



Volumen 2, Número 1, Febrero 2004

Resúmenes SIIC

FARMACOS QUE PUEDEN UTILIZARSE EN PACIENTES EMBARAZADAS CON RINITIS ALÉRGICA

Montpellier, Francia

La rinitis alérgica es una patología frecuente que requiere tratamiento específico durante la gestación. Aunque ninguna droga está completamente exenta de riesgos, existen algunos fármacos que pueden utilizarse con relativa seguridad

Drugs 63(17): 1813-1820 2003

Autores:

Demoly P, Piette V y Daures JP

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Respiratory Medicine, Hospital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Montpellier, Francia

Título original:

[Treatment of Allergic Rhinitis During Pregnancy]

Título en castellano:

Tratamiento de la Rinitis Alérgica en el Embarazo

Rinitis alérgica

La rinitis es una situación frecuente durante la gestación y la obstrucción nasal puede agravarse durante el embarazo. La rinitis hormonal persistente puede aparecer en el último trimestre de la gestación en mujeres sanas; los síntomas desaparecen luego del parto. La rinitis preexistente puede permanecer sin cambios mientras que se agrava o mejora en el 30% al 45% de las mujeres.

El tratamiento incluye evitación de alérgenos, tratamiento farmacológico, inmunoterapia específica y educación.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recomendaciones (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* [ARIA]) para el manejo de mujeres embarazadas con rinitis alérgica. Se debe ser muy cuidadoso ya que casi todos los fármacos atraviesan la placenta. El riesgo de malformaciones fetales es un temor constante, mayor aun durante el primer trimestre de la gestación. En relación con la teratogenicidad en humanos, la estructura química de la droga, los estudios reproductivos en animales, la aparente seguridad en adultos sanos y la ausencia de referencia de manifestaciones específicas no eliminan formalmente la probabilidad de ocasionar malformaciones congénitas. No obstante, para algunas drogas en particular la posibilidad de inducir anomalías fetales es muy baja.

Drogas disponibles para el control de la rinitis alérgica

Glucocorticoides Los corticoides por vía nasal (beclometasona, budesonide, flunisolide, mometasona y triamcinolona) son las drogas que más frecuentemente se indican en el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica, con algunas excepciones como la rinitis de la gestación. Estos fármacos pueden suprimir varias etapas del proceso inflamatorio alérgico y son particularmente ventajosas porque actúan casi exclusivamente a nivel de la mucosa sin generar efectos adversos sistémicos. Aunque puede haber absorción de la droga luego de su aplicación por vía intranasal, la evidencia a la fecha indica que no se producen manifestaciones adversas clínicamente relevantes.

Todos los corticoides son teratogénicos en animales; inducen fundamentalmente labio leporino y malformaciones cardiovasculares. Aunque en humanos se ha referido un incremento en el riesgo de malformaciones aún se requiere mayor evaluación.

Un estudio en 26 mujeres embarazadas que recibieron fluticasona durante 8 semanas no mostró efectos adversos ni en la madre ni en el feto. La beclometasona y el budesonide no parecen ser teratogénicos y han sido empleados para tratar mujeres embarazadas con asma. El registro del *Michigan Medicaid* no encontró ningún exceso de riesgo de malformaciones congénitas en 395 recién nacidos expuestos a beclometasona durante el primer trimestre de la gestación.

Recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) calificó el budesonide inhalatorio como fármaco de categoría B. Los restantes se consideran categoría C. En cambio, el uso de corticoides por vía sistémica se asocia con un aumento del riesgo (de 3 a 5 veces) de labio leporino con paladar hendido o sin él. Sin embargo, existen múltiples factores de confusión, habitualmente no tenidos en cuenta. En algunas situaciones -asma exacerbada por la gestación- el beneficio obtenible con los esteroides supera los riesgos.

En mujeres con terapia prolongada con esteroides sistémicos, el aumento del riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino parece estar más relacionado con la patología materna subyacente que con la terapia con esteroides *per se*. Aun así, el riesgo de preeclampsia parece ser sustancialmente más alto, incluso después de efectuar el ajuste según otros parámetros de confusión. No se confirmó el riesgo originalmente descrito de insuficiencia adrenal perinatal en recién nacidos. Por ejemplo, un grupo de trabajo comprobó que el tratamiento sistémico con esteroides en 36 mujeres embarazadas con asma grave no se asoció con problemas en los niños, quienes fueron observados durante 2 años.

Cromonas La acción del nedocromil y del cromoglicato se relaciona con la pared celular de la célula cebada o con eventos intracelulares que siguen a la unión del alérgeno con la IgE. Sin embargo, el mecanismo preciso de acción aún no se comprende con exactitud. El cromoglicato y el nedocromil prácticamente no se absorben a partir de las superficies mucosas; la porción que se traga tampoco se absorbe en el tracto gastrointestinal y se elimina por heces.

En animales no se ha registrado efecto teratogénico relacionado con estos fármacos y hasta la fecha tampoco hay evidencia de que ocasionen anomalías congénitas. El cromoglicato se considera un fármaco de primera línea para el tratamiento de la rinitis en mujeres gestantes.

Antihistamínicos Los antagonistas de los receptores de histamina (antiH1) bloquean la acción del principal mediador en alergia nasal, la histamina.

Los antiH1 de primera generación originan sedación y ya casi no se los emplea. En cambio, los fármacos de segunda generación están prácticamente exentos de efectos a nivel del sistema nervioso.

