

## **EL LAVADO BRONCOALVEOLAR ES UTIL PARA EL DIAGNOSTICO DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD EN NIÑOS**

Hallazgos inmunológicos del lavado broncoalveolar; diferencias con los resultados en adultos.

Essen, Alemania.

**La linfocitosis, la mayor expresión del antígeno de histocompatibilidad DR y el aumento de las células asesinas naturales son características del lavado broncoalveolar en esta condición.**

*[European Journal of Respiratory Medicine 21:144-148, 2003 - SIIC]*

Especialistas de la Universidad de Essen analizaron las características del lavado broncoalveolar (LBA) en niños con neumonitis por hipersensibilidad (NH). A pesar de que la linfocitosis fue un hecho característico, tal como ocurre en adultos, no se observó la típica inversión del cociente CD4/CD8.

En cambio, todos los enfermos presentaron mayor expresión del antígeno de histocompatibilidad DR, incremento de las células asesinas naturales (NK) o ambos hallazgos. En opinión de los expertos, estas dos últimas particularidades podrían ser de ayuda especial en el diagnóstico de NH en la población pediátrica.

El grupo del doctor Ratjen recordó que las enfermedades pulmonares intersticiales representan un grupo heterogéneo de patologías relativamente raras en niños. Entre estas entidades, la NH o alveolitis alérgica obedece a la exposición a un antígeno ambiental. Aunque en adultos se han realizado numerosos estudios destinados a identificar las características del LAB, la información en niños es escasa. El diagnóstico de la NH se basa en la combinación de signos y síntomas clínicos, pruebas funcionales respiratorias, presencia de infiltrados en pulmón y detección de anticuerpos precipitantes contra el antígeno en cuestión en el suero de los enfermos.

En el LAB de pacientes adultos con NH es típica la inversión de la relación entre linfocitos CD4 y CD8 ya que estos últimos aumentan en forma considerable. En cambio, en niños, la predominancia de linfocitos CD8+ parece ser un hallazgo normal.

Con el propósito de definir mejor la utilidad del procedimiento, los expertos evaluaron nueve niños de 6 a 15 años con antecedente de fatiga, tos y disminución de la tolerancia al ejercicio desde 3 a 8 semanas antes del estudio. La radiografía de tórax reveló las típicas imágenes en vidrio esmerilado y el infiltrado reticulonodular difuso se confirmó mediante tomografía computada de alta resolución. En todos los enfermos se detectaron precipitinas contra diversos antígenos (*Aspergillus*, otros hongos o antígeno de paloma o de loros). El LBA se efectuó antes del inicio del tratamiento con antiinflamatorios. El estudio de poblaciones linfocitarias y la expresión de antígenos de histocompatibilidad se conoció con anticuerpos monoclonales.

En todos los enfermos se comprobó linfocitosis pero no se detectaron diferencias en la relación CD4/CD8 en comparación con los valores normales. En la totalidad de los pacientes se constató una mayor expresión del antígeno DR o incremento en la proporción de células NK.

El LBA, añadieron los especialistas, es de gran utilidad por ser menos invasivo y porque sus resultados se correlacionan muy bien con las observaciones anatomopatológicas de las biopsias transbronquiales. Asimismo, puede representar una forma relativamente sencilla de monitorear la evolución, particularmente en pacientes que no responden a los corticoides en la forma esperada. Los estudios futuros deberán evaluar el valor de los hallazgos en la distinción de la NH de otras enfermedades pulmonares intersticiales, comentaron por último los expertos de Essen

## EL PEMIROLAST ES EL ANTIALERGICO OCULAR MEJOR TOLERADO

Comparado con otros fármacos de similar eficacia como ketorolac, cromoglicato y nedocromil Texas, EE.UU.

**En un estudio comparativo sobre el confort con el uso de diferentes gotas oculares antialérgicas, el pemirolast, resultó el fármaco menos molesto para los pacientes.**

*[Clinical Therapeutics, 25:1096-1106, Abr 2003 – SIIC]*

La realización de un estudio comparativo con diferentes fármacos antialérgicos de uso ocular, que incluyó soluciones oftálmicas de pemirolast, ketorolac, cromoglicato y nedocromil, permitió llegar a la conclusión que el mejor tolerado por los pacientes fue el primero.

La conjuntivitis alérgica, tanto estacional como la forma perenne, son formas de alergia ocular sumamente frecuentes en los EE.UU. y afectan a aproximadamente 25 millones de personas en ese país.

Las personas sensibilizadas presentan diversas manifestaciones oculares tales como picazón, enrojecimiento, quemosis, edema palpebral, y lagrimeo, luego de la exposición a los alergenos.

