,1	No
Kanzow (1995)	21/55	16/27,1	23,8	22,7	No
Hedman (1996)	12/47	12/10,9	12,8	7,9	Sí

Duración: semanas de tratamiento con metotrexate.

Dosis: dosis media en mg/día de prednisona al inicio del estudio.

Dosis placebo: dosis media de prednisona en mg/día al acabar el estudio en el grupo tratado con placebo.

Dosis metotrexate: ídem en el grupo tratado con metotrexate.

Eficacia: resultado final a juicio del investigador.

entre 8 y 25 casos) y la duración máxima es de algo más de un año. A mediados de 1997, Marin¹¹ publicó un metaanálisis sobre la utilización del metotrexate como agente ahorrador de corticoides en el asma corticodependiente, en el que se analizan 11 estudios controlados. En la Tabla III se resumen los resultados de los estudios seleccionados. Todos fueron publicados entre 1988 y 1996. Salvo en un caso, el número de pacientes incluidos no superaba los 21, con un total de 199 que completaron el estudio y 34 pacientes que no lo hicieron y, por tanto, no han sido incluidos en el análisis. Seis de los 11 ensayos incluían un período previo de preinclusión en el que se redujo al máximo la dosis de corticoides manteniendo la estabilidad clínica. La duración de la mayoría de los estudios fue relativamente corta, alrededor de 3 ó 4 meses y sólo

tres alcanzaron los 6 meses. La dosis de metotrexate utilizada fue, en todos los casos, de 15 mg a la semana salvo en uno de ellas, en que se administraron 30 mg semanalmente. En 6 de los 11 estudios no se pudo evidenciar una reducción significativa de la dosis de corticoides como consecuencia de la administración concomitante de metotrexate. En ninguno de los estudios se evidenciaron cambios en la función pulmonar medidos a través del FEV₁.

Al analizar pormenorizadamente cada uno de los aspectos de los diferentes estudios, se ve que el porcentaje medio de reducción de corticoides con respecto a la dosis inicial fue del 23,7%, lo que equivale a 4,3 mg/día, que es estadísticamente significativo. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, el ahorro en el consumo de corticoides es mayor en aquellos estudios con dura-

ción de 24 semanas (43,7%) respecto a los que duran 16 semanas o menos (17,3%). También se apreció una mayor reducción en la dosis de corticoides en los pacientes que se estaban tratando con menos de 20 mg/día (29%) comparándolos con los que necesitaban dosis superiores (16,3%).

Con respecto a los efectos secundarios, no se describe ninguno que pusiera en peligro la vida del paciente; sin embargo, en varios estudios se detectaron alteraciones del funcionalismo hepático y en dos de ellos se encontraron elevaciones que triplicaban los valores basales de transaminasas y que afectaron a 8 de un total de 9 pacientes.

A la vista de los resultados del análisis de las diferentes publicaciones y del metaanálisis de Marín es indudable el efecto economizador de corticoides que posee el metotrexate en el asma bronquial corticodependiente, al menos en un porcentaje elevado de casos; sin embargo, la disminución de dosis obtenida es baja y oscila entre 0 y 10 mg/día. Por otra parte, la corta duración de los estudios no permite sacar conclusiones sobre cuánto tiempo dura la mejoría y además, no hay evidencia de largas remisiones tras la suspensión del tratamiento. La principal cuestión es comparar los efectos secundarios del tratamiento prolongado durante varios años con metotrexate con la esperada reducción de los efectos secundarios consecuencia de la reducción de la dosis de corticoides. No se dispone todavía de estudios específicos referidos al empleo del metotrexate en los pacientes resistentes a corticoides. Probablemente sean necesarios estudios multicéntricos a largo plazo para poder establecer el verdadero papel del metotrexate en el asma bronquial.

Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa se utiliza en el tratamiento de las inmunodeficiencias humorales y en el de la púrpura trombocitopénica idiopática. Posee además una importante acción antiinflamatoria, por lo que se ha utilizado como tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil, la miastenia grave, la enfermedad de Kawasaki y del asma bronquial corticodependiente. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de acción, se sabe que es capaz de estimular los linfocitos CD8, inhibir la presentación de antígenos y la unión del complemento a la célula diana y disminuir la expresión de los genes de citocinas.

Hasta ahora, únicamente se dispone de comunicaciones aisladas de casos y estudios abiertos sobre la utilización de inmunoglobulina en el asma bronquial. Mazer y Gelfand¹² publicaron un primer estudio en 1989 y posteriormente un estudio abierto llevado a cabo en 8 niños asmáticos corticodependientes, que se trataron durante 6 meses con inyecciones de inmunoglobulina a dosis de 2 g/kg a intervalos de 4 semanas. Se obtuvo una reducción de la dosis de corticoides orales y de la reactividad frente a los alérgenos específicos; los valores medios de IgE total descendieron de 324 UI/ML a 133 UI/ML al final del estudio. Además, se apreció una mejoría en la función pulmonar pero no en la hiperreactividad bronquial. La mejoría se hizo patente a los dos meses de iniciar el tratamiento y desapareció al cabo de 8 a 12 semanas de suspenderlo. En 1992, Torrano y Church comunicaron el resultado del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en 5 asmáticos corticodependientes con una edad media de 12,4 años. La dosis administrada fue de 500 mg/kg cada 3 semanas durante 7 meses; la dosis media de prednisona pasó de 20 mg a 7,8 mg al final del tratamiento (reducción del 61%) en 3 de los 5 pacientes y se elevó desde 8,8 mg a 11,1 mg (21%) en los 2 pacientes restantes. Al final del tratamiento se evidenció la existencia de un nivel elevado de inmunocomplejos circulantes pero no se apreciaron cambios significativos en los valores de IgE total ni de la sensibilidad cutánea frente a los antígenos específicos.

Las principales limitaciones de este tratamiento son su alto costo y en menor medida, la aparición ocasional de reacciones anafilactoides, cefalea, escalofríos, náuseas, fiebre y la posibilidad de transmisión de enfermedades víricas como la hepatitis C. Es evidente que no se dispone aún de datos suficientes para establecer las indicaciones del uso de la inmunoglobulina intravenosa en el asma grave corticodependiente ni en el asma corticorresistente. Es imprescindible la realización de estudios controlados con placebo con un número suficiente de pacientes y de la duración adecuada.

Ciclosporina A

Es un endecapéptido cíclico producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*. Posee importantes acciones inmunosupresoras¹³, por lo que viene

usándose desde hace años como preventivo del rechazo en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos. Además, está dotada de propiedades antiinflamatorias. La ciclosporina es capaz de inhibir la activación de los linfocitos T con supresión de la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, el factor de necrosis tumoral y disminución de la concentración sérica del receptor soluble para la IL-2. Además, inhibe también la liberación de histamina, prostaglandina D₂ y leucotrieno C₄ por parte de los mastocitos y basófilos. Tiene también otras propiedades inmunomoduladoras que incluyen la interferencia en la presentación de antígenos por parte de los macrófagos, supresión de la producción de IL-1 por los macrófagos, disminución del número de eosinófilos en sangre, tejidos y médula ósea e interferencia en la quimiotaxis de neutrófilos. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipertricosis, temblor, deterioro de la función renal, hipertensión, disfunción hepática, fatiga, hipertrofia gingival y los trastornos intestinales en forma de anorexia, náuseas, vómitos y diarrea que suelen ser dosis-dependientes y por tanto, desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Ocasionalmente pueden aparecer cefaleas, hiperuricemia, hipercalcemia, anemia, calambres y debilidad muscular.

En la actualidad viene siendo utilizada en el tratamiento de la psoriasis grave, dermatitis atópicas graves, uveitis crónicas, liquen plano oral, síndrome nefrótico, cirrosis biliar primaria y enfermedad de Crohn. El primer estudio que recoge la utilización de ciclosporina para el tratamiento del asma bronquial se publicó en 1991 por Szczeklik et al.¹⁴. Se trataba de un estudio abierto que incluía 12 asmáticos corticodependientes sometidos a tratamiento con ciclosporina durante 9 meses. Seis de los pacientes mejoraron su sintomatología a pesar de haber reducido la dosis de prednisona desde 30 mg/día hasta 11 mg/día. Los restantes 6 pacientes no experimentaron mejoría significativa y abandonaron el estudio después de 4 a 7 meses. Posteriormente, en 1992 Alexander et al.¹⁵ llevaron a cabo un estudio controlado con placebo y cruzado en 33 pacientes con asma corticodependiente grave que se trataron durante 12 semanas. Se apreció una mejoría del PEF matutino del 12 y del 18% para el FEV₁, con disminución de la variabilidad nocturna del PEF del 2%. El número de exacerbaciones que requirieron aumentar la dosis de corticoi-

des disminuyó en el 48%, pero no se apreció mejoría en la puntuación de síntomas ni en los requerimientos de broncodilatadores. Como síntomas secundarios se evidenció hipertricosis en un tercio de los pacientes e hipertensión en uno de cada ocho. Lock et al.¹⁶, en un estudio posterior con diseño a doble ciego frente a placebo en el que se trataron 39 asmáticos corticodependientes (dosis media de prednisona de 11,3 mg/día) con 5 mg/día de ciclosporina durante 36 semanas obtuvieron una reducción de la dosis media de corticoides de 10 mg/día a 3,5 mg/día, mientras que en el grupo placebo la dosis pasó de 10 mg/día a 7,5 mg/día; por otra parte, se apreció un notable incremento en el PEF matutino en los pacientes del grupo activo. Tres de los pacientes del grupo ciclosporina interrumpieron el estudio, uno por intenso hirsutismo, otro por muerte súbita sin relación con el asma y el tercero por necesitar elevadas dosis de prednisona. En 1995 Nizankowska et al.¹⁷ publicaron el resultado de un estudio a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y en grupos paralelos cuyo objetivo era estudiar el efecto de la ciclosporina sobre la función pulmonar, gravedad del asma y ahorro de prednisona en 34 pacientes asmáticos corticodependientes que requerían una dosis media diaria de 16 mg. Tras 34 semanas de tratamiento y 8 de seguimiento únicamente se apreciaron signos de ligera mejoría subjetiva en los parámetros de gravedad del asma pero no se apreció mejora significativa en la función pulmonar ni tampoco diferencias significativas en la reducción de la dosis de prednisona entre los dos grupos. Estos autores concluyen que la ciclosporina tiene una indicación muy limitada en el tratamiento del asma grave corticodependiente. El último estudio relevante publicado es el de Mungan et al. que en 1995 comunicaron el resultado del tratamiento de 12 asmáticos corticodependientes, a una dosis media de prednisona de 31,4 mg/día, que recibieron ciclosporina a dosis de 3 mg por kg y día durante 3 meses. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de los requerimientos de prednisona, que pasaron de 31,4 a 8,57 mg/día y además, una mejoría del FEV₁ del 34%. En uno de los pacientes no fue posible reducir la dosis de corticoides y cuatro de los asmáticos debieron suspender el tratamiento debido a la aparición de efectos secundarios.