Algunos antiH1 de primera generación (azelastina, clorpromazina, difenhidramina, hidroxizina) son teratogénicos en animales. Los antiH1 de segunda generación no fueron teratogénicos en los estudios reproductivos en animales. Sin embargo, por la falta de estudios en humanos y por el hecho de que atraviesan placenta no deben indicarse en mujeres embarazadas. Empero, un estudio reciente no encontró efectos adversos en estas pacientes tratadas con hidroxizina (n: 43) y cetirizina (n: 33). Sobre la base de esta investigación, los *French Pharmacovigilance Centres* recomiendan el uso de cetirizina.

En forma semejante, una investigación sueca en 292 recién nacidos expuestos a loratadina durante la gestación no encontró mayor riesgo. La asociación entre loratadina e hipospadias en el *Swedish Medical Birth Registry* no pudo ser confirmada ni descartada por la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Committee for Proprietary Medicinal Products*.

Agentes anticolinérgicos El bromuro de ipratropio intranasal se absorbe poco por la mucosa nasal por su baja liposolubilidad; además no atraviesa la barrera hematoencefálica. Es útil en el tratamiento de la rinorrea porque bloquea los receptores muscarínicos de las glándulas seromucosas.

Es muy eficaz en suprimir la rinorrea acuosa pero no modifica la obstrucción nasal ni los estornudos. No hay registro de teratogenicidad en animales que recibieron esta droga. La atropina atraviesa placenta pero puede prescribirse en mujeres embarazadas. Asimismo, sus derivados parecen seguros en esta situación. Sin embargo, en ausencia de estudios que confirmen su seguridad, su uso debe tratar de evitarse durante la gestación.

Descongestivos Las drogas vasoconstrictoras o descongestivas afectan la regulación del tono

simpático en los vasos sanguíneos al actuar sobre receptores adrenérgicos. Pueden administrarse en forma tópica o sistémica. En pacientes con rinitis alérgica o no alérgica, la aplicación intranasal de descongestivos como oximetazolina, xilometazolina o nafazolina es muy eficaz para aliviar la obstrucción nasal a corto plazo. El uso prolongado (más de 10 días) puede asociarse con taquifilaxia, edema de rebote y rinitis medicamentosa. La efedrina, la fenilefrina y sobre todo la pseudoefedrina son los descongestivos sistémicos más frecuentemente usados. Sólo actúan sobre la congestión nasal.

La mayoría de los descongestivos orales (con excepción de la pseudoefedrina) son teratogénicos en animales, pero la información es mínima en relación con los de uso tópico. Se ha visto que la pseudoefedrina duplica o triplica el riesgo de gastrosquisis. Un estudio que abarcó 2 509 mujeres embarazadas que recibieron pseudoefedrina no mostró evolución obstétrica adversa. Sin embargo, en virtud de la escasa evidencia disponible, los autores consideran que estos fármacos no deberían ser administrados durante la gestación, incluso después de pasado el primer trimestre.

Inmunoterapia específica

La inmunoterapia específica consiste en la administración de cantidades crecientes del alérgeno al cual el individuo está sensibilizado con la finalidad de atenuar los síntomas asociados con la posterior exposición al agente involucrado. La inmunoterapia específica tiene un papel importante en ciertos pacientes con alergia indudable, con síntomas de larga duración o en quienes el tratamiento farmacológico no es eficaz o genera efectos adversos. No existe evidencia de efectos teratogénicos en asociación con este tipo de terapia y es por ello que la gestación no se considera una contraindicación para la continuación del tratamiento. Sin embargo, es prudente no aumentar la dosis durante la gestación para reducir la posibilidad de anafilaxia. También se recomienda no iniciar el tratamiento durante el embarazo.

Estrategias de tratamiento en la rinitis alérgica

Guías de terapia Las más recientes, las de ARIA-OMS, incorporan una nueva clasificación de rinitis alérgica. La cual incluye la forma intermitente (síntomas que duran menos de 4 días por semana o menos de 4 semanas consecutivas por año) y la forma persistente (los síntomas duran más de 4 días por semana y más de 4 semanas consecutivas por año). Estas categorías reemplazan las definiciones tradicionales de alergia estacional o perenne.

Por su parte, la gravedad de la rinitis alérgica puede ser leve y moderada a grave según la intensidad de las manifestaciones clínicas y parámetros de calidad de vida. Sobre la base de todas estas definiciones se ha propuesto un algoritmo terapéutico que combina la evitación alérgica (cuando esto es posible), la farmacoterapia y la inmunoterapia. Se recomienda considerar que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para la aparición de asma, especialmente en individuos con rinitis persistente. Es por ello que se debe efectuar un estudio respiratorio completo y en caso de que se detecte compromiso bronquial deberá indicarse el tratamiento correspondiente.

Tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica En pacientes con rinitis alérgica leve intermitente, la ARIA-OMS recomienda en primer lugar el uso de antiH1 por vía nasal u oral (menos de 10 días y no más de dos veces por mes) y descongestivos orales. En la rinitis intermitente moderada o grave y la rinitis leve persistente las opciones de tratamiento incluyen antiH1 nasales u orales, antiH1 por vía oral combinados con descongestivos, corticoides intranasales y cromonas. En la rinitis moderada a grave persistente, los corticoides tópicos representan la primera línea de tratamiento. Cuando la obstrucción nasal es muy importante pueden administrarse corticoides por vía oral durante 1 a 2 semanas y descongestivos nasales durante menos de 10 días.

En caso de que el paciente no mejore en la forma esperada en el transcurso de las 2 a 4 semanas que siguen al inicio del tratamiento deben indagarse las posibles causas asociadas con fracaso terapéutico. Debe considerarse la posibilidad de falta de adherencia, comprensión inadecuada de las pautas de la medicación, factores nasales que evitan la liberación y acción de drogas tópicas (pólipos o desviación septal importante), exposición a una cantidad alta de alérgenos y diagnóstico erróneo.