Para que esto suceda, existe una cadena de mediadores, de los cuales el más importante es la histamina, que es liberada a partir de la degranulación de los mastocitos. Luego se produce una segunda cascada de acontecimientos caracterizados por la aparición de mediadores tales como las prostaglandinas, factores activadores de las plaquetas, y leucotrienes.

Existe una amplia gama de productos antialérgicos para el tratamiento de este proceso, incluyendo antihistamínicos, estabilizadores de los mastocitos, combinación de los dos anteriores, corticoides, descongestivos, y antiinflamatorios no esteroides (AINES).

La búsqueda de nuevos agentes tópicos antialérgicos para el tratamiento de la alergia ocular, iluminó la aparición de nuevos productos aprobados por autoridades sanitarias de los EE.UU. y Europa.

Muchos de estos nuevos agentes, tienen una eficacia similar, por lo tanto deben buscarse otros parámetros para indicar su selección y utilización por parte de los médicos actuantes. Esto ha llevado a la investigación de aspectos vinculados con la fármaco-economía de la alergia ocular y la calidad de vida obtenida por el tratamiento y particularmente, el confort experimentado por el paciente con su uso.

Los estabilizadores de los mastocitos como el cromoglicato sódico, han estado en uso por más de 30 años, y actúan disminuyendo la degranulación de dichas células e impidiendo así la liberación de mediadores que intervienen en el proceso inflamatorio. El nedocromil y el pemirolast son los más nuevos del grupo de estabilizadores de los mastocitos.

El ketorolac es un AINE aprobado para ser usado en la prevención de la picazón o cular en los casos de conjuntivitis alérgica.

Los ensayos clínicos con pemirolast mostraron un nivel adecuado de seguridad y buen perfil de confort ocular, con sensación de ardor luego de su aplicación en tan solo el 3 % de los casos. Los otros productos mencionados, están asociados con un alto grado de irritación ocular, que en el caso del ketorolac llega al 40 % y oscila entre 10 y 30 % con el cromoglicato y el nedocromil.

Para probar estos aspectos de los fármacos antialérgicos oculares, los autores realizaron ensayos doble ciego, aleatorizados con cada producto.

El criterio utilizado: el confort en el paciente es un tema importante para la selección del fármaco correcto, ya que si el producto es muy molesto para el usuario, tarde o temprano abandonará el tratamiento.

Participaron de la experiencia 45 sujetos (29 mujeres y 16 hombres) voluntarios, con edad promedio de 36 años, y sanos.

Los autores observaron que el ardor, picazón y lagrimeo eran significativamente menores con el uso de pemirolast comparado con los otros 3 fármacos analizados.

En un segundo estudio, el confort manifestado por los sujetos de la experimentación, fue muy superior para el pemirolast comparado con el nedocromil, si bien no hallaron diferencias significativas entre ambas, con relación a lagrimeo y fotofobia.

No incluyeron un estudio control con placebo, ya que el objetivo era probar el confort con los diferentes fármacos, y no su eficacia clínica. Esta última es de naturaleza similar para los cuatro fármacos, como lo atestiguan otras investigaciones. A igualdad de eficacia, la selección del fármaco debe basarse en otras características de los mismos, por ejemplo la tolerancia que presentan los pacientes. En ese sentido el pemirolast ha demostrado superioridad.

---

## EVALUAN EL ETANOL COMO CAUSA DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Berlín, Alemania.

**El etanol *per se* puede ser causa de reacciones de hipersensibilidad. Estas dependen de la dosis y no parecen estar mediadas por IgE.**

**Clinical and Experimental Allergy** 32: 1231-1235, 2002

**Autores:**

Ehlers I, Hipler UC, Zuberbier T y Worm M

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Dermatology and Allergy, Charité, Humboldt-University, Berlín, Alemania.

**Título original:**

[Ethanol as a Cause of Hypersensitivity Reactions to Alcoholic Beverages]

**Título en castellano:**

El Etanol como Causa de Reacciones de Hipersensibilidad a las Bebidas Alcohólicas

**Introducción**

Las reacciones adversas tras la ingesta de alcohol son frecuentes. Algunas de ellas se relacionan con un rasgo genético particular asociado con alteraciones en el metabolismo del alcohol. Por ejemplo, en personas orientales, la intolerancia al alcohol es mucho más frecuente. En ellos, la primera manifestación suele ser el enrojecimiento (*flushing*). Sin embargo, los individuos caucásicos pueden desarrollar también reacciones adversas en relación con la ingesta de alcohol. Cuando las reacciones ocurren sólo con ciertas bebidas, los aditivos y otros ingredientes pueden ser los elementos causales.

En cambio, cuando ocurren luego de la ingesta de cualquier bebida, es más probable que el alcohol o sus metabolitos sean los responsables.