Nuestro grupo¹⁸ llevó a cabo hace 6 años un estudio abierto en 6 asmáticos corticodependien-

tes graves, con una edad media de 47 años (29-73) y requerimientos medios de prednisona de 25 mg/día, que recibieron ciclosporina a dosis de 3 mg por kg y día. Al cabo de 24 semanas se obtuvo una reducción media en la dosis de corticoides del 38,6% (30-60%) en cinco de los pacientes, mientras que en uno de ellos no se pudo disminuir la dosis de prednisona en modo alguno. No se apreciaron diferencias en el FEV₁ antes y después del tratamiento. Únicamente presentaron efectos secundarios dos de los pacientes, molestias digestivas en un caso y cefalea en otro. El seguimiento posterior de estos pacientes evidenció un progresivo incremento de las necesidades de corticoides y en varios casos, elevaciones moderadas de la presión arterial, así como ligera alteración de la función renal y aumento de las molestias digestivas, por lo que todos ellos dejaron el tratamiento con ciclosporina.

Aunque en algunos de los estudios analizados los resultados son claramente positivos, la poca uniformidad de la respuesta de los pacientes al tratamiento, el desconocimiento de la duración de la mejoría y la frecuente aparición de reacciones adversas hace difícil establecer las indicaciones del tratamiento con ciclosporina en el momento actual. No se dispone de estudios específicos sobre su empleo en asmáticos resistentes a los corticoides.

CONCLUSIONES

Con los conocimientos actuales no hay duda de que la inflamación de la vía aérea es el principal factor en la patogenia del asma y, por otra parte, de que esta inflamación obedece a un mecanismo inmunológico en el que la activación de las célu-

las T y la infiltración celular consecuente a la liberación de citocinas juega un papel primordial. Hasta el momento actual, los fármacos más eficaces y por tanto más empleados para combatir el substrato inflamatorio en el asma han sido los corticoides, cuyo mecanismo de acción no es totalmente conocido pero que se sabe son capaces de modificar el microambiente local de citocinas responsables del reclutamiento, activación y proliferación celular, así como de incrementar el número y afinidad de los receptores betadrenérgicos y la síntesis de lipocortina-1, que tiene acción inhibidora sobre la fosfolipasa A2 (Tabla IV). Su empleo viene limitado por los bien conocidos efectos secundarios que aparecen indefectiblemente en los tratamientos a largo plazo. Maunsell et al.¹⁹, en un grupo de 170 asmáticos en tratamiento prolongado con prednisona oral, refieren la aparición de efectos secundarios en el 37% de los que recibían dosis comprendidas entre 11 y 20 mg/día y en el 15% de los que tomaban una dosis entre 6 y 10 mg/día. Tras la introducción de los corticoides inhalados surgió la esperanza de que fueran capaces de sustituir a la corticoterapia oral en todos los casos pero desgraciadamente esta posibilidad no fue confirmada, de tal manera que en el momento actual existen dos grupos de pacientes asmáticos cuyo único modo de control es la toma mantenida de glucocorticoides por vía oral. El grupo más numeroso es el constituido por los llamados pacientes corticodependientes y el segundo lo forman los corticorresistentes.

Aprovechando la experiencia de otros especialistas, fundamentalmente reumatólogos y dermatólogos, que comenzaron a utilizar hace años fármacos alternativos con el fin de reducir la dosis de corticoides, se han introducido en los últimos años los llamados agentes ahorradores de corticoi-

Tabla IV. Acciones de los corticoides en el asma

Efectos en la producción de citoquinas

Inhibición de la expresión de IL-1 y del factor de necrosis tumoral (disminuye la adhesión del leucocito al endotelio).

Inhibición de la expresión de IL-4, IL-5, IL-6 (disminuye la producción de IgE y la respuesta TH₂).

Inhibición de la expresión de IL-3, IL-5, GM-CSF (disminuye el número y la actividad de los eosinófilos).

Otros efectos

Incrementan el número y la afinidad de los receptores betadrenérgicos.

Aumentan la síntesis de lipocortina.

Inhiben los macrófagos y posiblemente la degranulación de los mastocitos.

Inhiben los eosinófilos.

des en el tratamiento del asma, cuyo mecanismo de acción no es bien conocido en la mayoría de los casos pero que tienen todos ellos un efecto antiinflamatorio, como consecuencia generalmente de sus propiedades inmunomoduladoras. Los fármacos utilizados han sido la mostaza nitrogenada, el clorambucil, la mercaptopurina, la tioguanosina, la hidroxicloroquina, la colquicina, la troleandomicina, la azatioprina, las sales de oro, el metotrexate, la ciclosporina A y las inmunoglobulinas endovenosas. En el momento actual la utilidad de muchos de ellos ha quedado descartada; así ha sucedido con el clorambucil, mercaptopurina, tioguanosina, mostaza nitrogenada, e hidroxicloroquina. La colquicina únicamente ha demostrado eficacia en un estudio llevado a cabo en pacientes con asma leve no corticodependiente y por tanto, se desconoce su utilidad como ahorrador de corticoides y en el asma resistente a corticoides. El único estudio controlado, con azatioprina que se ha publicado hasta ahora no evidenció mejoría en la intensidad de la sintomatología, modificaciones significativas en el FEV₁ ni tampoco reducción en la dosis de corticoides; por tanto no existe indicación para su empleo en el tratamiento del asma. Aunque los resultados de la mayoría de los estudios con troleandomicina ponen en evidencia un claro efecto ahorrador de corticoides en los pacientes tratados con metilprednisolona, éste se debe sin duda alguna a su interferencia con el metabolismo de dicho fármaco que retrasa su eliminación y, por tanto, eleva sus concentraciones plasmáticas, lo que equivale a un incremento de la dosis que aumenta su efecto pero que, por tanto, lleva aparejado un mayor número de efectos secundarios, no siempre acompañados de un mejor control de la enfermedad. Por otra parte, no se dispone de estudios con la asociación a prednisona o prednisolona, lo que unido a la ya citada frecuente aparición de efectos secundarios descarta su utilización en el asma corticodependiente como ahorrador de corticoides; no se ha establecido su posible papel terapéutico en los asmáticos corticorresistentes. Los estudios con inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del asma son escasos y se han llevado a cabo en niños; se ha obtenido en la mayoría de los casos una reducción significativa en la dosis de corticoides, sin embargo, su efecto desaparece al cabo de unas 8 semanas de haber suspendido su admi-

nistración. Estos resultados, junto con la escasez de efectos secundarios, hacen que deba considerarse su posible utilidad en el tratamiento del asma corticodependiente. Sin embargo, son necesarios más estudios, así como la inclusión de pacientes corticorresistentes. No debe olvidarse, además, que su empleo presenta dos importantes limitaciones, como son la larga duración del tratamiento y su alto coste económico.

Los resultados de los numerosos estudios llevados a cabo con sales de oro, metotrexate y ciclosporina aportan evidencias más convincentes sobre su utilidad en el tratamiento del asma y, por tanto, despiertan mayor controversia. Los estudios con sales de oro muestran en casi todos los casos una buena respuesta al tratamiento con mejoría clínica, reducción de los requerimientos de corticoides y disminución de la hiperreactividad bronquial, lo que conduce a pensar que pueden ser una eficaz alternativa a los corticoides en el asma corticodependiente. De todos modos, no se puede olvidar que frecuentemente dan lugar a importantes efectos secundarios, que obligan a suspender el tratamiento y que no se dispone aún de estudios con el suficiente número de pacientes y de la duración necesaria que nos permitan establecer sus verdaderas indicaciones. Hasta ahora no hay publicaciones que apoyen su utilización en el asma corticorresistente, pero de confirmarse su utilidad en los casos de corticodependencia probablemente también sería útil en este tipo de pacientes. El metotrexate, junto con la ciclosporina, ha sido el medicamento más estudiado (hasta ahora se han publicado más de 20 ensayos clínicos). En todos los estudios no controlados se obtuvo una buena respuesta al tratamiento, con disminuciones en la dosis de corticoides, como mínimo del 27%. Sin embargo, el resultado del metaanálisis publicado por Marín en 1977, en el que se analizan 11 estudios controlados con placebo, pone de manifiesto que en seis de ellos no se pudo reducir el consumo de corticoides y que en ninguno se apreció mejoría significativa del FEV₁. Por otra parte, la disminución de la dosis absoluta de corticoides obtenida es baja, con una cifra media de 4,3 mg/día, sin sobrepasar los 10 mg/día en ningún caso, a lo que hay que añadir la frecuente aparición de efectos secundarios que, en algunos casos, pueden llegar a ser mortales. Además y como sucede con los otros medicamentos analizados,

los estudios en general engloban un insuficiente número de pacientes y su duración no es lo bastante amplia como para poder establecer una indicación clara sobre su utilidad en el asma. No hay estudios específicos referidos a su empleo en asmáticos resistentes a corticoides pero probablemente sea un fármaco eficaz aunque con limitaciones similares a las referidas para el asma corticorresistente.

El empleo de la ciclosporina A en el asma está justificado, en el momento actual, por su comprobada capacidad de modular la liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos y, sobre todo, por su recientemente demostrado efecto inhibitorio de la transcripción y traslación del RNA mensajero de las citocinas activadoras del eosinófilo, IL-5 y GM-CSF. Además, como han demostrado Sihra et al.²⁰ es capaz de inhibir la respuesta tardía al alérgeno en el test de provocación, aunque no la inmediata. Los resultados de los diversos trabajos llevados a cabo en el asma corticodependiente con ciclosporina a bajas dosis no son uniformes y aunque en la mayoría de ellos ha sido posible obtener una reducción significativa en los requerimientos de corticoides, hay muchos pacientes que no responden al tratamiento; por otra parte, debido a la corta duración de la mayoría de los estudios se desconoce si su efecto se mantiene a lo largo del tiempo. Además, aunque a las dosis utilizadas los efectos secundarios no suelen ser graves y en general desaparecen con la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento, suelen aparecer en un elevado número de pacientes y obligan a retirar el medicamento en muchos casos. En nuestra limitada experiencia personal, al inicio del tratamiento es posible reducir la dosis de corticoides en la gran mayoría de casos sin empeoramiento de la función pulmonar pero, con el paso del tiempo, su efecto se va diluyendo y vuelven a incrementarse las necesidades de corticoides, a la vez que van apareciendo los efectos secundarios que obligan a la supresión del fármaco. Aunque no hay estudios específicos referidos al tratamiento de los asmáticos corticorresistentes, desde el punto de vista teórico podría ser un fármaco eficaz. Así, el grupo de Kay²¹, que ha publicado numerosos trabajos de investigación sobre la ciclosporina A, ha demostrado que es capaz de inhibir la proliferación, estimulada con fitohemaglutinina, de los linfocitos T en los asmá-

ticos resistentes a los corticoides mientras que los corticoides no son capaces de inhibirla en estos pacientes y sí en los sensibles.