Algunos de los cambios posibles en el tratamiento incluyen la duplicación de la dosis de esteroides nasales cuando el síntoma principal es la obstrucción; agregar antiH1 cuando la rinorrea, los estornudos y el prurito son los síntomas preponderantes; agregar ipratropio cuando la rinorrea es la alteración más importante y utilizar antiH1 en combinación con descongestivos.

Tratamiento de la rinitis alérgica durante la gestación La terapia debería seguir los mismos pasos comentados para enfermos en general. Debe evaluarse con precisión la gravedad. Aunque la eliminación de alérgenos intradomiciliarios es una medida muy útil, la evitación no es posible en el caso de alergias a inhalantes de distribución externa. El paso siguiente incluye el tratamiento farmacológico, cuya elección debe tener en cuenta la seguridad para el feto y la salud materna. El cromoglicato, la beclometasona, el budesonide y la prednisona son esteroides que pueden usarse con relativa seguridad, incluso en el primer trimestre. Entre los antiH1 cabe considerar fundamentalmente la cetirizina y la loratadina, señalan por último los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes drogas puede emplearse en el tratamiento de la rinitis alérgica durante la gestación?

- A. Cromoglicato.
- B. Beclometasona o budesonide.
- C. Cetirizina.
- D. Todas ellas.

[Respuesta Correcta](#)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA DESLORATADINA

Richmond, EE.UU.

La desloratadina, en dosis de 5 mg diarios por vía oral, es eficaz y segura en el tratamiento de rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne y urticaria crónica idiopática

Annals of Pharmacotherapy 37:237-246 Feb 2003

Autores:

Limon L y Kockler DR

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pharmacy Services, Virginia Commonwealth University Health System, Medical College of Virginia Hospitals and Physicians, Richmond, EE.UU.

Título original:

[Desloratadine: A Nonsedating Antihistamine]

Título en castellano:

Desloratadina: Un Antihistamínico No Sedante

Introducción

Los antihistamínicos (antiH1) de acción periférica, no sedantes, surgieron en parte porque los antiH1 más antiguos -además de controlar los síntomas- atraviesan la barrera hematoencefálica e interactúan con receptores colinérgicos en el sistema nervioso central. Este fenómeno explica la aparición de efectos adversos, entre ellos la sedación. La terfenadina y el astemizol fueron los primeros antiH1 de segunda generación introducidos en la década del '80. A pesar de su marcada eficacia fueron eliminados del mercado por su asociación con toxicidad cardiológica, especialmente mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y de inducción de *torsades de pointes*. La desloratadina -principal metabolito activo de la loratadina- fue aprobada por la *Food and Drug Administration* a fines de 2001. La droga se asocia con alivio de los síntomas en pacientes con rinitis alérgica estacional (RAE), rinitis alérgica perenne (RAP) y urticaria crónica idiopática (UCI).

Farmacología

Los antiH1 bloquean la unión de la histamina a los receptores específicos. Inducen reducción de la permeabilidad capilar, menor producción de moco, menor vasodilatación y relajación del músculo liso, efectos que explican el beneficio en los síntomas de diversas patologías alérgicas. Aunque la histamina es uno de los principales mediadores, en la cascada inflamatoria alérgica intervienen otros múltiples factores. En combinación con leucotrienos, citoquinas, quemoquinas y moléculas de adhesión regula las complejas interacciones entre las distintas células efectoras: mastocitos, basófilos, eosinófilos y linfocitos T.

Los alérgenos inhalados se unen a la IgE expresada en la superficie de los mastocitos y basófilos y desencadenan desgranulación celular. Los estornudos, el prurito y la rinorrea son causados por la liberación de histamina, bradiquinina y leucotrienos. Durante la primera etapa, en individuos alérgicos, el contacto con el alérgeno se asocia con contracción del músculo liso bronquial y mayor actividad secretora. Cuatro a 8 horas después -fase tardía-, diversas citoquinas y quemoquinas liberan más mediadores inflamatorios, con lo cual la sintomatología perdura.

La desloratadina tiene elevada afinidad por los receptores H1 y una potencia mayor que la clorfeniramina, hidroxizina, terfenadina, cetirizina, loratadina y fexofenadina, tal como se observara en estudios experimentales con receptores H1 humanos clonados en células ováricas de hámster. La desloratadina inhibe la liberación de histamina dependiente e independiente de IgE en leucocitos. Tiene mucha más afinidad por los receptores H1 que por los H2 y los muscarínicos y es un fuerte antagonista del flujo interno de calcio en comparación con cetirizina, fexofenadina o loratadina. Los autores recuerdan que el movimiento de calcio es esencial en el proceso de degranulación de células cebadas y basófilos mediada por IgE. Sin embargo, la desloratadina también tiene efectos sobre otras células y mediadores distintos de la histamina. La desloratadina atenúa la liberación de histamina, triptasa, leucotrieno C4 (LTC4) y prostaglandina (PGD2) en mastocitos y basófilos. En comparación con dexametasona, ranitidina y cetirizina, la desloratadina ejerce un mayor bloqueo sobre la liberación de interleuquina (IL) 3, IL-6, factor de necrosis tumoral ALFA y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Asimismo, la droga inhibe la liberación de IL-8 en mastocitos, basófilos y células endoteliales. En basófilos bloquea la síntesis de IL-4 e IL-13; la liberación de la quemoquina RANTES se anula en preparaciones epiteliales de pólipos nasales tratadas con desloratadina. También se constató una menor expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) en forma dependiente de la dosis. Finalmente, la desloratadina inhibe la quimiotaxis, activación y producción de superóxidos en eosinófilos.