Asimismo, recuerdan los autores, algunas bebidas ricas en histamina o el consumo de alcohol en combinación con alimentos con una elevada cantidad de histamina pueden ser causa de reacciones adversas en personas con alteración de la función de la diaminooxidasa. En forma opuesta, las reacciones de hipersensibilidad se desarrollan luego de la ingesta de pequeñas cantidades de cualquier tipo de bebida. Algunos grupos han sugerido que ciertas reacciones obedecen a un mecanismo alérgico -mediado por IgE-. La mayor parte de los estudios previos se focalizaron, sin embargo, en los metabolitos del alcohol -esencialmente ácido acético y acetaldehído.

En este trabajo, los expertos determinan la naturaleza de las reacciones adversas en un grupo de individuos que refería manifestaciones de hipersensibilidad luego de la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol.

**Materiales y métodos**

Se incluyeron 12 pacientes de 30 a 62 años. Todos habían experimentado reacciones adversas entre 60 y 120 minutos después de la ingesta de alcohol. Los síntomas fueron angioedema, urticaria y conjuntivitis. Todos los participantes toleraban el vinagre.

Se efectuaron pruebas cutáneas con etanol al 10% y al 96%, con sus metabolitos: acetaldehído al 0.1%, 1% y 10% y ácido acético al 0.6%, 1.2% y 9.6% y con la bebida original involucrada en las reacciones.

Se realizaron pruebas orales a doble ciego y controladas con placebo, con etanol y con aditivos. La dosis inicial fue de 5 ml de etanol al 96%, la cual se repitió a intervalos de 30 minutos hasta llegar a

una cantidad total de 30 ml. En sujetos en quienes se sospechaba una reacción adversa a los aditivos se efectuó también prueba oral con una mezcla de colorantes y antioxidantes.

Se determinó la producción *in vitro* de sulfidoleucotrienos (sLT) a partir de basófilos aislados del enfermo y estimulados con IL-3, en presencia y en ausencia de C5a (estudios previos sugirieron que, en presencia de C5a, la producción de sLT puede aumentar en las reacciones de intolerancia). En el sobrenadante se determinó la concentración de sLT mediante enzimoimmunoensayo.

### Resultados

Todas las pruebas cutáneas fueron negativas en los 12 pacientes.

En 6 de los 11 enfermos en los que pudo efectuarse la prueba de exposición oral, la ingesta de etanol se asoció con la aparición de síntomas (de menor gravedad que los referidos por el paciente). La mayoría de los sujetos presentó síntomas oculares, un enfermo desarrolló urticaria, uno tuvo rinitis y el restante presentó conjuntivitis y prurito generalizado. No se registraron reacciones sistémicas. En forma llamativa, las manifestaciones clínicas no aparecieron hasta que el paciente había ingerido la totalidad del etanol y ocurrieron entre 10 y 20 minutos después de la dosis final en la prueba oral. En 1 de 6 enfermos, la prueba con la mezcla de aditivos fue negativa.

Se incluyeron controles comparables en edad y sexo, no atópicos y sin antecedentes de hipersensibilidad a la ingesta de alcohol.

En los doce enfermos, la producción promedio de sLT fue significativamente más alta que la de los controles sanos. En presencia de C5a, los resultados fueron similares.

Todos los enfermos que tuvieron una prueba positiva tuvieron mayor producción de sLT *in vitro*, independientemente de la presencia o de la ausencia de C5a. Sin embargo, se observó el mismo fenómeno en 4 de los 5 individuos con prueba negativa.

Más aun, el nivel de producción de sLT no predijo el resultado de la prueba de exposición oral. En el enfermo que rehusó realizar la prueba oral no se detectó aumento en la producción de sLT.

La sensibilidad de la determinación de sLT fue del 100% (hubo aumento en todos los individuos con prueba oral positiva) mientras que la especificidad fue baja, ya que 4 de los 5 individuos con prueba negativa también presentaron un incremento en la producción de sLT *in vitro*.

### Discusión

El alcohol rara vez se considera responsable de reacciones de hipersensibilidad alérgica o no alérgica. Sin embargo, en el estudio, más de la mitad de los enfermos con historia positiva desarrollaron síntomas cuando recibieron etanol en forma regulada y controlada. Los resultados coincidieron con la mayor producción de sLT *in vitro*, luego de la estimulación de los basófilos con diferentes concentraciones de etanol. Los hallazgos sugieren que la reacción obedece al etanol y no a los metabolitos.

El hecho de que los enfermos con prueba negativa también mostraran mayor producción de sLT *in vitro* avala la idea de que el etanol puede estimular directamente las células pero que el fenómeno no tiene expresión clínica. Empero, la falta de producción de sLT en controles normales contradice dicha teoría.

En opinión de los autores, el fenómeno observado en los sujetos con prueba oral negativa obedecería a una cuestión de umbral al cual no se llegó y que, por lo tanto, no se observaron manifestaciones clínicas.