Por otra parte, hay una cuestión capital que es necesario aclarar: aunque las sales de oro, el metotrexate y la ciclosporina sean capaces de ahorrar corticoides, ¿cuál es la magnitud de su eficacia? En los estudios en los que se ha podido obtener una reducción en la dosis de corticoides ésta ha sido siempre escasa, con un intervalo de 0 a 5 mg/día para las sales de oro, de 0 a 9,5 mg/día para el metotrexate y algo mayor para la ciclosporina. Además, es necesario saber si los efectos beneficiosos de estos tratamientos se mantienen a lo largo del tiempo y en este caso, cómo son sus efectos secundarios en comparación con la disminución de los efectos adversos de la corticoterapia que proporciona el reducir la dosis en cantidades que, en la gran mayoría de los casos, no superan los 10 mg/día. El tratamiento con las sales de oro puede producir, entre otros efectos secundarios, estomatitis, dermatitis, proteinuria y alteraciones de las enzimas hepáticas que obligan a suspender el tratamiento en más del 20% de los pacientes. El metotrexate es capaz de producir alteraciones del funcionalismo hepático en cerca del 40% de los tratados, además de molestias digestivas, mucositis, dermatitis, infecciones oportunistas por *Pneumocystis carinii*, criptococcosis pulmonar, nocardiosis y, raramente, fibrosis pulmonar. El tratamiento con ciclosporina A da lugar a hirsutismo, hiperplasia gingival, hipertensión arterial y afeción renal en una elevada proporción de casos.

Además, debe tenerse en cuenta que los efectos secundarios de uno y otros fármacos son muy variables de un paciente a otro y que el beneficio obtenido en la reducción de los efectos secundarios no guarda una relación lineal con la cantidad absoluta de corticoides retirada; así, el efecto beneficioso obtenido tras pasar de una dosis de prednisolona de 25 a 20 mg por día es mucho menor que el que produce la disminución de 10 a 5 mg por día. Asimismo, no debe olvidarse el hecho de que aunque la mayoría de los potenciales efectos secundarios son previsibles y además pueden ser monitorizados (presión arterial, cifras de transaminasas hepáticas, función renal) otros como las graves dermatosis, infecciones oportunistas y fibrosis pulmonares pueden ocurrir rápidamente y llegar a ser fatales.

Desde nuestro punto de vista, en el momento actual, no es posible establecer unas claras indicaciones sobre el uso de los inmunomoduladores en el tratamiento del asma; sin duda, se necesitan estudios muchísimo más amplios que deberán ser multicéntricos y que contemplarán tratamientos mantenidos durante años y no meses, como los actuales, con el fin de evaluar no sólo la eficacia sino los efectos secundarios a muy largo plazo. De todos los fármacos utilizados hasta ahora, los únicos que merecen consideración en estos momentos son las sales de oro, el metotrexate y, sobre todo, la ciclosporina A, cuya utilización debería ser considerada en casos muy concretos, como por ejemplo aquellos con muy acusados efectos secundarios corticoideos o de muy mal control de la enfermedad. La única indicación que parece clara para la utilización de inmunosupresores es el asma corticorresistente, en la que la ciclosporina sería la más adecuada.

En un futuro no lejano, cuando vayan apareciendo los nuevos medicamentos antiastmáticos como los antagonistas de los leucotrienos, los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa, los antimoléculas de adhesión, los anticitocinas y los activadores de los canales del potasio, que teóricamente pueden tener un importante impacto en el manejo del asma de difícil control, el papel de los inmunosupresores deberá ser evaluado de nuevo, aunque no debe olvidarse que también en este campo se esperan importantes novedades, como la utilización de ciclosporina por vía inhalativa, que ya ha demostrado ser capaz de inhibir la reacción tardía al alérgeno en modelos animales y el desarrollo de nuevos y mucho más específicos inhibidores de los linfocitos T como el FK506 (tacrolimus) y el micofenolato mofetil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC. Steroid-resistance in bronchial asthma. *Ann Intern Med* 1968; 69: 493-498.
- Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoids in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1016-1025.
- Barnes PJ, Adcock MI. Steroid resistance in asthma. *Q J Med* 1995; 88: 455-468.
- Lamberts SW, Huizenga AT, De Lange P, De Jong FH, Koper JW. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids* 1996; 61: 157-160.
- Nimmagadda SR, Spahn JD, Leung DM, Szeffler SJ. Steroid-resistant asthma: evaluation and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 345-355.
- Hodges NG, Brewis RAL, Howell JBL. An evaluation of azathioprine in severe chronic asthma. *Thorax* 1971; 26: 734-739.
- Schwaz YA, Kivity S, Ilfield DN, Sclesinger M, Grief J, et al. A clinical and immunologic study of colchicine in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 578-582.
- Szeffler SJ, Rose JQ, Ellis EF, Spector LS, et al. Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 367-379.
- Muranaka M, Miyamoto T, Shida T, Kabe T, et al. Gold salt in the treatment of bronchial asthma- a double blind study. *Ann Allergy* 1978; 40: 132-137.
- Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade WP, Bailey GA, Olason L, Wetzel CE. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-607.
- Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients. *Chest* 1997; 112: 29-33.
- Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 976-983.
- Calderon E, Lockey RF, Bukantz SC, Coffey RG, Ledford DK. Is there a role for cyclosporine in asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 629-636.
- Sczeklik A, Nizankowska E, Dworski E, et al. Cyclosporin for steroid-dependent asthma. *Allergy* 1991; 46: 312-315.
- Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339: 324-328.
- Lock SH, Barnes NC, Kay AB. Cyclosporin A as a corticosteroid sparing agent in corticosteroid dependent asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(suppl 18): 282s.
- Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bocnenek G, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995; 8: 1091-1099.
- Peláez A, Morales C, Brasó JV, Rochina A, López S. Tratamiento del asma bronquial corticodependiente con ciclosporina A. XVIII Congreso

Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Sevilla, 1992.

19. Maunsell K, Pearson RSB, Livingstone JL. Long-term corticosteroid treatment of asthma. *BMJ* 1968; 1: 661-665.
20. Sihra BS, Kon OM, Durham SR, Walker S, Barnes NC, Kay AB. Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. *Thorax* 1997; 52: 447-452.
21. Corrigan CJ, Bungre JK, Assoufi B, Cooper AE, Seddon H, Kay AB. Glucocorticoid resistant asthma: T-lymphocyte steroid metabolism and sensitivity to glucocorticoids and immunosuppressive agents. *Eur Respir J* 1996; 9: 2077-2086.

Corticosteroides nebulizados en altas dosis en el tratamiento del asma bronquial grave

J. M.^a Olaguibel Rivera

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino-CS. Conde Oliveto. Pamplona

La era moderna del tratamiento nebulizado de las enfermedades respiratorias comienza en 1858, con el pulverizador portátil de líquidos medicinales del doctor Sales-Girons. En 1956 se comercializa el primer inhalador presurizado de dosis controlada y las prescripciones de este sistema se disparan a partir de los años 70, en que se introducen los betadrenérgicos selectivos (salbutamol, terbutalina o fenoterol). En la década de los 80 aparecen las cámaras espaciadoras de gran volumen y los dispositivos de polvo seco, fáciles de usar al eliminar la necesidad de la maniobra de inspiración coordinada. A pesar de los avances en

el desarrollo de sistemas de inhalación sencillos y altamente eficientes, la terapia con nebulizadores convencionales continua teniendo un importante papel en ciertos grupos de pacientes (Tabla I).

Los glucocorticoides inhalados son, efectivamente, uno de los pilares principales en el tratamiento del asma y se utilizan mediante ensayos de dosificación hasta el control de los síntomas. A pesar de su eficacia, las consecuencias del tratamiento a largo plazo son desconocidas. Además, debido a la alta prevalencia del asma y el alto coste de estos tratamientos, esta enfermedad es el origen de una carga considerable para los sistemas sanitarios. Tal como la experiencia clínica sugería, recientes ensayos clínicos controlados han demostrado que en el asma moderada, en pacientes con síntomas persistentes, que no se controla adecuadamente con dosis bajas de corticoides (400 μg), la introducción de un broncodilatador de acción prolongada (teofilina, formoterol o salmeterol) produce un beneficio clínico similar al incremento de las dosis del corticoide. Mediante esta estrategia evitaríamos la aparición de efectos sistémicos y en el caso de la adición de una teofilina disminuiría notablemente el coste del tratamiento. Por tanto, el uso de dosis superiores a los 800-1.000 μg diarios se debería reservar a pacientes que no controlen su clínica a pesar del uso de broncodilatadores de acción prolongada de apoyo. No existen evidencias consistentes que sugieran que dosis superiores a los 2.000 μg diarios incrementen el cociente riesgo beneficio de los corticoides inhalados, cuando se comparan con los corticoides orales.

Una de las estrategias para el manejo de los pacientes que precisan corticosteroides inhalados en altas dosis, sería por tanto, el uso de terapia nebulizada. La eficacia de este tratamiento se ha demostrado en distintos ensayos tanto en niños como en adultos, hasta el punto de ser capaz de disminuir los requerimientos de corticoides orales. En los últimos años se han producido notables mejoras en la eficiencia de los sistemas de inhalación. De todos ellos, los denominados nebulizadores jet, de tipo venturi activo, son los que consiguen un mejor equilibrio entre tiempo y eficiencia de nebulización, al incrementar notablemente el débito del nebulizador durante la inspiración del paciente. Los dos modelos mejor documentados son el Pari LC Plus (Pari Alemania) y el modelo Ventstream (Medic-Acid, Reino Unido). Este último genera el 80% de las partículas en el rango entre 3-5 micras, considerado el

Tabla I. Indicaciones de la terapia nebulizada

Lactantes o niños pequeños con asma leve o moderada que no puedan usar otros dispositivos.

Discapacitados o adultos incapaces de utilizar otros sistemas de inhalación.

Niños o adultos con asma grave que no obtienen un beneficio claro con otras formas de terapia inhalada.

Niños o adultos que precisan corticoides orales diarios para el control de su sintomatología.

Tabla II. Características del nebulizador Ventstream (Medic-Aid, Reino Unido)

Tipo: nebulizador Venturi activo, incrementado el flujo en tiempo inspiratorio
Diámetro de masa media: 3,20 μ m
Fracción respirable: 86%
Volumen residual: >0,5 ml (0,30 ml)
Tiempo nebulización/CR-60: 2 ml/4 min

Tabla III. Características del Compresor CR-60

Tensión: 320-240/Vol/50 Hz
Potencia: 200 W
Compresor: pistón
Peso: 2,8 kg
Flujo: 8,5 L/min
Equipo portátil

Tabla IV. Capacidad ahorradora de corticoides de dos dosis distintas de budesonida nebulizada (n=37)

	Budesonida 1 mg	N.º de casos Budesonida 8 mg	Total
Exacerbación de los síntomas	10	8	18
Reducción de la dosis de prednisona a 0 mg/día	7	12	19

óptimo para la nebulización de budesonida y puede funcionar con compresores más baratos, de bajo flujo (Porta-neb), o de alto flujo (CR-60), que acortan notablemente el tiempo de nebulización. Las características principales de estos equipos se señalan en las Tablas II y III.

Los estudios de dosificación sugieren que una dosis de 1 mg diaria en adultos y 500 mg diarios en niños, incluso en los afectos de asma grave o corticodependiente, es suficiente. El incremento de dosis, aunque sea notable, sólo parece conseguir un beneficio muy marginal. En la Tabla IV se señalan los resultados del estudio de O'Connor et al.⁴, diseñado para valorar la capacidad ahorradora de corticoides orales de una dosis de 1 u 8 mg diarios, en un grupo de 37 pacientes afectos de asma corticorresistente. El número de pacientes que consiguieron eliminar completamente la toma de corticoides orales fue muy semejante en ambos grupos, aunque la diferencia en la dosis administrada (1 y 8 mg) era importante.

Por último, es bien conocido que la presencia de broncoconstricción dificulta el depósito de los fármacos inhalados en la vía aérea. Por tanto, el uso de broncodilatadores de forma óptima podría incrementar la eficacia del tratamiento con corticosteroides inhalados. La adición de bromuro de ipratropio a una betaagonista, cuando este último no se administra a dosis máximas, proporciona un efecto broncodilatador aditivo. Este efecto es precisamente más intenso en

pacientes que presentan una broncoconstricción más importante.

Se ha realizado un estudio bajo la hipótesis de que el uso de un tratamiento regular con budesonida nebulizada podría mejorar el control de los pacientes afectos de asma grave en los que un tratamiento convencional no hubiera proporcionado un control adecuado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio abierto en un grupo de 17 asmáticos graves, ocho de ellos dependientes de corticoides, habitualmente controlados en la consulta externa de Alergología del CS Conde Oliveto (mediana de seguimiento de los pacientes: 4 años). Sus características demográficas y clínicas se señalan en las Tablas V y VI. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas y utilizaban broncodilatadores de apoyo, además de salbutamol inhalado, fármaco

Tabla V. Datos clínicos y demográficos

N.º de casos	17
Edad (años, $\bar{x} \pm$ DE)	54 \pm 8
Sexo (V) (%)	60%
Intrínseca/alérgica	11/6
Evolución (años)	8
Seguimiento en meses (previo/posterior)	48/8

v = varón.

Tabla VI. Características clínicas

	Adultos	Edad pediátrica
Dosis de corticoide inhalado ($\mu\text{g}/\text{día}$)	1600 (800-2200)	1000 (400-1600)
Dosis de corticoide oral (8 pacientes) ($\text{mg}/\text{día}$)	8 (4-16)	
Broncodilatador de apoyo		
Teofilina	4	5
Acción prolongada	6	
FEV ₁ basal (%)	58 (30-90)	

Entre paréntesis, se indica el intervalo.

Tabla VII. Régimen de nebulizaciones

Salbutamol (0,25-0,50 mg) más Bromuro de ipratropio (250-500 mg).

Budesonida suspensión: 0,5 mg.

Asma grave: 2 sesiones diarias.

Asma corticodependiente: 3 sesiones diarias.

Titulación de dosis en los dos primeros meses: (0,5-2 mg).

que precisaban, al menos una vez al día, a lo largo de los últimos meses de evolución.

El régimen de tratamiento nebulizado se detalla en la Tabla VII. Los pacientes más graves en tratamiento con corticoides orales realizaban 3 sesiones diarias y el resto, solamente mañana y noche. Antes de la nebulización de la budesonida realizaban una nebulización de salbutamol (0,25-0,5 mg) junto con bromuro de ipratropio (250-500 mg) para conseguir una broncodilatación óptima. Tras ella realizaban la nebulización de budesonida en dosis iniciales entre 0,25 a 1 mg diluidas, si fuera preciso, en suero fisiológico para alcanzar un volumen total de nebulización de 2 ml. Durante las 8 primeras semanas (12 en asma corticorresistente) se realizaron ajustes de dosificación de acuerdo con la respuesta clínica y posteriormente se siguió en un régimen estable durante una mediana de 6 meses más. Durante esta fase la mediana de la dosis de budesonida nebulizada fue de 1 mg (intervalo 1-2 mg) en adultos y 0,5 mg (intervalo 0,50-1) en niños. Durante todo este tiempo continuaron el mismo régimen de broncodilatadores de apoyo; se les permitía el uso de 1 ó 2 nebulizaciones diarias suplementarias de salbutamol y bromuro de ipratropio o el uso de salbutamol MDI, si lo consideraban necesario.

Los parámetros de eficacia que se controlaron fueron los cambios en el FEV₁ basal, las necesidades de corticoides orales regulares o en ciclos cortos, las visitas a servicios de urgencias o las no pro-

gramadas al médico de cabecera o especialista y los ingresos hospitalarios. También se interrogó sobre el consumo de broncodilatadores a demanda. La mediana del seguimiento de los pacientes fue de 8 meses. Al inicio y al final del estudio se cuantificaron las cifras de eosinófilos y el cortisol basal.

Además de registrar los posibles efectos secundarios del tratamiento, se realizó una pequeña entrevista sobre la aceptación del tratamiento, su cumplimiento y la posible interferencia con su actividad cotidiana. Al final del estudio el clínico participante y los pacientes realizaron una evaluación de la eficacia del tratamiento, que se valoró en una escala de 0 a 3 (0 = peor, 1 = igual, 2 = mejor, 3 = mucho mejor). Para evaluar el estado basal de los pacientes se registraron los datos evolutivos de los 8 a 12 meses anteriores a iniciar el estudio.

RESULTADOS

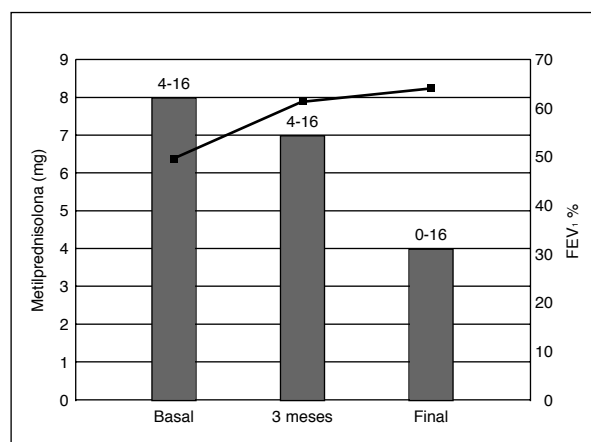
Del grupo de 8 pacientes corticodependientes, en dos de ellos disminuyeron a 0 los requerimientos de una dosis inicial diaria de 5 y 10 mg de prednisona. En otros 4 pacientes se pudo reducir la dosis a la mitad de los requerimientos anteriores y en los dos restantes no se pudo modificar la dosis, a pesar de incrementar la dosis de budesonida nebulizada hasta 2 mg/día. El resto de los resultados más sobresalientes del estudio se señalan en las Tablas VIII y IX. Tanto las visitas a urgencias, o no programadas, como el número de ciclos cortos de corticoides orales fue significativamente más bajo. El número de ingresos hospitalario fue muy bajo, lo que no permitió su análisis estadístico. No obstante, ningún paciente precisó ingreso hospitalario, mientras que anteriormente uno de los pacientes había sido ingresado en 3 ocasiones y otro paciente en una ocasión. Se registró también un incremento significativo en

Tabla VIII. Resultados del estudio

Parámetro	Previo	Posterior	p
Ciclos cortos	3 (0-5)	0 (0-4)	<0,001
Visitas urgencias	3 (2-5)	1 (0-5)	<0,001
FEV ₁ basal	58% (30-90)	78% (38-120)	<0,001
Eosinófilos (x 10 ⁶ /l)	300 (100-1600)	350 (100-1400)	ns

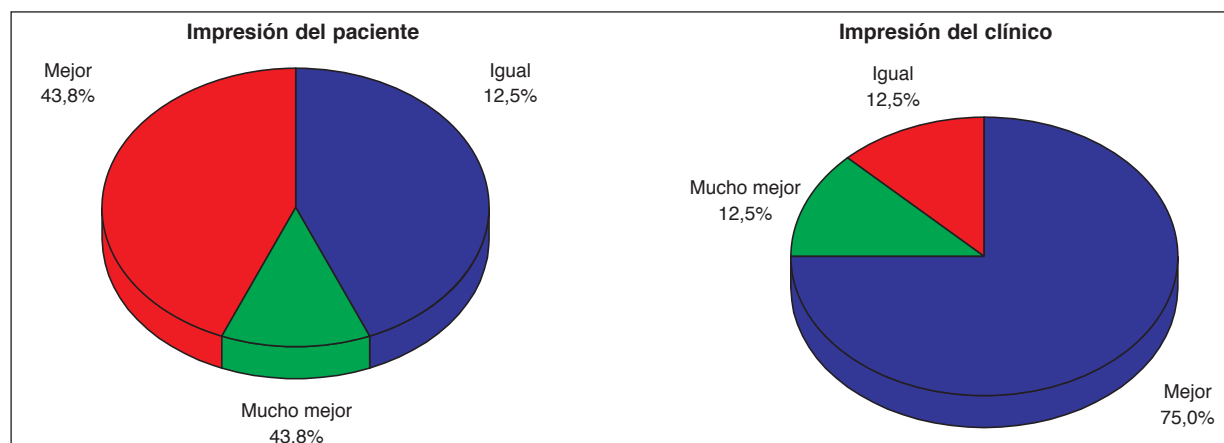
Tabla IX. Consumo de corticoides

Grupo	Previo	Posterior
Adulto inhalados (μ g/día)	1600 (800-2200)	1000 (500-2000)
Adulto orales (mg/día)	8 (4-16)	4 (0-16)
Niños inhalados (μ g/día)	1000 (400-1600)	500 (500-1000)

**Fig. 1.** Evolución del FEV₁ en los pacientes con asma corticodependiente, en relación con la reducción de los corticoides

los valores de FEV₁ basal, incluso en los pacientes corticodependientes, a pesar de la retirada o reducción de los corticoides orales, tal como se detalla en la Figura 1. Sólo 4 pacientes con asma corticorresistente precisaron el uso diario de broncodilatadores a demanda (2 nebulizaciones suplementarias de salbutamol/bromuro de ipratropio; y 2 salbutamol pMDI). No se registraron modificaciones significativas de las cifras de eosinófilos en sangre.

Con respecto a los efectos secundarios, los valores de cortisol basal no experimentaron cambios globales significativos. Los dos pacientes que presentaban cifras por debajo de 7 al comienzo del estudio alcanzaron cifras normales al conseguir reducir uno (1 a 8) y retirar otro (6,5 a 19) los corticoides orales. Ninguno de los pacientes presentó

**Fig. 2.** Valoración final realizada por el paciente y por el clínico.

complicaciones o síntomas locales, incluidos los cuatro que habían presentado disfonía o irritación faríngea anteriormente con los inhaladores convencionales. Un paciente que precisaba 4 sesiones diarias de bromuro de ipratropio (2 g/día) presentó síntomas de prostatismo que desaparecieron al reducir la dosis a 1 g/día (4 tomas de 250 mg).

La cumplimentación del tratamiento fue excelente. Tres de los cinco niños referían interferencia de las dosis de la mañana con su actividad habitual. Tanto la valoración final del clínico como, sobre todo, la de los pacientes fue excelente (Fig. 2). Ninguno de los enfermos refería un empeoramiento del control de la enfermedad, 2 pacientes no experimentaron cambios en su curso y el resto refería una mejoría clara.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados, al igual que los obtenidos por otros autores en estudios semejantes, avalan la eficacia de la budesonida nebulizada en el tratamiento de adultos o niños mayores con asma grave, en los que reduce de forma importante las necesidades de corticoides orales y mejora el curso de la enfermedad. No existen en la bibliografía ensayos clínicos bien controlados, si bien los resultados que presentamos son fuertemente positivos y por tanto, dignos de tener en cuenta.

Es evidente que una de las causas más importantes del beneficio conseguido ha sido las condiciones de administración del tratamiento, que pueden considerarse óptimas. Tanto el nebulizador Ventsream como el compresor CR-60 (Medic-Aid, Reino Unido) son idóneos para la nebulización de suspensiones de fármacos en general y de budesonida en particular. Actualmente están en desarrollo nebulizadores dosimétricos mejorados, pero hasta que exista más documentación que los avale, los nebulizadores tipo venturi activo con incremento de flujo en el ciclo inspiratorio son los más idóneos para la nebulización de corticosteroides.

El seguimiento algo más estrecho y el hecho de un nuevo tratamiento son también causa evidente de la eficacia del tratamiento. Paradójicamente a lo que esperábamos, la cumplimentación del tratamiento fue también excelente. En cualquier caso, hay que recordar que el período de seguimiento de los pacientes se puede considerar prolongado y

por tanto, en cierta medida, ello había amortiguado estos factores de confusión.

El uso de corticosteroides inhalados en dosis elevadas es un tratamiento no exento de efectos adversos, locales y sistémicos, cuyo coste es además muy elevado, por lo que debe considerarse cualquier estrategia encaminada a obtener el máximo beneficio de este tratamiento. En este sentido, el uso de dispositivos de inhalación que mejoren la rentabilidad del tratamiento es una solución elegante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- O'Callagan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 2): S31-S44.
- Ward MJ. Nebulisers for asthma. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 2): S45-S48.
- Kendrick AH, Smith EC, Wilson RSE. Selecting and using nebuliser equipment. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 2): S92-S101.
- O'Connor BJ, Basran GS, O'Connell F, O'Shaughnessy KM. Oral steroid sparing effect of nebulized budesonide in chronic severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (N.º 4P2): A341.
- Borgstrom L. Methodological studies on lung deposition. Evaluation of inhalation devices and absorption mechanisms. Uppsala University, 1993.
- Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214-1221.
- Waldrep JC, Keyhani K, Black M, Knight V. Operating characteristics of 18 different continuous-flow jet nebulizers with beclometasone dipropionate liposome aerosol. *Chest* 1994; 105: 106-110.
- Vickre-Jorgensen J, Agertof L, Pedersen S. Dose titration of nebulized budesonide in young children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 270-277.
- Otulana BA, Varma N, Bullock A, Higenbottan T. High dose nebulized steroid in treatment of chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1992; 86: 105-108.
- Barnes PJ. Drug therapy: inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868-875.
- Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low dose inhaled budesonide plus theophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-1418.
- Pauwells RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.

Expectativas de nuevos medicamentos antiasmáticos

J. Sastre y M. D. Ibáñez*

Servicio de Alergia. Fundación Jiménez Díaz y *Hospital Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid.

Desde hace casi veinte años, en que se introdujeron los corticoides tópicos en el tratamiento del asma bronquial, lo cual revolucionó la terapéutica, se han comercializado pocos fármacos antiasmáticos. Tan sólo han aparecido el nedocromil sódico hace relativamente pocos años y que vino a sustituir en parte al cromoglicato disódico y, posteriormente, los beta₂ agonistas de larga duración, que aportaron comodidad al tratamiento broncodilatador. Durante los últimos años ha habido indudablemente un mejor control de la enfermedad asmática que se ha traducido en una menor mortalidad y morbilidad en aquellas zonas donde se hacía un mejor tratamiento etiológico y sintomático; quizás, esto último se debía a la utilización de dosis más altas de corticoides tópicos, al menos, en los países europeos.

Con respecto a la intervención sobre la etiología del asma, las novedades más importantes a nivel de fármacos han sido la mejora en los extractos alérgicos.

En este artículo se presentan los fármacos antiasmáticos que todavía no están registrados en España (febrero 1998). La información sobre la mayoría de éstos proviene de resúmenes de congresos, por lo que la información acerca de los mismos es limitada.

La dificultad de encontrar un fármaco antiasmático "único" estriba, entre otras cosas, en la propia definición de asma, que es un síndrome y no una enfermedad con etiología única y por tanto, es de esperar que "diferentes asma" requieran diferentes terapias.

Quizás, en el futuro, los fármacos antiasmáticos tendrán su diana sobre los linfocitos T y los eosinófilos, sobre antagonistas de mediadores de la inflamación, sobre moléculas de adhesión y, quizás, sobre los genes, aunque parece que por los conocimientos actuales el asma parece tener una influencia poligénica.

MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA IgE

Anticuerpos monoclonales anti-IgE. Está en experimentación un anticuerpo monoclonal frente a IgE de la compañía Genetech. Es el rhuMab-E25. Éste es un anticuerpo monoclonal IgG₁ de ratón humanizado que reconoce la Fc de la IgE circulante que se une al receptor de alta afinidad Fcε-RI y, a su vez, no produce liberación de mediadores por parte de los mastocitos. *In vitro* inhibe la síntesis de la IgE de leucocitos de sangre periférica.

Con este monoclonal se han realizado y publicado tres trabajos¹⁻³. En uno de ellos¹ se aplicó el anticuerpo monoclonal y se evaluó la reacción asmática inmediata tras provocación con alérgeno. En este estudio el fármaco se administró por vía intravenosa (6 dosis con una separación de dos semanas entre cada una). En los días 27, 55 y 77 la PC₁₅ del alérgeno aumentó 2,3, 2,2 y 2,7 dobles dosis respectivamente, sin variación aparente con respecto al placebo (diferencia estadísticamente significativa). La PC₂₀ de metacolina sólo varió estadísticamente en el día 76. La media de la IgE en suero cayó al 86% en el grupo tratado y no hubo ninguna variación con respecto a las pruebas cutáneas. La tolerancia del paciente fue buena. En otro estudio² se valoró la eficacia de este mismo monoclonal sobre la reacción asmática inmediata y tardía tras la provocación con alérgeno², después de 9 semanas de tratamiento. La reacción asmática inmediata (valorada por el volumen espiratorio máximo en el primer segundo o VEMS) se redujo del 30±10% en la basal al 18±8% (p<0,001) con respecto al placebo y la tardía, del 24±20% en la basal al 9±10% (p<0,047), con respecto al placebo.

También encontró un gran descenso de la IgE total en suero en los pacientes tratados. Por lo tanto, parece que este anticuerpo es capaz de atenuar la respuesta bronquial inmediata y tardía en la provocación con un alérgeno. No obstante, parece que no es capaz de inhibir en mayor grado esta respuesta, como era de esperar. Puede que la dosis sea insuficiente, que los mastocitos bronquiales no se hayan desensibilizado del todo, que haya otros mecanismos involucrados, además de la IgE, en la degranulación específica de los mastocitos, como pueden ser los linfocitos T, o que haya una rápida disociación entre el anticuerpo y la IgE. Se

usó un ratio anticuerpo monoclonal/IgE total de 225, aparentemente suficiente. El anticuerpo no tuvo ningún efecto, a lo largo del estudio, sobre los síntomas, monitorización del pico de flujo espiratorio (PEF), VEMS, uso de broncodilatadores de rescate, la eosinofilia o la IgE.

En otro estudio clínico³, aunque no en asma, se utilizó este monoclonal frente a placebo en pacientes con rinitis por ambrosía. En este estudio no se demostró ningún beneficio clínico en los pacientes con respecto al placebo. Los autores concluyen que si se administrara en dosis adecuada podría ser una terapia efectiva.

Tosilato de suplatast. En un medicamento japonés (Taiho pharmaceuticals) que tiene un efecto que suprime la producción de IgE y la infiltración de eosinófilos a través de una inhibición selectiva de la producción de IL4 y IL5 por linfocitos T⁴. Un estudio realizado con 11 pacientes asmáticos a los que se administró una dosis de 300 y 400 mg tres veces al día, demostró que la PC₂₀ de histamina mejoró significativamente y objetivó una reducción también significativa en el número de eosinófilos tanto en el esputo inducido como en la biopsia de la mucosa bronquial; no se hace mención a la evolución clínica de los pacientes.

Anticuerpos monoclonales anti-CD4. Este anticuerpo monoclonal de SKB ha demostrado, en un estudio⁵ frente a placebo en asmáticos graves corticodependientes, que inyectado a una dosis de 3 mg/kg produce una mejoría significativa del área bajo la curva del PEF matutino ($p = 0,0017$) desde el día 0 al 28 en que terminó el experimento. No se mencionan otros parámetros clínicos.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA IV

El uso de estos fármacos se basa en el papel del AMPc como segundo mensajero que tiene un efecto supresor del sistema inmune, de la actividad inflamatoria celular y de la contracción del músculo liso bronquial. La isoenzima fosfodiesterasa IV es la isoenzima que, en mayor medida, hidroliza el AMP y es el mayor inductor de su metabolismo en el músculo liso bronquial.

En experimentación animal han demostrado que: inhibe la broncoconstricción por antígeno en cobayas;

inhibe la broncoconstricción por LTD4 y el flujo de eosinófilos en cobayas; suprime la producción de TNF-alfa de monocitos humanos y tiene un efecto relajante sobre el músculo liso bronquial de cobaya.

En experimentación *in vitro* con diversas células ha demostrado que: inhibe la degranulación de neutrófilos; inhibe la liberación de histamina y LTD4 de basófilos; inhibe la proliferación de células T, e inhibe la generación de superóxido de eosinófilos.

En la Tabla I se recogen los fármacos que están en desarrollo y que son inhibidores de la fosfodiesterasa IV.

SB-207499 (SKB). Es un fármaco por vía oral, de los llamados de segunda generación, por tener menos efectos sobre el aparato digestivo (náuseas y vómitos) y no atravesar la barrera hematoencefálica. En este momento sólo se dispone de información sobre individuos sanos, pero no hay datos publicados sobre asmáticos.

LAS 31025 (Almirall). Fármaco por vía oral. No tiene efectos secundarios graves.

En un estudio en asmáticos, demostró menos exacerbaciones de asma, pero no tenía efecto sobre otros parámetros. Tiene un efecto broncodilatador intrínseco (Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: A203 y A660).

D-22888 y AWD-12-232. Son fármacos por vía oral que están en fase preclínica.

RP 73401 (Rhône Poulenc Rorer). Por vía inhalada. No tiene efectos secundarios graves.

En un estudio en asmáticos no tuvo efecto sobre la función pulmonar ni sobre la hiperreactividad bronquial (Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: A660).

Tabla I. Fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa IV

SB-207499 (SKB)
LAS 31025 (Almirall)
D-22888 (Asta)
AWD-12-323 (Asta)
RP 73401 (Rhône Poulenc Rorer)
V11294A (Purdue)

Tabla II. Fármacos antimedidores

Anti PAF (SR27417A-Sanofi)
Anti cisteinil leucotrienos
Anti 5-lipooxigenasa (Zileuton, Abbott)
Bloqueantes receptor cLTD4:
Montelukast (MSD)
Zafinlukast (Accolate®) (Zeneca)
Pranlukast (SKB)
Bay X7195 (Bayer)

FÁRMACOS ANTIMEDIADORES

En la Tabla II se muestran los fármacos antimedidores actualmente en investigación.

Anti PAF (SR27417A-Sanofi). El desarrollo clínico de este fármaco se ha detenido en fase III, por ineficacia clínica en enfermos asmáticos.

Anti 5-lipooxigenasa (Zileuton, Abbott). Inhibidor de la 5-lipooxigenasa. Es un fármaco por vía oral, que se utiliza a dosis de 600 mg, 4 veces al día. Tiene un potencial efecto hepatotóxico, por lo que se deben hacer controles de transaminas periódicamente. Está comercializado en EE.UU., pero no se va a comercializar en España.

Ha demostrado mejorar la función pulmonar (VEMS), disminuir el uso de broncodilatadores de rescate, índices de calidad de vida, y además ofrece protección del broncospasmo inducido por ejercicio y aire frío y en asma sensible a aspirina. Parece que es capaz de tener un efecto antiinflamatorio pues reduce la infiltración por eosinófilos de las vías aéreas (Israel, et al. JAMA 1996; 275: 931, Liu, et al. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 859, Kane, et al. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 646).

Bloqueantes del receptor cLTD4. El *zafinlukast (Accolate®)* (Zeneca) está ya comercializado en EE.UU. y en algunos países europeos. Se utiliza por vía oral, a dosis que pueden oscilar entre 20 y 80 mg, dos veces al día. No posee efectos secundarios importantes y es compatible con el uso de anticonceptivos hormonales. Ha demostrado mejorar la función pulmonar, disminuir el uso de

broncodilatadores de rescate, el número de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, proteger del asma inducido por ejercicio y aire frío, reduce la inflamación alérgica en los bronquios, ha demostrado ser capaz de reducir la dosis de esteroides tópicos y ha producido mejoría clínica y funcional al añadir este fármaco a altas dosis de esteroides inhalados. Tiene un ligero efecto broncodilatador. (Spector, et al. A J Respir Crit Care Med 1994; 150: 619, Findlay, et al. J Allergy Clin Immunol 1992; 8: 1040).

El *pranlukast (SKB)*, sólo está comercializado en Japón. Se utiliza por vía oral y la dosis recomendada es de 450 mg, dos veces al día. Tiene pocos efectos secundarios. En ensayos clínicos ha demostrado mejorar la función pulmonar, disminuir el uso de broncodilatadores de rescate, disminuir el número de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, proteger del asma inducida por ejercicio, reducir la inflamación alérgica al nivel bronquial y reducir la necesidad de corticoides.

Montelukast (MSD). Se administra por vía oral, 10 mg una sola vez al día (5 mg en niños). Es el único fármaco de su clase que se aprobará para uso pediátrico, por el momento. No tiene efectos secundarios.

Ha demostrado mejorar la función pulmonar, reducir el uso de broncodilatadores de rescate y el número de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, proteger del asma por ejercicio y aire frío, reducir la inflamación alérgica, reducir la necesidad de corticoides y el asma inducido por aspirina, en asmáticos intolerantes a la misma.

Bay X7195 (Bayer). Se formula por vía inhalatoria. En un estudio ha demostrado que inhibe la broncoconstricción por alergeno PD₂₀ (gato).

Como comentario adicional parece que esta clase de compuestos tiene efecto sobre la rinitis alérgica y no alérgica, lo que puede añadir una gran ventaja a su utilización. Pero todavía, según mi conocimiento, no se han publicado artículos en este sentido. Son fármacos que parecen tener un efecto terapéutico equivalente. Por el momento y como resumen se puede decir que: 1) en asma leve mejoran el VEMS (5-12%) y disminuyen el uso de beta-agonistas inhalados; 2) pueden ser un sustituto de bajas dosis de corticoides inhalados (equivalen a

200 μg de dipropionato de beclometasona o budesonida); 3) en pacientes con altas dosis de corticoides mejoran el VEMS el 10% (placebo 5%) y la sintomatología del asma, y 4) probablemente, su papel será su asociación con corticoides inhalados, con lo que se podrá reducir la dosis de éstos.

OTROS FÁRMACOS EN EXPERIMENTACIÓN

Própolis (XNP Borner GmbH). Es un fármaco obtenido de una resina y que contiene más de 150 compuestos, con el que se ha descrito que mejora PC₂₀ de histamina en 14 de 23 pacientes asmáticos. *In vitro* ha demostrado ser inhibidor sobre la activación de polimorfonucleares (Eur Resp J 1997; 54S p0435).

Diuréticos de asa inhalados (furosemida, torasemida). Con estos fármacos no se han realizado estudios clínicos de seguimiento de enfermos asmáticos, según mi conocimiento, aunque hay estudios sobre provocaciones con alérgenos y con agua destilada inhalada, en lo que han demostrado tener un efecto protector parcial sobre la caída del VEMS inducida por estos agentes.

Heparinas inhaladas. La heparina parece que es un potente inhibidor de la degranulación de mastocitos *in vitro* y por vía inhalada han demostrado ser capaz de inhibir la broncoconstricción mediada por alérgeno. Parece que este efecto sobre los mastocitos la contiene la fracción no anticoagulante (Campo, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: A203).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1835-1840.
2. Fahy JV, Fleming E, Wong H, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1828-1834.
3. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an

anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 110-121.

4. Sano Y, Ogawa T, Houjo T, Tou T, Otom M. Anti-inflammatory effect of Suplatast on mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: A203.
5. Kom OM, Compton CH, Kay AB, Barnes NC. A double-blind placebo controlled trial of an anti-CD4 monoclonal antibody, SB210396, in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: A203.

CUARTA PONENCIA: ALTERNATIVAS A LAS PAUTAS CONVENCIONALES EN INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON NEUMOALÉRGENOS POR VÍA SUBCUTÁNEA

Moderador: L. Fernández-Távora.
*Médico Adjunto de la Unidad de Alergia.
Ambulatorio Virgen de la Cinta. Huelva*

Alternativas a las pautas convencionales en inmunoterapia específica con neumoalérgenos por vía subcutánea

L. Fernández-Távora

CPS Virgen de la Cinta. Huelva

La inmunoterapia (IT), tratamiento etiológico de las enfermedades mediadas por IgE, se concibe comúnmente como un procedimiento terapéutico a largo plazo, de 3 a 5 años en la mayoría de los casos. Sin embargo, dependiendo de la dosificación de la fase inicial, la IT se denomina rápida, semi-rápida, *cluster* o convencional. Estas diferencias en la dosificación hacen que la dosis de mantenimiento se pueda alcanzar desde 2-3 días en las pautas rápidas, a 12-15 semanas en las convencionales.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, excluyendo los trabajos de investigación, la IT

se aplica en España siguiendo un esquema convencional en su inicio. Este esquema está mayoritariamente aceptado como el más seguro. Sin embargo, en nuestra opinión las pautas convencionales resultan demasiado largas, ya que emplean como mínimo tres meses en alcanzar la dosis de mantenimiento. En estos tres meses pueden surgir, con mucha facilidad, inconvenientes que impiden su cumplimiento: catarros intercurrentes, agudización de la enfermedad alérgica, vacaciones, etc. Casi nunca es el alergólogo el que controla directamente la IT, lo cual disminuye la seguridad y mentalización del paciente. Las pautas rápidas y las *cluster* pueden ser una clara alternativa para subsanar estos inconvenientes.

LAS PAUTAS RÁPIDAS

Las pautas rápidas rara vez se emplean en España en la clínica diaria. Su utilidad está reducida a trabajos de investigación¹ y a algunos

pacientes con anafilaxia a venenos de himenópteros. La necesidad de aplicar estas pautas en régimen hospitalario ha restringido su uso y no han llegado a ser en España una alternativa a las pautas convencionales. Sin embargo, se usan en algunos países, como los escandinavos, EE.UU. y Francia pero utilizando, casi sistemáticamente, premedicación. Las series más amplias publicadas son las de Hejjaoui y Bousquet² de febrero de 1990, con extractos estandarizados de *Dermatophagoides pteronyssinus*, en 1.152 pacientes. Estos autores, tras mejorar la tolerancia de una pauta de 3 días con premedicación y descartando pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) menor del 70% esperado (36,2, 16,2 y 7,3% de reacciones sistémicas por paciente respectivamente) (Tabla I), terminan por modificar su pauta y aplicar las dosis más altas, paso a paso, cada 3 días, alcanzando el mantenimiento en 14 días (Tabla II). Esta última pauta produjo el 5,2% de reacciones sistémicas, similar a lo recogido con las pautas convencionales.

Tabla I.

Día	Hora	Vial	Dosis (mL)	BU
1*	9	1	0,3	30
	9:30	2	0,15	150
	10	2	0,3	300
	11	2	0,6	600
	14	3	0,12	1.200
2*	9	3	0,18	1.800
	11	3	0,24	2.400
3*	9	3	0,3	3.000

*Premedicación: metilprednisolona (0,5 mg/kg de peso), ketotifeno (1 mg/12 h) y teofilina (5 mg/kg de peso cada 12 h).

Tabla II.

Día	Vial	Dosis (mL)	BU
1*	1	0,3	30
	2	0,15	150
	2	0,3	300
	2	0,6	600
	3	0,12	1.200
5	3	0,12	1.200
8	3	0,18	1.800
11	3	0,24	2.400
14	3	0,3	3.000

*Premedicación: metilprednisolona (0,5 mg/kg de peso), ketotifeno (1 mg/12 h) y teofilina (5 mg/kg de peso cada 12 h).

LAS PAUTAS CLUSTER

En nuestra experiencia, las pautas *cluster* ofrecen una eficacia y seguridad similar a las pautas convencionales y en la práctica clínica diaria, la pueden mejorar por cumplimiento y comodidad. El modelo que proponemos es el de una IT controlada directamente por el alergólogo en su fase de iniciación, que ahorra tiempo y mentaliza al paciente para cumplimentar correctamente la totalidad del tratamiento.

En cualquier revisión bibliográfica las pautas *cluster* ocupan, en cuanto a seguridad, un puesto intermedio entre las rápidas y las convencionales. Uno de los artículos más citados como referencia al abordarse el tema de reacciones sistémicas en la IT es el editorial del *J Allergy and Clin Immunol* de Stewart y Lockey³ de octubre de 1992. En este editorial se valoran diversos estudios con diferentes pautas de tratamiento: 24 estudios con pautas convencionales, 23 con pautas aceleradas y 7 con alergoides.

Las conclusiones a las que llega el editorial, tras el análisis de los 54 trabajos son: 1) el porcentaje de reacciones sistémicas es bajo, pero se incrementa con pautas aceleradas y con altas dosis en sujetos muy sensibles, y 2) las reacciones sistémicas son escasas en la fase de mantenimiento con pautas aceleradas.

Creemos que hemos de ser muy cautos y críticos a la hora de valorar estos estudios, pues son muchas las variables que pueden hacer diferente un tratamiento de otro. La diversidad de extractos alérgicos, las diferentes pautas de tratamiento, la variabilidad de la respuesta inmunológica individual y la distinta colaboración de los pacientes hacen muy difícil la comparación de los estudios de tolerancia. Los extractos utilizados en IT son tan diversos, tienen tal heterogeneidad de origen, tales diferencias de presentación, tan distintos sistemas de estandarización o tantas diferencias de potencia que hacen casi imposible las comparaciones: la dosis inicial, los incrementos de dosis

en relación al tiempo, la dosis óptima de mantenimiento, la dosis acumulada... Pequeñas variaciones en cualquiera de estos aspectos pueden condicionar grandes diferencias en la tolerancia del tratamiento.

Un tercer problema para valorar la seguridad de la IT es la gran variabilidad de la respuesta biológica individual. Desconocemos para la mayoría de los antígenos las curvas de dosis/respuesta, diferencias cualitativas y de gravedad de las diferentes enfermedades alérgicas y los cambios de presión alérgica ambiental.

Finalmente, el grado de cumplimiento de las normativas de seguridad por parte de los pacientes y la falta de notificación y análisis de las reacciones adversas cuando se producen, complican, aún más, la valoración de la seguridad de la IT.

Desde un punto de vista práctico, la seguridad de la IT depende del paciente, del extracto alérgico y de la pauta de administración. En la medida en que fijemos estas variables, podremos sacar conclusiones personales sobre la seguridad de la IT.

En los 10 últimos años hemos realizado experiencias con diferentes pautas *cluster* en las que tratamos de mantener el mismo tipo de paciente y el mismo tipo de extracto.

Nuestro punto de partida fue tratar de reproducir en nuestro medio la experiencia de Stevens⁴. Este autor utilizó, en pacientes alérgicos al polen de gramíneas, una pauta *cluster* que debido al elevado número de reacciones sistémicas que producía la administración del tercer vial de su extracto, optó por sustituir por una pauta convencional a partir de este tercer vial. Con esta modificación sólo 1 de 43 pacientes tuvo una reacción sistémica.

Nuestra primera experiencia tabulada se realizó en 1988 con extractos acuosos de pólenes de gramíneas y olivo de la compañía Abelló⁵. A 20 pacientes polínicos se les administró en nuestra consulta ambulatoria el esquema de tratamiento de la Tabla III. Aparecieron el 65% de reacciones

Tabla III.

Día	Vial	Concentración (STU/mL)	Dosis (mL)
1	B	10	0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1
8	C	100	0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1
15	D	1.000	0,05; 0,1; 0,2; 0,4; 0,6

Tabla IV.

Día	Vial	Concentración (STU/mL)	Dosis (mL)
1	B	10	0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1
8	C	100	0,1; 0,2; 0,4; 0,5
15	C	1.000	0,6; 0,8; 1
22	D	1.000	0,1; 0,2; 0,3
29	D	1.000	0,4; 0,6
36	D	1.000	0,8

Tabla V.

Día	Vial	Concentración (STU/mL)	Dosis (mL)
1	B/C	10/100	0,2; 0,4; 0,8/0,1
7	C/D	100/1.000	0,2; 0,4; 0,8/0,1
14	D	1.000	0,2; 0,4
21	D	1.000	0,6; 0,8

Tabla VI.

Día	Vial	Concentración (STU/mL)	Dosis (mL)
1	1	10	0,2; 0,4; 0,8
7	2	100	0,2; 0,4; 0,8
14	3	1.000	0,1; 0,2
21	3	1.000	0,4; 0,4

sistémicas y sólo 7 pacientes de los 20 lograron alcanzar la dosis máxima sin reacción. Todas las reacciones, menos una, aparecieron el tercer día del tratamiento. Ninguna de las reacciones fue de riesgo vital, todas del grado 2-3 de la clasificación de la EAACI. Ningún paciente precisó hospitalización y todos respondieron inmediatamente al tratamiento. Las reacciones aparecieron antes de los 20 minutos de la última inyección y sólo surgieron 2 urticarias retardadas.

Lejos de desanimarnos y basados en esta experiencia, al año siguiente diseñamos una pauta *cluster* más lenta, manteniendo pacientes y extractos similares⁶. A 18 pacientes en 5 visitas se les administró 5, 4, 3, 3 y 2 dosis, respectivamente. La modificación introducida fue fraccionar en 2 días la administración de los viales C y D, pues pensamos que la dosis acumulada, sobre todo el tercer día, había sido exagerada y motivo de la baja tolerancia (Tabla IV). En una sexta visita se administró una dosis adicional de 0,8 ml, dosis máxima en las pautas convencionales, se seleccionó otros 12 pacientes de acuerdo con los mismos

criterios a los cuales no se administró IT (grupo control). Ninguna de las casi 400 dosis administradas indujeron reacción sistémica y sólo en 6 pacientes se registraron reacciones locales, 6 inmediatas y 2 tardías. Todos los pacientes alcanzaron la dosis máxima prevista. La tolerancia había resultado pues, excelente.

Estos ejemplos ilustran la importancia de la pauta en la tolerancia de un extracto alergénico dado. Buscando la comodidad hemos diseñado nuevas pautas *cluster* (Tablas V y VI) en las que se ha perseguido reducir el número de dosis y aplicar extractos *depot*. Su tolerancia, usando diferentes extractos alergénicos es comparable a las de las pautas convencionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dolz I, et al. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51: 489-500.

2. Hejjaoui A, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 473-479.
3. Stewart, et al. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262.
4. Stevens WJ, et al. Clinical and biological evaluation of semi-rush and ordinary immunotherapy schemes in type I allergy respiratory diseases. *Allergy* 1985; 40: 447-452.
5. Fernández Távora L, et al. Tolerancia, resultados clínicos y cambios inmunológicos tras la administración de inmunoterapia según una pauta de tipo *cluster*. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5(suppl 3): 21.
6. Fernández Távora L, et al. Inmunoterapia *cluster* con extractos de pólenes. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6 (Suppl 1): 68-73.
7. Fernández Távora L, et al. Aqueous extracts and *cluster* schedule: a good approach for I.T. build-up phase. ECACI 95. Madrid.

Utilidad y seguridad de las pautas *cluster* de inmunoterapia subcutánea

C. Vidal, L. Fernández-Távora*, C. Moreno** y P. Guardia***

Unidad de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, *CPS Virgen de la Cinta (Huelva)
Hospital General Reina Sofía (Córdoba) y *Hospital Universitario Virgen de la Macarena (Sevilla)

La eficacia clínica de la inmunoterapia específica con extractos alérgicos de alta calidad está bien documentada¹. Sin embargo y al igual que cualquier otro tratamiento, no está exento de efectos secundarios y puede llegar a producir reacciones graves que ponen en peligro la vida del paciente. Por ello, resulta conveniente realizar estudios en los que se compruebe la seguridad del tratamiento². Es un hecho bien conocido que, en general, las reacciones más graves se presentan durante la fase de incremento de dosis o fase de iniciación, y son menos probables durante el período de mantenimiento. En este sentido, parecería

recomendable el empleo de pautas lentas o convencionales de inmunoterapia, con pequeños incrementos semanales de dosis durante la fase de iniciación, al estar asociadas con un menor número y gravedad de reacciones adversas³. De esta forma, parece lógico pensar que el empleo de pautas más rápidas (*cluster* o *rush*) se asociaría con mayor número de reacciones adversas. La experiencia previa con extractos de veneno de himenóptero administrados en pautas rápidas, que alcanzan la dosis de mantenimiento en muy pocos días consecutivos, demuestra, por el contrario, la seguridad de esta forma de inmunoterapia con la ventaja añadida de la rapidez en alcanzar una protección frente a picaduras posteriores del himenóptero implicado⁴. Las llamadas pautas *cluster*, cuya traducción al español correspondería a “arracimada” o “agrupada”, en las que se administran varias dosis del extracto en un mismo día, con un intervalo de una a tres semanas entre dos sesiones consecutivas de tratamiento, se presentan como una alternativa intermedia entre las pautas convencionales y las rápidas (*rush*), y consiguen disminuir el tiempo que se emplea en alcanzar una dosis de mantenimiento apropiada. Los primeros estudios realizados con pautas *cluster* se realizaron con extractos acuosos⁵. El hecho de que la absorción del extracto fuese más rápida desde el punto de inyección sin dejar apenas depósito los harían más adecuados para este propósito. Con la idea de comprobar la tolerancia de los extractos *depot*, teóricamente más estables que los acuosos, se planteó la realización de los estudios cuyos resultados se presentan. Hasta esa fecha, el único trabajo realizado en esa misma línea, empleando extractos *depot* para aplicación en pauta *cluster*, corresponde a Nielssen et al.⁶; en concreto, estos autores comprobaron la tolerancia de extractos *depot* de pólenes de *Phleum pratense* y *Betula verrucosa* en una pauta *cluster* de 7 semanas de duración.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se incluyeron ciento veinticuatro pacientes, 58 varones y 66 mujeres (edad media 17,7±7,9 años, intervalo 5-59 años) con alergia respiratoria a *Dermatophagoides pteronyssinus* procedentes de las Unidades de Alergia de Huel-

va (n=55), Córdoba (n=19) y Santiago de Compostela (n=50). Todos los pacientes tenían una prueba cutánea positiva en *prick* (diámetro de la pápula superior a 3 mm respecto al control de suero salino) e IgE específica en suero (Pharmacia CAP System) positiva frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Ciento siete (88,3%) estaban diagnosticados de asma bronquial leve o moderado y 17 (13,7%) de rinitis perenne acusada de, al menos, 1 año de evolución. Todos los pacientes eran candidatos a inmunoterapia de acuerdo con los criterios del Sub-Comité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI)². Los pacientes recibieron el tratamiento farmacológico necesario para conseguir la estabilización clínica de sus síntomas antes de iniciar la administración de la inmunoterapia. Este tratamiento se mantuvo durante la fase de incremento de dosis. En resumen, los pacientes con asma leve recibieron terbutalina o salbutamol inhalado a demanda; en los casos de asma moderada se añadió budesonida inhalada 2 veces al día y los pacientes con rinitis se trataron con budesonida tópica nasal y antihistamínicos por vía oral. Se les solicitó consentimiento para su inclusión en el estudio.

Inmunoterapia específica. Se inició el estudio con 67 pacientes a los que administramos un extracto *depot* de *D. pteronyssinus* (Alutard SQ, ALK-Abelló), estandarizado biológicamente (SQ.U). Se añadió a éste tres grupos de 20, 19 y 18 pacientes, que recibieron extractos *depot* de *D. pteronyssinus*, también con estandarización biológica, de tres casas comerciales diferentes (Alfa mix-Bayer-; Hiposensibilizante retard -Leti- y Pangramin Depot -ALK-Abelló, respectivamente). El primer día de tratamiento los pacientes recibieron 0,2, 0,4 y 0,8 mL del vial 2, en el caso del extracto Alutard SQ, y del vial 1, en el caso de Alfa mix, Hiposensibilizante retard y Pangramín Depot. El vial 1 de Alutard SQ no se empleó en el tratamiento. El segundo día, a los pacientes se les administró 0,2, 0,4 y 0,8 mL de los viales 3 y 2, siguiendo el esquema anterior y de acuerdo con el tipo de extracto elegido. El tercer día, tan sólo recibieron dos dosis: 0,1 y 0,2 de los viales 4 y 3; lo mismo que el cuarto día: 0,4 y 0,4 mL de los viales 4 y 3, según el extracto empleado. Cada dosis fue administrada por personal de enfermería

entrenado o por los propios investigadores que participaron en el estudio. Los pacientes recibieron las dosis a intervalos de 30 minutos y permanecieron bajo observación durante, al menos, 30 minutos después de cada inyección. Las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con los criterios de la EAACI². Las modificaciones en el esquema de tratamiento se realizaron en caso de aparecer alguna reacción sistémica, retrocediendo hasta la dosis previa tolerada sin problemas por los pacientes.

Análisis estadístico. El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) en entorno Windows. Se empleó el test exacto de Fisher y la t de Student con 2 colas para evaluar variables discretas y continuas, respectivamente.

RESULTADOS

Se administró un total de 1.254 inyecciones y se registraron 11 reacciones adversas (1,46%) en 8 pacientes. Seis de ellas fueron sistémicas (4 de grado 2 y 2, de grado 3) que aparecieron en 4 pacientes. No se presentó ningún caso de anafilaxia (grado 4). La frecuencia de reacciones sistémicas por dosis administrada fue del 0,47%. Todas las reacciones sistémicas se presentaron durante la administración de dosis del vial 4 de Alutard SQ y ninguna de ellas se precedió de una reacción local aumentada inmediata o tardía.

Todas las reacciones sistémicas excepto una (79,7%) fueron inmediatas (aparecieron durante los primeros 30 minutos de espera). La excepción fue un niño de 8 años de edad diagnosticado de asma bronquial moderada que presentó una crisis de broncoespasmo 2 horas después de la administración de las últimas dosis (día 21). No obstante, respondió adecuadamente a la inhalación de salbutamol y se recuperó en 30 minutos.

Ciento diecinueve pacientes (95,9%) alcanzaron la dosis de mantenimiento después de 10 inyecciones. Cuatro pacientes necesitaron 12 inyecciones por haber presentado reacción sistémica en 3 casos y una reacción local aumentada (12 cm), dolorosa, en uno. Otro paciente se retrasó en tan sólo una semana por reacción local retardada. Tan sólo 1 paciente (1,5%) requirió más de 6

semanas (15 inyecciones) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Se trataba de una mujer de 20 años de edad, diagnosticada de asma bronquial leve, que presentó urticaria generalizada tras la inyección de 0,4 mL del vial 4 de Alutard SQ en 3 ocasiones consecutivas.

Todos los pacientes que presentaron reacciones durante la administración de los extractos estaban diagnosticados de asma bronquial. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia o en la gravedad de las reacciones adversas entre los pacientes con rinitis o asma bronquial. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron algún tipo de reacción y los que toleraron perfectamente el extracto respecto al sexo (4 varones/5 mujeres frente a 54 varones/61 mujeres, $p=NS$) o la edad ($22,4\pm 10,1$ frente a $17,3\pm 7,6$ años, $p=NS$).

Al comparar los resultados de tolerancia obtenidos con cada uno de los extractos, se observa que todas las reacciones sistémicas ocurrieron durante la administración del vial más concentrado (vial 4) del extracto Alutard SQ (6 reacciones sistémicas sobre un total de 683 inyecciones). Si se excluye el vial 4 (cuya concentración de alérgeno es superior a la del vial 3 de cualquiera de los otros tres extractos empleados), la frecuencia de reacciones sistémicas se reduce a cero y se hace, pues, equivalente a la registrada con los extractos Alfa mix, Hiposensibilizante Retard o Pangramín Depot.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio, en el que se ha empleado un extracto *depot* estandarizado biológicamente de *D. pteronyssinus*, sugieren que la pauta *cluster* ensayada es bien tolerada. La frecuencia de reacciones sistémicas respecto al número total de dosis administradas es del 0,47%, siempre tras la administración de dosis del vial más concentrado. No se detectaron reacciones adversas tras la inyección de las dosis correspondientes a los viales de menor concentración. Las reacciones fueron moderadas y respondieron al tratamiento de forma rápida y completa. No se registró ningún caso de shock anafiláctico.

Aunque los estudios de inmunoterapia publicados hasta la actualidad son difíciles de comparar debido a diferencias en la composición de los

extractos alérgicos, al esquema de tratamiento e, incluso, a la gravedad de la enfermedad de los pacientes estudiados, los resultados del presente estudio se pueden equiparar a otros comunicados con pautas convencionales, que teóricamente se asocian con una menor frecuencia de reacciones adversas. Así, Olaguibel et al.⁷ observan que, durante la fase de incremento de dosis, la frecuencia de reacciones sistémicas es del 4,8% tras la administración del vial 3 de un extracto *depot* de *D. pteronyssinus* (0,4-3,2 $\mu\text{g/Dpl}$). Al aumentar las dosis (vial 4, 4-16 $\mu\text{g/Dpl}$), el número de reacciones sistémicas se incrementa considerablemente (26,4%). Sin embargo, estos últimos resultados no son comparables a los nuestros, puesto que el estudio de estos autores había sido diseñado con la intención de alcanzar la máxima dosis tolerada lo que, ya por definición, se asocia con un incremento en la frecuencia de reacciones.

Por su parte, González de la Cuesta et al.⁸, observaron el 0,39% de reacciones sistémicas en un estudio de monitorización de la seguridad de la inmunoterapia con un extracto de *D. pteronyssinus* administrado según una pauta convencional, con una dosis semanal hasta un total de 15 semanas. Estos resultados son similares a los comunicados por Tabar et al.⁹ (0,54% de reacciones sistémicas), utilizando el mismo extracto y una pauta similar.

Hasta la actualidad, los extractos que se han empleado para su administración en pautas de tipo *rush* o *cluster*, han sido los acuosos. La razón de ello estriba en su mayor rapidez de absorción, que permitiría detectar precozmente las reacciones adversas que, de esa forma, aparecerían siempre durante el período de observación^{2,10}. Sin embargo, se ha demostrado que la mayoría de las reacciones durante la inmunoterapia ocurren en los primeros 15 a 20 minutos tras la inyección, con independencia del tipo de extracto o de la pauta de administración empleados¹¹. Este hecho, unido a la mayor estabilidad que aportan los extractos *depot*² son los que nos decidieron a utilizar este tipo de presentación. Nielsen et al.⁶ realizaron un estudio a doble ciego, controlado con placebo y comprobaron la tolerancia de extractos *depot* de pólenes de *Betula verrucosa* o *Phleum pratense* administrados en pauta *cluster*, con o sin premedicación. El esquema de tratamiento que utilizaron fue de 7

semanas, tres más que el empleado en el presente estudio. Siete pacientes de un total de 45 (33,3%) presentaron reacciones sistémicas cuando no se empleó premedicación. El número de reacciones sistémicas por dosis administrada fue del 9,5% en esta situación. Se observa, pues, una frecuencia de reacciones adversas mucho más elevada que la detectada en nuestros pacientes con un extracto de *D. pteronyssinus* y con una pauta más rápida. Es lógico pensar que la diferencia de frecuencia de reacciones detectada sea debida a la propia composición del extracto pues, en general, los extractos de pólenes desencadenan un mayor número de reacciones tanto en ésta como en otros tipos de pautas¹².

En 1992, Stewart y Lockey¹¹ llegaron a la conclusión de que el asma inestable (el asma en sí mismo) se debía considerar como un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones sistémicas durante la inmunoterapia. En nuestro estudio, no se han detectado diferencias significativas en cuanto al número de reacciones que presentaron los pacientes diagnosticados de asma bronquial o aquellos que, únicamente, tenían rinitis. Un hecho a considerar es que los pacientes incluidos en el estudio fueron estabilizados clínicamente antes y durante la fase de iniciación de la inmunoterapia, lo que facilita una mejor tolerancia de este tratamiento. Coincidimos con la EAACI que inmunoterapia y tratamiento farmacológico son medidas complementarias en la estrategia de tratamiento de las enfermedades alérgicas y la forma de conseguir los mejores resultados para el paciente².

En conclusión, pensamos que la pauta *cluster* ensayada con un extracto *depot* de *D. pteronyssinus* es segura y tiene la ventaja de acortar considerablemente la duración de la fase de iniciación de la inmunoterapia. No obstante, esta forma de administrar el tratamiento debe realizarse en Unidades especializadas de Alergia y no en Atención Primaria, a donde sería remitido, posteriormente, el paciente para la correspondiente dosis de mantenimiento. Esto se apoya en los resultados de Tinkelman et al.¹³, que comprobaron que la adherencia al tratamiento aumenta cuando se administra en Unidades de Inmunoterapia, hecho corroborado con nuestros resultados, pues ningún paciente abandonó la inmunoterapia en esta fase del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-974.
2. Malling HJ, Weeke B. EAACI immunotherapy position papers. *Allergy* 1993; 48(suppl 14): 9-35.
3. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 473-479.
4. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of hymenoptera venom *rush* immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 94-96.
5. Fernández-Távora L, García D. Inmunoterapia *cluster* con extractos de pólenes: estudios de tolerancia, cambios inmunológicos y eficacia clínica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6 (suppl 1): 69-74.
6. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific *cluster* immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1207-1213.
7. Olaguibel JM, Tabar AI, García Figueroa BE, Cortés C. Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy* 1997; 52: 168-178.
8. González de la Cuesta C, Feijóo R, Rico P. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy in mite-allergy patients with mass-unit-standardized extract. *Allergy* 1997; 52: 580-483.
9. Tabar AI, García BE, Rodríguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450-453.
10. Ewan PW. Allergen immunotherapy. *Curr Op Immunol* 1989; 1: 672-678.
11. Stewart E, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-578.
12. Greenberg MA, Kaufman CR, González GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 865-870.
13. Tinkelman D, Smith F, Cole WQ, Silk HJ. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *AADE De J* 1995; 74: 241-246.