Los efectos antiinflamatorios señalados de la desloratadina no son únicos de esta droga. De hecho, se ha visto que otros antiH1 de segunda generación inducen modificaciones en los mediadores y células que intervienen en la cascada alérgica. Sin embargo, la relevancia clínica real de las propiedades antiinflamatorias aún no se conoce con exactitud porque gran parte de la información disponible se obtuvo en experimentos en los que se usaron dosis por encima de las terapéuticas. Tampoco se sabe cuál es el efecto que distingue mejor un antiH1 de otro. En todo caso, añaden los autores, la acción antiinflamatoria es muy inferior a la que se observa con esteroides tópicos.

Farmacocinética

El tiempo hasta la concentración máxima (Cmax) que sigue a la administración oral de 5 mg de desloratadina es de 3 horas. La Cmax es de 4 ng/ml y el área bajo la curva (ABC) de 56.9 ng/h/ml.

Los parámetros farmacocinéticos son iguales cuando la droga se administra en ayunas o con alimentos.

Estudios realizados en voluntarios mostraron una farmacocinética lineal; la Cmax y el ABC luego de 5 a 20 mg de desloratadina oscilan de 2.18 a 8.08 ng/ml y de 78 a 290 ng/h/ml. En niños de 2 a 5 y de 6 a 11 años se observaron resultados similares.

La desloratadina se metaboliza a su metabolito activo (3-hidroxidesloratadina). El 82% al 87% de la desloratadina y el 85% al 89% de la 3-hidroxidesloratadina se unen a proteínas del plasma. En concentraciones terapéuticas, la desloratadina no inhibe las isoenzimas de la citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, por lo que la posibilidad de interacciones farmacológicas es escasa.

El tiempo de vida media es de 27 horas. Aproximadamente el 87% de la droga se distribuye igualmente en heces y orina como su metabolito. En cambio, la vida media de la loratadina es de 12 a 15 horas. No existen estudios en relación con la seguridad del fármaco en niños de menos de

12 años. En pacientes de 65 años o más, mujeres y afroamericanos no es necesario ajustar la dosis de desloratadina. Aunque una minoría de enfermos metabolizan lentamente la droga con una vida media de más de 50 horas, el significado clínico de este hecho aún no se conoce. La concentración plasmática de la desloratadina aumenta en enfermos con insuficiencia renal. En pacientes con alteración de la funcionalidad hepática el ABC se incrementa.

Estudios clínicos

Rinitis alérgica estacional Dos estudios controlados con placebo evaluaron la eficacia y seguridad de 5 mg de desloratadina en pacientes con RAE. El tratamiento durante primavera y otoño con el antiH1 se asoció con reducción significativa de los síntomas de alergia nasal en comparación con placebo ($p < 0.001$), incluida la congestión nasal. Asimismo, dos investigaciones en pacientes con RAE y asma leve a moderada revelaron mejoría sustancial del puntaje sintomático global luego de la primera dosis, efecto que se mantuvo a lo largo del tratamiento. El uso de broncodilatadores se redujo considerablemente.

Rinitis alérgica perenne Un estudio controlado de 4 semanas de duración en pacientes con RAP mostró mejoría significativamente superior a la que se registró con placebo en la escala sintomática total de las manifestaciones nasales y extranasales.

Urticaria crónica idiopática Una investigación de 6 semanas de duración reveló la eficacia de la desloratadina en el tratamiento de pacientes con urticaria crónica idiopática, a juzgar por el número de ronchas y el tamaño de la roncha más grande.

Seguridad y tolerancia

La desloratadina por lo general se tolera bien. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados y similares a los asociados con placebo. La cefalea es la manifestación secundaria más frecuente. Otros efectos observados en el 2% o más de los pacientes de los grupos activos y placebo fueron faringitis, sequedad oral, dismenorrea y somnolencia. En las diversas investigaciones clínicas el índice de interrupción del tratamiento por efectos adversos fue semejante en pacientes tratados con desloratadina o placebo. Los antiH1 de segunda generación (terfenadina y astemizol) pueden inducir arritmias cardíacas por bloqueo de los canales cardíacos de potasio. El efecto puede generar arritmias graves -torsades de pointes- por prolongación del intervalo QT. Hasta la fecha este efecto no fue observado en sujetos que recibieron desloratadina, incluso en dosis muy superiores a las recomendadas. Los antiH1 de primera generación se asocian con una incidencia alta de efectos a nivel del sistema nervioso central, esencialmente sedación. Los antiH1 de segunda generación, con excepción de la cetirizina, ocasionan muchas menos manifestaciones centrales. Los estudios en animales revelaron que la desloratadina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Interacciones farmacológicas

Se comunicaron efectos adversos cardiológicos potencialmente fatales en asociación con el uso de terfenadina y astemizol en forma simultánea con otros inhibidores de la CYP3A4 (eritromicina y ketokonazol). Es improbable que la desloratadina y su metabolito activo afecten el metabolismo oxidativo, como tampoco la depuración intrínseca de ciertos agentes administrados en forma simultánea que sufren metabolismo por CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. La administración de 7.5 mg de desloratadina con eritromicina por vía oral en voluntarios sanos no mostró cambios electrocardiográficos importantes en la frecuencia cardíaca e intervalo QT, PR, complejo QRS o intervalo QTc. Lo mismo ocurrió en individuos que recibieron desloratadina y ketoconazol, fluoxetina (metabolizada por CYP2D6 y CYP3A4), cimetidina (sustrato de CYP2D6, CYP3A4) y azitromicina.

La desloratadina es un inhibidor débil de la glicoproteína P *in vitro*, y por ello su uso se acompaña de escasas posibilidades de interacciones farmacológicas de este tipo. La administración de 5 mg de desloratadina -a diferencia de 60 mg de fexofenadina- junto con jugo de pomelo no se asocia con modificaciones en el índice o la magnitud de la absorción.

Dosis, vía de administración, recomendaciones

La droga está disponible en tabletas de 5 mg para administración oral. Su ingesta no requiere consideraciones especiales en relación con los alimentos. Puede ser empleada por adultos y niños

de más de 12 años. En pacientes con compromiso renal o hepática se recomienda la administración en días alternos, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿En que enfermedades puede utilizarse desloratadina?

- A. Rinitis alérgica estacional.
- B. Rinitis alérgica perenne.
- C. Urticaria.
- D. Todas.

[Respuesta Correcta](#)

SENSIBILIZACION ALERGICA EN NIÑOS DE MENOS DE 5 AÑOS

Córdoba, Argentina

La prevalencia de sensibilización alérgica en esta población pediátrica es elevada. Las pruebas cutáneas son de gran ayuda diagnóstica y para indicar tratamientos específicos

Alergia e Inmunología Clínica 20(2):54-60 2003

Autores:

Acosta V y Sancho ML

Institución/es participante/s en la investigación:

Hospital de Niños de Córdoba, Córdoba, Argentina

Título original:

Prevalencia de Sensibilización a Aeroalergenos en Pacientes Hospitalarios Menores de Cinco Años de la Ciudad de Córdoba

Título en castellano:

Prevalencia de Sensibilización a Aeroalergenos en Pacientes Hospitalarios Menores de Cinco Años en la Ciudad de Córdoba

Introducción

La prevalencia de enfermedades atópicas aumentó en forma considerable, particularmente en la infancia. La patología alérgica en niños involucra alteraciones en el sistema inmunológico y respiratorio, determinadas por factores genéticos y ambientales. La interacción de unos y otros puede reflejarse en sensibilización alérgica, inflamación crónica y patología respiratoria.

El diagnóstico temprano permite adoptar diversas estrategias de prevención y eventuales tratamientos específicos.

Las autoras recuerdan que la presencia de IgE específica puede ponerse de manifiesto mediante pruebas cutáneas e *in vitro* (RAST). Las primeras se asocian con mejor sensibilidad y dan mayor y más rápida información. Se estima que a partir del primer mes de vida existen elementos necesarios para comprobar alergia, pero la aparición de IgE específica frente a ácaros, árboles, gramíneas y epitelio de animales no ocurre habitualmente hasta los 2 años de vida. En cambio, se ha visto sensibilización a alimentos desde los dos meses de vida.

Múltiples estudios revelaron que la sensibilización alérgica temprana a aeroalergenos predice aparición de asma en etapas posteriores. La "marcha alérgica" descrita en varios trabajos prospectivos incluye la sensibilización a alimentos, posteriormente a aeroalergenos del interior de las viviendas y, por último, a los alergenos aéreos externos. El objetivo del estudio actual es analizar la prevalencia de sensibilización a aeroalergenos en niños de menos de 5 años.

Material y métodos

El estudio es de diseño transversal en una serie consecutiva de 116 enfermos pediátricos en quienes se evaluó sensibilización alérgica frente a un panel de alergenos mediante *Prick test*, entre abril de 2001 y mayo de 2002. Los pacientes tenían entre 9 meses y 5 años de edad y diagnóstico

presuntivo de atopía por presentar asma leve intermitente, asma leve persistente, asma moderada, rinitis alérgica, urticaria, alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinosinusitis, angioedema y laringitis. El diagnóstico de asma se basó en las recomendaciones de la *Global Initiative on Asthma* (GINA).

Se excluyeron pacientes con dermatografismo, eccema o lesiones dérmicas significativas en la región a testificar. Tampoco se incluyeron pacientes tratados con drogas que pudiesen interferir con la lectura de las pruebas cutáneas, aquellos con enfermedades evidentes ni los que recibían inmunoterapia específica con alergenitos. El polvo de hogar, extracto de *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, hongos I (*Alternaria*, *Cladosporium*), hongos II (*Mucor*, *Pullularia*), árboles (*Alnus*, *Betula*, *Corylus*, *Olea*), gramíneas (*Dactylis*, *Festuca*, *Lolium*, *Pheleum*, *Poa*), plantas (*Artemisia*, *Chenopodium*, *Parietaria*, *Plantago*), *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, epitelio de gato y epitelio de perro fueron los alergenitos incluidos en las pruebas cutáneas efectuadas en la cara volar del antebrazo, con controles positivo y negativo y según parámetros estandarizados. Se determinó el nivel de IgE sérica por enzoinmunoensayo (ELISA) y se efectuó recuento de eosinófilos en sangre periférica.

Resultados

La edad promedio de los 116 niños en el momento de la consulta fue de 2.93 años. El 48.3% era de sexo femenino. El 87.1% tenía asma, esencialmente asma leve intermitente (51.7%); 36.2% presentaban rinitis alérgica y 19.8% tenían alguna otra patología alérgica, con una prevalencia inferior al 5%. En 53 niños, la patología había comenzado a los 6 meses de vida o antes, en 40 se inició entre el séptimo mes y el año y, en 23, después del año.

En el 68.1% de los enfermos había antecedente familiar (materno, paterno o abuelos); 22 niños tenían además hermanos afectados. El 15.5% de las madres refirieron tabaquismo durante la gestación y el 36.2%, luego del parto. El 66.4% de los pacientes convivía con algún familiar fumador. La gran mayoría (87.9%) residía en casas, el resto en departamentos. Las dos terceras partes tenían contacto con perros y el 25% con gatos. La lactancia promedio en la serie global fue de 5 meses. El 61.2% había recibido leche materna 6 meses o menos. El 31.9% no recibió alimentación natural exclusiva.

El 45.7% de los niños tuvieron resultados negativos en todas las pruebas cutáneas, mientras que el 54.3% mostró sensibilización a uno o más aeroalergenitos. El 24.1% mostró sensibilización a *D. pteronyssinus*, el 20.7% a *D. farinae* y el 13.8% a cucarachas o a polvo de hogar. La sensibilización a los restantes alergenitos fue mucho menos frecuente.

La prevalencia de positividad cutánea (independientemente del número y clase de alergenitos) se asoció con sexo, edad, categorías de asma, presencia de rinitis, edad de inicio, factor hereditario, presencia de hermanos con alergia, tabaquismo materno y convivencia con familiares fumadores. Asimismo, la reactividad cutánea estuvo influida por la presencia de humedad en las paredes, perro, gato u otra mascota, tipo de vivienda, presencia de plantas en el interior del hogar y tiempo y categoría de lactancia materna. La prevalencia de sensibilización a polvo de hogar fue del 7.5%, 10% y 34.8% en pacientes con inicio de los síntomas a los 6 meses de edad o antes, entre los 7 y 12 meses, y luego del año, respectivamente. La frecuencia de sensibilización a hongos I fue del 6.5% y del 21.7% para niños que comenzaron con manifestaciones clínicas antes y después del año de vida, respectivamente. La sensibilización a polvo de hogar, ácaros y hongos 2 se incrementó en forma sustancial con la edad de los pacientes. En cambio, al considerar sensibilización global a uno o más alergenitos, la prevalencia se modificó poco con la edad. En niños con asma leve intermitente *versus* otros tipos de asma, la prevalencia de sensibilización a gramíneas fue del 13.3% y del 1.8%, respectivamente. La frecuencia de sensibilización cutánea no difirió en forma sustancial entre niños con IgE sérica normal o elevada ni en niños con eosinofilia importante o sin ella.

Discusión

Estudios previos mostraron que casi el 90% de los niños mayores de 5 años con asma persistente son alérgicos, y que entre el 70% y el 90% tienen elevación de la IgE específica a uno o más alergenitos comunes: ácaros, cucarachas, mascotas u hongos. En la serie actual, la frecuencia de sensibilización fue del 54.3%; 43.3% en niños de 2 años o menos; 60% en pacientes de 2 a 3 años y de 56.9% en enfermos de más edad. Los alergenitos más comúnmente involucrados fueron *D. pteronyssinus* (24.1%), *D. farinae* (20.7%); polvo de hogar y *Blatella germanica* (13.8%) y hongos II (12.1%). La prevalencia de sensibilización a polvo doméstico fue más alta en pacientes que comenzaron con síntomas luego del año de edad (34.8%) en comparación con el 10% en

quienes la patología se inició entre los 7 y 12 meses, y con el 7.5% para aquellos con inicio de las manifestaciones clínicas a los 6 meses o antes. La prevalencia a los alérgenos más comunes aumentó en relación directa con la edad, probablemente como consecuencia de que la hiperreactividad bronquial en niños de menos edad se atribuye más a infecciones por virus respiratorio sincicial, adenovirus o virus de influenza o porque aún no hubo suficiente tiempo de exposición.

La prevalencia de sensibilización a *Blatella germanica* (13.8%) fue mayor que la observada con *Periplaneta americana* (5.2%), fenómeno que podría obedecer a que la primera es doméstica y no sobrevive en el exterior.

El 72.5% de los niños con perros viven en casas y el 42.9% en departamentos pero la prevalencia de sensibilización a epitelio de perro fue superior en estos últimos, posiblemente por la menor ventilación.

Conclusión

La prevalencia de sensibilización alérgica en esta serie de enfermos de 9 meses a 5 años fue del 54.3% y aumentó con la edad.

En opinión de los autores, las pruebas cutáneas son de gran ayuda en la categorización de la enfermedad asmática para implementar medidas de control ambiental y, eventualmente, para iniciar inmunoterapia específica.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el alérgeno que más frecuentemente ocasiona sensibilización cutánea en niños de 9 meses a 5 años de la ciudad de Córdoba?

- A. *Alternaria*.
- B. *Periplaneta americana*.
- C. *Epitelio de perro*.
- D. *Acaros*.

[Respuesta Correcta](#)

● NUEVAS CONSIDERACIONES EN SINDROME HIPEREOSINOFILICO

Bruselas, Bélgica

Actualmente se considera que existen dos variantes del llamado síndrome hipereosinofílico. Su identificación es crucial para seleccionar el tratamiento y establecer el pronóstico

Annual Review of Medicine 54: 169-184 2003

Autores:

Roufosse F, Cogan E y Goldman M

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Internal Medicine and Immunology, Hopital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica

Título original:

The Hypereosinophilic Syndrome Revisited

Título en castellano:

Nueva Visión del Síndrome Hipereosinofílico

Introducción

La hipereosinofilia es un hallazgo frecuente en diversas situaciones clínicas. En países en los cuales las infecciones parasitarias son frecuentes, ésta es la principal causa de elevación del recuento de eosinófilos. De lo contrario, la atopía y las reacciones de alergia a drogas son los factores etiológicos más comunes. Cuando no se identifica ninguna de estas entidades corresponde el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico idiopático (HES).

Definición clínica del HES

Se describieron varios síndromes según el compromiso orgánico: síndrome de Löffler (afección pulmonar aislada), síndrome cardíaco (endocarditis e hipereosinofilia), enfermedad eosinofílica diseminada del colágeno y leucemia eosinofílica.

En 1975, Chusid y colaboradores establecieron criterios diagnósticos del HES que incluyen eosinofilia en sangre periférica con un recuento de más de 1 500 células/gL durante más de 6 meses consecutivos; ausencia de una causa obvia y daño o disfunción orgánica atribuible a la liberación de contenidos tóxicos de los eosinófilos.

Las localizaciones más frecuentes incluyen piel, corazón y sistema nervioso. El compromiso cutáneo habitualmente consiste en angioedema y lesiones urticarianas, eritema, pápulas pruriginosas y nódulos. El compromiso cardíaco incluye tres etapas. La primera de ellas, necrótica, es seguida por la fase trombótica y, por último, el estadio final, con fibrosis endomiocárdica y daño de las válvulas auriculoventriculares que culminan en insuficiencia cardíaca congestiva. Los sistemas nerviosos central y periférico pueden estar afectados. Existe una gran heterogeneidad clínica y el pronóstico es sumamente variable, desde una evolución asintomática hasta una enfermedad fatal.

Patogenia de la hipereosinofilia

La acumulación tisular de eosinófilos puede obedecer a una alteración adquirida de los precursores hematopoyéticos mieloides (eosinofilia primaria) o a la producción de diversas interleuquinas (IL) por células no eosinofílicas (eosinofilia secundaria). En el primer caso, el trastorno puede ocurrir en las últimas etapas del proceso de diferenciación celular, en cuyo caso puede hablarse de leucemia eosinofílica. Cuando se afectan etapas más tempranas de la diferenciación celular suele haber expansión de otras células de linaje mielóide, por lo que el cuadro semeja un verdadero trastorno mieloproliferativo (MP). En este caso, los eosinófilos parecen ser parte de un clon maligno.

En la hipereosinofilia secundaria, el linaje mielóide es normal y la acumulación obedece a la mayor producción de diversas IL: IL-3, IL-5 y factor de crecimiento de monocitos y granulocitos (GM-CSF). La IL-5 está específicamente involucrada en la diferenciación de precursores eosinofílicos, mientras que la IL-3 y el GM-CSF favorecen también el crecimiento de otras células.

Los eosinófilos maduros son liberados a la circulación y migran rápidamente a los tejidos, especialmente a la mucosa respiratoria y digestiva y a la piel, donde sufren apoptosis a menos que estén presentes la IL-3, IL-5 o GM-CSF.

La producción de estas citoquinas por células malignas explica la eosinofilia como parte del síndrome clínico en pacientes con linfomas no Hodgkin y síndrome de Sézary. El papel de la IL-5 en la aparición de hipereosinofilia en patologías alérgicas y parasitarias ha sido perfectamente establecido. Aunque las células productoras de IL-5 son variadas se considera que la fuente principal está representada por los linfocitos CD4+ con un fenotipo colaborador (Th) 2. Estos últimos producen además IL-4 e IL-13 que a su vez inducen la síntesis de IgE. Sea cual sea el origen de la hipereosinofilia, la acumulación de estas células en los tejidos puede asociarse con consecuencias patológicas en virtud de la liberación de sustancias tóxicas.

Las dos variantes principales de HES

La heterogeneidad clínica y la ocasional evolución a neoplasia sugieren diversidad patogénica. Los estudios más recientes identificaron al menos dos trastornos hematológicos distintos con compromiso de las series mielóide y linfóide, respectivamente.

Variante mielóide

Ciertos hallazgos que simulan los observados en la leucemia mielógena crónica y otros síndromes mieloproliferativos (MP) parecen revelar una forma de enfermedad más agresiva. Se observa incremento de los niveles de vitamina B12 en suero, un índice anormal de fosfatasa alcalina leucocitaria, alteraciones cromosómicas, anemia o trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y precursores leucocitarios circulantes. Esta variante suele asociarse con

pronóstico desfavorable por la aparición de compromiso cardiológico, resistencia a los esteroides y por el mayor riesgo a evolucionar hacia una neoplasia mielóide. La clonalidad eosinofílica detectada en algunos pacientes avala la existencia de un trastorno MP de bajo grado caracterizado por la expansión clonal de eosinófilos bien diferenciados en un subgrupo de enfermos con HES. En algunos, la enfermedad sigue un curso benigno mientras que en otros evoluciona a una neoplasia franca. Sin embargo, en ausencia de alteraciones cromosómicas, la demostración de clonalidad es difícil, particularmente en pacientes de sexo masculino.

Variante linfocítica

Los estudios mostraron que los clones de células T derivados de células periféricas de pacientes con HES tienen actividad eosinofiloipotética en presencia de células precursoras de individuos normales. En 1994 un amplio estudio de poblaciones linfocitarias en un enfermo con HES con elevación de IgE e IgM en suero reveló un trastorno subyacente de células T. De hecho, se demostró expansión clonal de una población celular CD3-CD4+ (CD2+TCRALFA/BETA) productora de IL-4 e IL-5. A partir de ese momento se identificaron subpoblaciones de linfocitos T liberadores de IL-5 en unos 30 pacientes con HES. Los estudios más complejos confirmaron un fenotipo Th2: producción de IL-4, IL-5 e IL-13 con incapacidad para producir interferón ALFA.

Presentación clínica y definición

Si bien existe considerable heterogeneidad clínica en pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de HES, aquellos en quienes la patología obedece a la expansión de un clon aberrante productor de IL-5 tienen, llamativamente, un patrón clínico y bioquímico bastante homogéneo. Las manifestaciones cutáneas -prurito, eccema, eritrodermia, urticaria y angioedema- se observan en casi todos los pacientes. De hecho, la piel es el órgano más frecuentemente involucrado en sujetos con la variante linfocítica de HES. Estos enfermos tienen también elevación de la concentración de IgE e hipergammaglobulinemia policlonal por mayor nivel de IgG e IgM en suero. Sobre la base de la evidencia disponible a la fecha, la variante linfocítica es un trastorno linfóide primitivo con expansión no maligna de una población productora de IL-5. Se estima que una cuarta parte de los enfermos tienen esta variante, de acuerdo con el estudio fenotípico de linfocitos circulantes de 60 pacientes con HES. Sin embargo, es probable que esta cifra esté subestimada, ya que habitualmente los pacientes son reclutados a partir de servicios de dermatología por el compromiso muy frecuente de la piel.

Pronóstico

En algunos casos, la detección de linfocitos con fenotipo aberrante se asoció con evolución a linfoma de células T. Se ha visto que con el paso del tiempo estas células acumulan anomalías cromosómicas y adquieren nuevos marcadores de superficie como CD25 y CD69. El seguimiento morfológico mostró la progresión de linfocitos pequeños indistinguibles de los linfocitos normales a células símil blastos.

Si bien aún deben establecerse los factores predictivos de progresión a linfoma en pacientes con la variante linfocítica de HES, es posible que la pérdida de la expresión del CD3/TCR por los linfocitos CD4+ sea un paso hacia la transformación maligna.

En pacientes con ataxia telangiectasia, una enfermedad congénita que se asocia con mayor riesgo de linfoma a células T y en sujetos con linfadenopatía angioinmunoblástica (un trastorno premaligno T) se ha observado este fenómeno.

Tratamiento de las variantes de HES

Antes de decidir el tratamiento es importante definir la variedad del síndrome. El predominio de lesiones cutáneas, la elevación de la IgE en suero y la hipergammaglobulinemia policlonal orientan hacia la variante linfocítica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere un estudio fenotípico y genotípico para comprobar clonalidad de células T. Estos estudios deberían ser sistemáticamente solicitados en estos enfermos. No obstante, los resultados siempre deben ser analizados en forma cautelosa. Si bien la aberración fenotípica puede ser obvia, en ciertas ocasiones es muy sutil y puede no detectarse con los anticuerpos monoclonales que se utilizan rutinariamente en el estudio de subpoblaciones linfocitarias. Cuando la citometría de flujo no revela un patrón fenotípico sugestivo, la clonalidad T puede identificarse con amplificación genética (PCR) y *Southern blot*, pruebas que pueden poner de manifiesto la presencia de un clon productor de IL-5. Finalmente, la evidencia final puede ser aportada por la demostración de mayor producción de IL-5 en células en cultivo.

Estudios recientes mostraron niveles altos de la quemoquina regulada por el timo y por activación (TARC) en sujetos con dermatitis atópica, un trastorno clásico Th2. Algunas investigaciones sugirieron un aumento de los niveles de TARC en pacientes con la variante linfocítica del HES. Esta determinación podría ser de gran ayuda en la discriminación de los enfermos.

Las estrategias de tratamiento de HES han variado significativamente desde 1975. Los corticoides y la hidroxiurea son los fármacos primarios en la terapia de pacientes con hipereosinofilia. Más recientemente se sugirió que el interferón (IFN) ALFA también podría ser útil, al igual que lo es en la leucemia mielógena crónica. El mesilato de imatinib podría ser de gran ayuda en sujetos con la variante mieloproliferativa.

En la forma linfocítica, los objetivos del tratamiento incluyen la supresión de las interlequinas que estimulan los eosinófilos y el control de la expansión para evitar la transformación maligna.

En teoría, los glucocorticoides podrían cumplir ambos propósitos, ya que inhiben la producción de citoquinas Th2 e interfieren con la expansión clonal de células T, dependiente de IL-2. A pesar de que la población fenotípicamente aberrante puede persistir, los pacientes muestran mejoría clínica significativa, probablemente como consecuencia del efecto propio de los corticoides sobre los eosinófilos.

La hidroxiurea es un agente quimioterápico que se utiliza en el tratamiento de los trastornos MP indolentes y se ha sugerido como terapia de segunda línea para pacientes con HES. Por su parte, el IFN-ALFA también podría ser útil, ya que antagoniza las respuestas Th2. *In vitro* disminuye los niveles de síntesis de IL-5 por las células CD3-CD4+. Sin embargo, también se observó que la citoquina es capaz de prolongar la supervivencia de los clones CD3-CD4+ al inhibir la apoptosis espontánea. Ciertas moléculas inmunomoduladoras -ciclosporina A y antirreceptor de IL-2, entre otras- podrían ser beneficiosas en estos enfermos.

Un abordaje distinto está representado por la fotoquimioterapia extracorpórea que suprime los clones T responsables de ciertas patologías: linfoma cutáneo a células T, dermatitis atópica y enfermedad de injerto *versus* huésped. Esta modalidad de terapia induce apoptosis de células T y modulación del perfil de citoquinas a favor de aquellas que caracterizan el fenotipo Th1.

Debido a que los clones T responsables de la variante linfocítica del HES se limitan esencialmente al compartimiento intravascular, la irradiación extracorpórea surge como una interesante propuesta.

Una vez que surge el linfoma de células T en enfermos con HES, el tratamiento consiste en quimioterapia estándar con diversos agentes. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos sería la última opción.

Conclusiones

Las formas linfocítica y mieloproliferativa de HES representan variantes con características clínicas y biológicas particulares.

En los últimos años se avanzó notablemente en la comprensión de la primera de estas variedades. Es posible que la denominación de "idiopático" se deba dejar de utilizar en el futuro cercano.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la causa de la variante linfocítica del síndrome hipereosinofílico primario?

- A. Expansión clonal de linfocitos B.
- B. Expansión clonal de linfocitos T fenotipo Th2.
- C. Expansión clonal de linfocitos T fenotipo Th1.
- D. Aún no se conoce.

[Respuesta Correcta](#)