En forma global, las observaciones (pruebas cutáneas negativas y necesidad de ingerir un volumen considerable de etanol) apuntan a que el alcohol es responsable de las reacciones de hipersensibilidad no mediadas por IgE (mecanismo pseudoalérgico).

La prueba de exposición oral sigue siendo la herramienta diagnóstica estándar en estas situaciones, concluyen los expertos.

## EFECTO DE AGREGAR UN ANTAGONISTA DE LEUCOTRIENOS A LA TERAPIA INHALATORIA CON ESTEROIDES

Acción del pranlukast en pacientes con asma medicados con dosis altas de esteroides inhalatorios.

Nagoya, Japón.

**El agregado del antagonista de leucotrienos evita el deterioro clínico y funcional asociado con la reducción de la dosis de corticoides inhalados, en pacientes con asma moderada o grave.**

*[Arzneimittel Forschung Drug Research 52(11):813-816, 2002 - SIIC]*

Investigadores de la Fujita Health University Second Hospital comprobaron que el agregado de pranlukast al dipropionato de beclometasona se asocia con mejoría clínica y funcional significativa en pacientes con asma moderada a grave y demanda de dosis altas de corticoides inhalados. A su vez, el nivel de proteína catiónica de eosinófilos, un marcador de inflamación respiratoria, se redujo significativamente en estos enfermos. Finalmente, el empeoramiento que suele asociarse con el descenso de la dosis de dipropionato de beclometasona fue sustancialmente atenuado por el uso simultáneo de pranlukast.

Desde que se reconoce que la inflamación crónica es un elemento crítico en la patogenia del asma se recomienda el tratamiento con antiinflamatorios, puntualmente esteroides por vía inhalatoria.

Sin embargo aún no existe consenso en relación con la seguridad de esta estrategia por lo que se siguen evaluando nuevas posibilidades terapéuticas que permitan reducir la dosis de corticoides.

Los cisteinil leucotrienos (cLT) son mediadores potentes de la reacción inflamatoria y, a nivel respiratorio, son causa de broncoconstricción, aumento de la permeabilidad capilar, secreción de las glándulas submucosas y mayor infiltración eosinofílica, efectos mucho más intensos que los observables con histamina o metacolina. El pranlukast, comentó el grupo del doctor Horiguchi, es un antagonista de los receptores de cLT, desarrollado en Japón. Se ha visto que inhibe la broncoconstricción originada por la exposición a antígenos respiratorios y atenúa la reacción inflamatoria bronquial en asma por lo que se lo emplea en el tratamiento prolongado de estos enfermos. Sin embargo, su papel aún no se ha definido con exactitud en sujetos con asma moderada o grave que requieren dosis elevadas de corticoides tópicos en forma permanente, objetivo del estudio.

En 40 individuos medicados con más de 1 200 gg diarios de dipropionato de beclometasona, los expertos evaluaron el impacto de agregar 450 mg por día de pranlukast al descenso progresivo de la dosis de esteroides. Los pacientes fueron evaluados durante 6 semanas durante las cuales la beclometasona se redujo progresivamente hasta 300 gg diarios. La mitad de los sujetos continuaron sólo con esteroides (grupo A) mientras que el resto recibió, además, pranlukast (grupo B). Los enfermos de ambos grupos eran semejantes en relación con las características basales y clínicas.

En el grupo A, el pico de flujo matutino y vespertino se redujo considerablemente en relación con el descenso de los esteroides.

en individuos del grupo B esta medición fue significativamente más alta. Aunque la frecuencia de los síntomas aumentó en ambos grupos, el empeoramiento fue significativamente más notorio en individuos del grupo A. Asimismo, los pacientes asignados a pranlukast demandaron mucha menor cantidad de beta agonistas.

Aunque el efecto ahorrador de esteroides de los antagonistas de cLT es una de las principales ventajas que se les adjudica a estos fármacos, el estudio demostró categóricamente dicho beneficio, agregaron finalmente los expertos de Nagoya

Este hecho indica que el proceso de sensibilización podría estar relacionado con el tiempo de exposición a los alérgenos.

Los autores concluyen que los niños asmáticos que habitan en las ciudades padecen con mayor frecuencia alergias que los que residen en el campo. Dado que este trabajo se realizó con pequeños provenientes de regiones geográficas muy cercanas, no puede atribuirse esta diferencia solamente a la exposición a distintos climas y concentraciones de contaminantes ambientales.

Otros factores, como los relacionados con el estilo de vida (incluyendo la dieta) podrían estar relacionados con el fenómeno observado.

En el futuro deberá determinarse si los factores asociados con el estilo de vida rural protegen frente a las alergias, o si son los factores urbanos los que aumentan el riesgo de que éstas aparezcan

---

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua