



Volumen 3, Número 5, Julio 2006

Resúmenes SIIC

DOSIS BAJAS Y MODERADAS DE BUDESONIDA INHALADA PUEDEN SUPRIMIR LEVEMENTE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

Atenas, Grecia

El tratamiento prolongado de niños asmáticos con dosis leves o moderadas de budesonida por vía inhalatoria puede asociarse con supresión de la función suprarrenal, un fenómeno que no se predice por la desaceleración del crecimiento.

European Respiratory Journal 27(2): 316-320, Feb 2006

Autores:

Priftis K y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Allergology-Pulmonology, Penteli Children's Hospital

Título original:

The Effect of Inhaled Budesonide on Adrenal and Growth Suppression in Asthmatic Children

Título en castellano:

Efecto de la Budesonida Inhalatoria sobre la Supresión Suprarrenal y el Crecimiento en Niños con Asma

Los corticoides inhalatorios (CI) representan la terapia de primera línea en pacientes con asma persistente. Se acepta que estos agentes son seguros porque actúan directamente en el órgano blanco –pulmón–, dado que tienen una biodisponibilidad sistémica muy baja y un elevado metabolismo de primer paso hepático. Sin embargo, los profesionales por lo general se resisten a indicar CI por sus posibles efectos adversos. De hecho, varias investigaciones demostraron retraso del crecimiento o supresión leve de la función suprarrenal en niños asmáticos tratados con CI. Más recientemente se refirieron algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes pediátricos que recibían crónicamente este agente. No obstante, señalan los autores, en la mayoría de los casos, el tratamiento consistía en dosis elevadas de CI.

En años más recientes se utilizó la prueba de liberación de corticotrofina para evaluar la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHA). Sin embargo, se constató que la dosis convencional de ACTH (0.25 mg) utilizada en la prueba estándar de sinacten (SST [*standard synacthen test*]) se acompaña de niveles hormonales por encima de los fisiológicos, nunca observados en las situaciones de estrés de la vida real. Es por ello que se introdujo la prueba de sinacten con dosis baja (LDST [*low dose synacthen test*]) con 0.5 µg/1.73 m² de superficie corporal, que se considera un estímulo más fisiológico para la glándula suprarrenal. A su vez, sería más sensible que la SST para detectar supresión suprarrenal leve.

Se observó que las dosis convencionales de CI comprometen el crecimiento lineal y se comprobaron reducciones en la adquisición de estatura en niños que reciben, incluso, dosis de 200 µg de budesonida. Sin embargo, los estudios que intentaron correlacionar los hallazgos sobre el crecimiento y la función suprarrenal mostraron resultados contradictorios y en conjunto parece que la evaluación de la supresión del primer parámetro no es útil para predecir qué pacientes están expuestos a más riesgo de presentar supresión suprarrenal al recibir diferentes dosis y tipos de CI. En este trabajo, los expertos analizaron en una cohorte de niños con asma que reciben tratamiento prolongado con CI (budesonida) la reserva suprarrenal mediante la LDST. Además, intentaron determinar si el retraso en el crecimiento es de utilidad para predecir la posible

supresión suprarrenal.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 72 niños con asma (42 de sexo masculino). Los participantes recibían desde más de 6 meses atrás budesonida inhalatoria (vía *turbohaler*) en dosis de hasta 800 µg por día o de 1 000 µg/m². No habían recibido otros CI en el pasado y tampoco habían sido tratados con esteroides por vía sistémica en los últimos 3 meses. Se excluyeron pacientes con antecedentes de otras enfermedades crónicas.

Se efectuaron determinaciones de estatura según la técnica de Harpenden y en un grupo de 55 niños se calculó la velocidad de crecimiento durante el año anterior al estudio; el parámetro se expresó como la desviación estándar del puntaje de la velocidad de talla (HVSDS [*height velocity standard deviation score*]). En cada consulta se efectuó estudio funcional respiratorio según las recomendaciones de la *American Thoracic Society*. El estado atópico se conoció mediante pruebas cutáneas con un panel de 20 alérgenos comunes. Como grupo control se incluyeron 30 niños sanos, no asmáticos.

La reserva suprarrenal se evaluó con la LDST (0.5 µg/1.73 m²) en todos los participantes. Al inicio y a los 30 y 60 minutos de la inyección de sinacten se determinó la concentración sérica de cortisol. Se consideraron valores normales aquellos iguales o por encima del tercer percentilo de la respuesta de cortisol en suero en respuesta a LDST, en los controles.

Resultados

Se observó supresión suprarrenal bioquímica en 15 pacientes con asma (20.8% de los pacientes evaluados): en ellos se comprobó una respuesta pico de cortisol en plasma en la LDST inferior a 495 nmol/l, el valor correspondiente al tercer percentilo de los controles. Empero, ningún paciente tuvo manifestaciones clínicas compatibles con insuficiencia suprarrenal. No se observaron diferencias significativas en la desviación estándar del puntaje de talla (HSDS [*height standard deviation score*]),

HV SDS o VEF₁ en el momento del inicio del tratamiento ni en el VEF₁ cuando se efectuó la LDST, entre niños con supresión suprarrenal y sin ella.

En el modelo de variables múltiples no se detectó correlación significativa entre la respuesta pico de cortisol y los restantes parámetros evaluados (edad, sexo, VEF₁, momento en que se inició el tratamiento, dosis de budesonida inhalatoria, duración de la terapia). La estatura de los pacientes con asma no fue distinta a la de la población general; se comprobó una correlación positiva entre los valores de HSDS y el VEF₁ en el momento del inicio del tratamiento y una correlación negativa entre el primer parámetro y la dosis de budesonida inhalatoria. A su vez, el análisis de regresión reveló una correlación positiva con la duración del tratamiento.

Se observó una asociación en el límite de la significación entre el HSDS y el HVSDS pero no entre estas mediciones y la concentración pico de cortisol.

Discusión

El presente estudio confirma que un número considerable de pacientes con asma, tratados crónicamente con budesonida inhalatoria, presentan supresión suprarrenal leve, a juzgar por los resultados de la LDST. Los resultados de esta prueba no se relacionan con la dosis o con la duración del tratamiento; además, no se observó una asociación entre la supresión suprarrenal y la desaceleración del crecimiento.

El efecto hormonal sólo fue bioquímico: ningún paciente presentó manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés (infecciones o trauma), un fenómeno que sugeriría que la menor respuesta glandular no parece tener relevancia clínica sustancial.

Los resultados de este estudio –supresión suprarrenal en el 20.8% de los pacientes tratados con CI– coinciden con los de la bibliografía, pero se desconoce si el tratamiento con dosis más altas induciría insuficiencia hormonal clínicamente notoria. Cabe recordar que se han referido casos de crisis suprarrenal en pacientes tratados con dosis altas de fluticasona.

Un hecho importante que manifestó en el presente estudio es que la supresión glandular no se correlacionó con la dosis o la duración del tratamiento, un hallazgo que indica la trascendencia de la sensibilidad individual de algunos niños al tratamiento con CI. Este fenómeno explicaría por qué en algunos pacientes aparece esta complicación cuando reciben CI incluso en dosis moderadas.

Si bien la estatura promedio de los pacientes con asma no fue sustancialmente diferente a la de la población general, los valores de HSDS se correlacionaron negativamente con la gravedad del asma, a juzgar por los valores iniciales de FEV₁ y por las dosis más altas de budesonida. De

hecho, se sabe que existe una correlación entre la gravedad de los síntomas asmáticos y la magnitud de retraso en el crecimiento. En el año previo al estudio, la velocidad de adquisición de estatura fue lenta; aún se desconoce si estas pequeñas reducciones se compensan posteriormente o si en definitiva ocasionan una pérdida en la estatura final. No hubo correlación entre los valores de HVSDS y la respuesta a LDST en niños con asma tratados crónicamente con budesonida inhalatoria, en dosis bajas o moderadas. Por lo tanto, la insuficiencia suprarrenal no puede anticiparse por el índice de retraso en el crecimiento.

En otras palabras, la evaluación del crecimiento no parecería ser una estrategia útil para identificar de antemano aquellos niños con más riesgo de presentar supresión suprarrenal. La falta de correlación entre ambas mediciones podría ser consecuencia de mayor o menor sensibilidad de los receptores de glucocorticoides a los esteroides exógenos. Además, la información en conjunto sugiere que ciertos polimorfismos en el receptor de glucocorticoides podrían afectar la sensibilidad específica de tejidos. Desde el punto de vista clínico, los resultados son importantes por cuanto justifican que el tratamiento con CI incluya siempre la menor dosis posible.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene el tratamiento prolongado con dosis leves o moderadas de budesonida para inhalación, en niños con asma?

- A. Supresión leve de la función suprarrenal.**
- B. Importante retraso del crecimiento.**
- C. No afecta la función suprarrenal ni el crecimiento.**
- D. Depende del sexo de los pacientes.**

Respuesta Correcta

● DESLORATADINA ES EFICAZ Y SEGURA EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Irvine, EE.UU

Los trabajos clínicos y la evaluación poscomercialización en un amplio número de pacientes indican que desloratadina es muy eficaz en pacientes con rinitis alérgica y con urticaria crónica idiopática. Además, tiene un excelente perfil de seguridad.

Drug Safety 28(12):1101-1118, 2005

Autores:

Berger W

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, University of California

Título original:

The Safety and Efficacy of Desloratadine for the Management of Allergic Disease

Título en castellano:

Seguridad y Eficacia de Desloratadina en el Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas

En esta revisión, los autores brindan información completa sobre la seguridad y eficacia de

desloratadina en el tratamiento de enfermedades alérgicas, entre ellas, rinitis alérgica y urticaria crónica idiopática. Para ello se analizó la bibliografía disponible al respecto hasta 2005.

Enfermedad alérgica

Epidemiología

La rinitis alérgica (RA) es el trastorno respiratorio más frecuente; aparece en un 10% a 25% de la población de todo el mundo y su prevalencia se encuentra en aumento. Influye considerablemente en la calidad de vida y disminuye de manera sustancial la productividad y el rendimiento cognitivo. Según el patrón de aparición de los síntomas, la RA puede ser estacional o perenne. Por lo general, la primera obedece a pólenes u hongos, mientras que la forma persistente con frecuencia la ocasionan alérgenos de animales domésticos y ácaros del polvo doméstico, presentes en el aire todo el año. La RA se caracteriza por síntomas nasales –prurito, estornudos, rinorrea y congestión– y extranasales.

Otra enfermedad alérgica frecuente es la urticaria crónica, que puede ser idiopática cuando no se identifica ningún alérgeno causal. La urticaria crónica idiopática (UCI) afecta entre el 0.1% y 3% de los habitantes de los EE.UU. y Europa.

Morbilidad

La congestión nasal crónica tal vez sea el síntoma más molesto asociado con la RA; puede alterar considerablemente el sueño, originar irritabilidad diurna y fatiga, falta de concentración, menor productividad y compromiso de la calidad de vida. Se asocia con complicaciones a largo plazo, tales como sinusitis crónica, otitis media y asma. Los estudios epidemiológicos indican que hasta un 38% de los pacientes con RA presenta asma y que hasta un 78% de los sujetos con asma tiene rinitis. En pacientes con UCI, el prurito suele ser el síntoma más molesto.

Inmunopatología

La RA es una enfermedad mediada por IgE contra alérgenos particulares. En el proceso participan numerosos tipos celulares, citoquinas y mediadores inflamatorios. La cascada alérgica involucra diversos eventos: la respuesta de fase temprana incluye la desgranulación de los mastocitos mediada por IgE, la liberación de mediadores preformados y la síntesis posterior y rápida de leucotrienos y prostaglandinas. Durante la fase tardía, las células cebadas liberan interleuquinas (IL-4 e IL-13) que activan eosinófilos y basófilos, que migran hacia los tejidos e inducen activación alérgica. La mayor expresión de moléculas de adhesión facilita la migración de estas células en la mucosa, donde sigue la liberación de agentes inflamatorios y mediadores.

En un gran porcentaje de pacientes, la fisiopatología de la UCI no se comprende aún con precisión pero en un 30% a 50% de los casos tiene una etiología autoinmunitaria: se detectan autoanticuerpos contra los receptores de IgE. En el resto de los pacientes, la enfermedad se considera verdaderamente idiopática. Aun así, la histamina es el principal mediador en todas las formas de la enfermedad.

Tratamiento

El objetivo esencial del tratamiento de la RA consiste en mejorar los síntomas y la calidad de vida y evitar las complicaciones. Las pruebas cutáneas son de gran utilidad para identificar los alérgenos involucrados e iniciar un programa de eliminación e inmunoterapia específica. Sin embargo, el tratamiento farmacológico por lo general es necesario para reducir las manifestaciones de la enfermedad.

En pacientes con UCI, el objetivo de la terapia radica en controlar rápidamente y durante tiempo sostenido los síntomas de manera tal que el sujeto pueda continuar con sus actividades cotidianas.

Antihistamínicos (AntiH1). Los antiH1 (antes denominados antagonistas de los receptores de histamina, actualmente considerados agonistas inversos de los mismos) por vía oral representan los agentes de primera línea en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se los clasifica en sedantes o de primera generación y no sedantes o de segunda generación. Los primeros alivian los síntomas pero ocasionan deterioro cognitivo y se asocian con efectos adversos anticolinérgicos. Los de segunda generación –loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, azelastina– resultan mejor tolerados y, por lo general, no ocasionan sedación (con excepción de cetirizina). Los antiH1 de segunda generación tienen menos capacidad de causar sedación que los de primera generación porque son relativamente incapaces de penetrar en el sistema nervioso central. La eficacia clínica de los antiH1 de primera generación se ve superada por los efectos

adversos que incluyen sedación, alteraciones cognitivas y manifestaciones colinérgicas, entre ellas, sequedad de boca y ojos, constipación y retención urinaria. Estos últimos son especialmente problemáticos en sujetos de edad avanzada, en pacientes con hipertrofia prostática o con obstrucción urinaria y en individuos con incremento de la presión intraocular.

Los antiH1 de segunda generación que se introdujeron inicialmente (terfenadina y astemizol) se asociaron con efectos adversos cardiovasculares, entre ellos, taquicardia y prolongación del intervalo QT relacionado con *torsade de pointes*, una arritmia que puede ser mortal. Los pacientes con disfunción hepática y aquellos que reciben drogas que bloquean el metabolismo de los antiH1, tales como los macrólidos y los antimicóticos, están expuestos a más riesgo de presentar esta complicación. Estos fármacos fueron retirados del mercado. Otros antiH1 de segunda generación – loratadina, cetirizina y fexofenadina– no se asocian con prolongación significativa del intervalo QT corregido.

Los trabajos clínicos demostraron que los antiH1 no sedantes alivian rápidamente los síntomas de la RA perenne y estacional, entre ellos, rinorrea, estornudos y prurito nasal como consecuencia de la menor permeabilidad capilar, reducción en la producción de moco y disminución de la vasodilatación.

Como clase, los antiH1 alivian la congestión nasal, uno de los síntomas más molestos de la RA. Desloratadina y fexofenadina se asocian con mejoría significativa del pico de flujo inspiratorio nasal (PFIN) y de la congestión nasal en comparación con placebo. Además, se observó que ambos fármacos y la levocetirizina son útiles para atenuar la respuesta nasal al desafío con monofosfato de adenosina en sujetos con RA perenne, en términos del valor máximo y del área bajo la curva (ABC) de concentración-tiempo para porcentaje de caída del PFIN. Los estudios con desloratadina con desafío en cámara Viena (una unidad de exposición ambiental) revelaron que la droga es sustancialmente más útil que el placebo para reducir la congestión nasal inducida por polen de gramíneas en pacientes con RA estacional.

Las interacciones farmacológicas y entre drogas y alimentos pueden complicar el uso de algunos antiH1 más nuevos. Por lo general, estas interacciones están mediadas por el sistema enzimático del citocromo P450 y por el menos conocido sistema de transportadores activos de drogas – polipéptido de transporte de aniones orgánicos (PTAO)– y la glicoproteína P. Las acciones de estos transportadores se conocen mejor para las terapias oncológicas e inmunosupresoras. Sin embargo, a muchos fármacos metabolizados por la CYP3A4 también los afecta la P-glicoproteína, un transportador dependiente de adenosina trifosfato que facilita la eliminación de drogas desde una célula contragradiente de concentración. La P-glicoproteína se encuentra en muchos tejidos, entre ellos, células inmunológicas, canaliculos biliares, riñón, glándulas adrenales y pared intestinal, a cuyo nivel puede limitar la absorción de drogas específicas en la luz del intestino.

Fexofenadina se asocia con varias interacciones farmacológicas en las que interviene el sistema CYP, la P-glicoproteína y el transportador PTAO. Diversos estudios mostraron que, como consecuencia de esta interacción, la biodisponibilidad de la droga se reduce considerablemente. Los antiácidos con aluminio y magnesio disminuyen la concentración máxima y el ABC de fexofenadina en aproximadamente un 40%; lo mismo sucede con una dieta rica en sal y con los jugos de pomelo, naranja y manzana.

Los antiH1 también representan la terapia de primera línea en el tratamiento de la UCI. En pacientes con esta enfermedad, reducen las ronchas y el prurito y, por ende, mejoran considerablemente la calidad de vida.

Corticoides tópicos. Se consideran el tratamiento de primera línea en pacientes con RA moderada a grave en virtud de su fuerte acción antiinflamatoria que incluye la inhibición de la síntesis de quemoquinas y citoquinas y el bloqueo de la infiltración celular en la mucosa nasal. Se los considera más eficaces que los antiH1 en el alivio de la congestión nasal, la rinorrea, el prurito y los estornudos; su efecto es mayor cuando se los comienza a utilizar unos días antes de la exposición. Además, deben utilizarse regularmente y no según necesidad, como en el caso de los antiH1. Sin embargo, un trabajo que comparó la eficacia de loratadina y propionato de fluticasona empleados a demanda en pacientes con RA estacional comprobó que el corticoide era más útil. En virtud de que los esteroides no sólo modulan la reacción precoz sino también la reacción en fase tardía, el alivio de los síntomas es máximo varios días después de la dosis inicial.

Otros tratamientos farmacológicos. El cromoglicato de sodio es un estabilizante de las células cebadas que evita la liberación de mediadores inflamatorios que participan en la respuesta alérgica. Es menos eficaz que los antiH1 o los esteroides tópicos. Además, los pacientes no suelen

mostrar una buena adhesión porque el fármaco debe aplicarse varias veces por día. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos también son útiles en el tratamiento de la RA. Montelukast, utilizado en forma aislada o en combinación con loratadina, se asocia con mejoría sustancial de los síntomas nasales, oculares y del puntaje sintomático total en pacientes con RA. En sujetos con asma asociada, también se reduce la necesidad de beta agonistas. La terapia con antiIgE –omalizumab–, un anticuerpo monoclonal murino recombinante humanizado, es otra opción interesante para pacientes con RA. Disminuye los niveles de IgE circulante y la expresión de los receptores de alta afinidad de IgE en células cebadas y basófilos. La inmunoterapia con alergen es otra alternativa de terapia en pacientes con RA.

Desloratadina

Es un nuevo antiH1 no sedante de acción prolongada, metabolito principal de loratadina. Sufre menos metabolismo hepático de primer paso respecto de loratadina; su vida media de eliminación es de 27 horas. Es eficaz en pacientes con RA y con UCI y está aprobado en los EE.UU. para niños desde los 6 meses de edad. La dosis recomendada en adultos es de 5 mg una vez por día; de 6 a 11 años, 2.5 mg diarios; de 1 a 5 años, 1.25 mg por día y en niños de 6 a 11 meses, 1 mg por día.

Efectos antihistamínicos y antiinflamatorios

Desloratadina es un potente agonista inverso de los receptores H1 de histamina, con mayor afinidad y avidez por estos últimos respecto de otros antiH1 de segunda generación. Es 15 a 20 veces más potente que loratadina y terfenadina y tiene 50 a 194 veces más afinidad que cetirizina, loratadina y fexofenadina. Además, no se une a los receptores de dopamina, bradiquinina o GABA.

Diversos estudios mostraron que desloratadina tiene propiedades antiinflamatorias que suprimen la fase precoz y tardía de las respuestas alérgicas. La droga bloquea la liberación de histamina mediada y no mediada por IgE de células cebadas y basófilos; además, bloquea la liberación de triptasa, leucotrieno C4 y prostaglandina D2. La inhibición de los mediadores de fase tardía reduce la secreción de mucina y la congestión nasal. Desloratadina disminuye la liberación de IL-3, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. También tiene un rápido inicio de acción; una hora después de la administración ya se observa mejoría sintomática. El perfil farmacocinético de la droga no se afecta sustancialmente por la edad del paciente, el sexo o la raza; sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal o hepática debe reducirse la dosis.

Eficacia clínica RA. Los trabajos clínicos al respecto revelaron que dosis de desloratadina de 5 mg a 20 mg por día son igualmente eficaces y seguras en pacientes con RA estacional. La administración de 5 mg se asocia con reducción rápida de los síntomas nasales y no nasales durante la estación polínica. Por su parte, recientemente el panel de la Organización Mundial de la Salud –*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*– describió la relación entre la RA y la enfermedad asmática; las recomendaciones sugieren que el tratamiento óptimo debe abordar la vía aérea alta y baja. En este contexto, desloratadina demostró ser eficaz en el alivio de los síntomas que comprometen ambas localizaciones del árbol respiratorio. Aun así, cabe mencionar que desloratadina no está indicada para el alivio de los síntomas asmáticos. Las investigaciones demostraron que desloratadina reduce considerablemente el puntaje sintomático total en pacientes con rinitis perenne, en términos de manifestaciones oculares y no oculares.

UCI. Desloratadina reduce la intensidad del prurito, el número y tamaño de las ronchas y las alteraciones del sueño asociadas con la enfermedad, efectos que inducen una mejoría sustancial en la calidad de vida. Se ha observado que desloratadina, en combinación con montelukast, es muy eficaz en el tratamiento de la UCI. La combinación parece ser sustancialmente más útil que el antiH1 usado en forma aislada.

Parámetros de calidad de vida. La terapia con desloratadina mejora la calidad de vida en pacientes con RA y con UCI. Un estudio aleatorizado de comparación entre desloratadina y budesonida mostró que ambas terapias se asocian con un incremento semejante en el PFIN y con mejoría similar en los dominios del cuestionario de calidad de vida *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*. Asimismo, en pacientes con UCI, el cuestionario *Dermatology Life Quality Index* demostró mejoría importante de este parámetro al cambiar el tratamiento con loratadina, cetirizina o fexofenadina por desloratadina sola o en combinación con montelukast.

Efectos sobre la congestión nasal El alivio de la congestión nasal es un objetivo importante, dado que ocasiona alteración importante de la calidad del sueño y, en consecuencia, de las actividades cotidianas. Los antiH1 más nuevos por lo general son eficaces en este sentido; también pueden utilizarse en combinación con descongestivos orales. Desloratadina posee varias propiedades antiinflamatorias que influyen en la fisiopatología de la congestión nasal y numerosos estudios clínicos indicaron que disminuye considerablemente este síntoma .

Seguridad y tolerancia de desloratadina

El perfil de seguridad de desloratadina es semejante al de placebo, tal como lo revelaron investigaciones en pacientes con RA y con UCI. La mayor parte de los efectos adversos es de intensidad leve a moderada e incluyen, entre otros, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y manifestaciones gastrointestinales. Por lo general, la terapia no debe interrumpirse por manifestaciones secundarias. Luego de una amplia revisión, la *Food and Drug Administration* concluyó que la droga es segura en la población pediátrica.

Seguridad neurológica y cardiovascular. Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* confirmaron que desloratadina, aun cuando se la emplea en dosis más altas que las recomendadas, no causa efectos en el sistema nervioso central. En estudios que aplicaron el *Maintenance of Wakefulness Test* y el *Multiple Sleep Latency Test*, desloratadina no fue diferente al placebo. Por el contrario, difenhidramina y prometazina ocasionaron cambios importantes en ambos parámetros. El alcohol puede comprometer el rendimiento, en especial cuando se ingiere simultáneamente con antiH1 sedantes. No obstante, desloratadina no incrementa los efectos del alcohol. La droga no se asocia con mayor toxicidad cardiovascular. Las concentraciones de hasta 10 µmol/l no afectan los canales cardíacos de potasio. Los autores señalan que el bloqueo de esta estructura en el hombre se acompaña de prolongación del intervalo QT corregido, *torsades de pointes* y muerte súbita cardíaca. Además, se comprobó que desloratadina no modifica la presión arterial, la frecuencia cardíaca o los parámetros electrocardiográficos. No se han observado efectos cardiovasculares adversos, inclusive con concentraciones elevadas del fármaco.

Interacción medicamentosa y con alimentos: mejor perfil

Desloratadina es metabolizada por el sistema CYP. La administración simultánea de cimetidina (un inhibidor de CYP3A4, 2D6, 1A2 y 2C19) no ocasiona cambios clínicamente relevantes en la concentración máxima y ABC₂₄ de desloratadina y 3-OH desloratadina (su principal metabolito). Asimismo, el tratamiento con 7.5 mg de desloratadina con ketoconazol o eritromicina no se acompaña de modificaciones electrocardiográficas o en los parámetros farmacocinéticos. Desloratadina y su metabolito no inhiben otros agentes metabolizados por isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4. A su vez, las investigaciones *in vitro* mostraron que la droga no bloquea a la glicoproteína P. El fármaco puede ingerirse con alimentos o sin ellos.

Estudios de vigilancia poscomercialización

Involucraron más de 47 000 pacientes tratados en Alemania y confirmaron una reducción significativa en los síntomas nasales, oculares y dermatológicos; luego del tratamiento, sólo el 6% de los individuos tratados con desloratadina presentó congestión nasal moderada o grave. El índice de eventos adversos fue muy bajo, del 0.44%. Las manifestaciones secundarias más comunes incluyeron fatiga, cefalea, náuseas, sequedad de boca y diarrea; sin embargo, la mayoría fue de intensidad leve o moderada.

Conclusión

Los antiH1 constituyen la terapia de primera línea en pacientes con RA o UCI. En ambas enfermedades, numerosos trabajos clínicos confirmaron la utilidad y seguridad de desloratadina.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué enfermedades está comprobada la eficacia de desloratadina?

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

[Respuesta Correcta](#)

● INFLUENCIA DE LA CLASE SOCIAL SOBRE EL RIESGO DE PADECER ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Estocolmo, Suecia

El papel que ejerce la clase social sobre el riesgo de asma y rinitis alérgica se modificó en los últimos tiempos. Sin embargo, el mayor incremento en la prevalencia de ambas enfermedades parece asociarse con el nivel socioeconómico bajo.

European Respiratory Journal 26(6): 1064-1068, Dic 2005

Autores:

Hjern A

Institución/es participante/s en la investigación:

Unit of Paediatrics, Department of Women's and Children's Health, Uppsala University

Título original:

Social Class in Asthma and Allergic Rhinitis: A National Cohort Study over Three Decades

Título en castellano:

Clase Social en Asma y Rinitis Alérgica: Estudio Nacional de Cohorte a lo Largo de Tres Décadas

Introducción

El incremento de la prevalencia de rinitis alérgica que se observó en el Reino Unido durante el siglo XIX se asoció con la industrialización. La conexión entre las ventajas económicas y la mayor frecuencia de fiebre del heno persistió en el siglo XX; en especial, el estado socioeconómico (ESE) durante los primeros años de vida parece ser un factor de trascendencia fundamental. De hecho, se observó que el bajo ESE en la primera infancia protegía contra la aparición de sensibilización atópica a los 33 años, mientras que la clase económica y el nivel educativo altos fueron factores de riesgo de atopía en Alemania del Este. No obstante, las enfermedades atópicas son más frecuentes en el oeste de esa región.

En cambio, el ESE bajo se asoció con asma más grave; sin embargo, la relación entre la clase social y la frecuencia de asma se conoce con menos precisión, tal vez como consecuencia de variaciones geográficas o temporales y debido a que en muchas investigaciones no se distingue entre asma atópica y asma no atópica; empero, se sabe que ambas son enfermedades diferentes y, en parte, con distinta etiología. El incremento en la frecuencia de asma infantil se observó en pacientes atópicos y no atópicos.

En los últimos 40 a 50 años se produjeron modificaciones importantes en las condiciones de vida en Suecia; en un trabajo anterior, los autores demostraron que el aumento del asma en hombres jóvenes de ese país era más notorio en cohortes nacidas después de 1960. En el presente estudio, los investigadores analizaron la prevalencia de rinitis alérgica y de asma (con o sin rinitis) en conscriptos de Suecia según el año de nacimiento y la clase social. El objetivo principal consistió en determinar si la influencia de la clase social sobre la aparición de tales enfermedades se modificó a lo largo de las últimas 3 décadas.

Materiales y métodos

Desde hace mucho tiempo, en Suecia existen registros nacionales con datos de muy buena calidad en términos de indicadores de salud y de nivel socioeconómico. La clave fundamental de este sistema la representa el número único de identificación persona I para cada ciudadano del país. En esta oportunidad, se utiliza el *Swedish Military Service Conscriptio Register* (MSCR de 1968 a 1996), el *Register of the Total Population* (RTP de 1967 a 1996) y el *Population and Housing Censuses* (de 1970, 1975, 1980, 1985 y 1990). El sistema de estadísticas de Suecia mantiene el *Multi-Generation Register* con el número único de identificación de madres y padres de casi todos los individuos nacidos después de 1932, vivos y residentes en Suecia en 1961.

La población de estudio la integraron varones suecos nacidos entre 1952 y 1977, identificados a los 17 años mediante el número único de identificación y el RTP. La muestra de estudio la conformó el 90.9% de los hombres jóvenes nacidos entre 1952 y 1959 y entre 1961 y 1977 identificados de esta forma, registrados en el MSCR y que participaron en el servicio militar de los 17 a los 20 años. De la cohorte nacida en 1960, sólo el 14.6% participó en el servicio militar por cambios administrativos del sistema sueco.

El examen médico que se realiza a los conscriptos, efectuado por ley, incluye un cuestionario de salud, una entrevista personal y una evaluación física y psicológica que consiste también en una prueba de ejercicio. El cuestionario contiene preguntas específicas acerca de prurito o secreción ocular, síntomas compatibles con rinitis alérgica, sibilancias, asma y eccema. El diagnóstico se basa en el Sistema Internacional de Clasificación de Enfermedades. La categoría de asma se dividió en 2 grupos: asma sin rinitis (asma no alérgica) y asma con rinitis (asma alérgica). El ESE se definió según la ocupación, el nivel educativo, la actividad productiva y la posición laboral de la persona a cargo de la familia. En el período de estudio se emplearon 2 clasificaciones diferentes: una desde 1970 hasta 1975 y la otra en 1980, 1985 y 1990.

Resultados

El estudio abarcó 1 247 038 soldados: 32.5% se clasificaron como pertenecientes a ESE bajo, 40.2% a ESE alto, mientras que el 27.4% no pudo ser correctamente definido. La prevalencia de asma y de rinitis alérgica aumentó en forma continua con el año de nacimiento durante el período completo de estudio. En conscriptos nacidos entre 1952 y 1956, los índices de prevalencia de asma sin rinitis, asma con rinitis y rinitis alérgica fueron de 1.7%, 0.3% y 4.9%, respectivamente. Las cifras, en conscriptos nacidos en 1972-1977, fueron 3.1%, 2.4% y 16.4% en igual orden. Así, el 15% de todos los pacientes con asma presentó rinitis alérgica en la cohorte de nacimiento anterior, en comparación con el 44% de la cohorte más reciente.

En el modelo de variables múltiples, el ESE bajo se asoció con mayor riesgo de asma sin rinitis alérgica (*odds ratio* [OR] de 1.14) pero con menor probabilidad de asma con rinitis alérgica (OR de 0.96) y de rinitis alérgica (OR de 0.84). Sin embargo, el incremento más marcado en asma y rinitis alérgica se observó en conscriptos con ESE bajo; el OR de asma y de rinitis alérgica se modificó a lo largo del tiempo. En el modelo de variables múltiples se confirmó la interacción positiva entre el ESE bajo y el año de nacimiento para las 3 condiciones ($p < 0.001$), con un efecto similar para las 3 décadas.

Discusión

La conexión entre los sistemas de registro existentes en Suecia permite la realización de amplios estudios epidemiológicos. En el presente estudio, los autores comprobaron una duplicación en la frecuencia de asma sin rinitis alérgica y un incremento de 3 a 4 veces en la prevalencia de rinitis alérgica y de asma con rinitis alérgica a lo largo de un período de menos de 3 décadas, en conscriptos pertenecientes a ESE bajo y alto, aunque el aumento fue más notorio en los primeros. Las condiciones socioeconómicas desfavorables se han asociado con mayor riesgo de asma sin rinitis alérgica en todas las cohortes de nacimiento pero sólo contribuyó con mayor riesgo de asma con rinitis alérgica en los nacidos más recientemente. En conscriptos nacidos en 1950 se comprobó una fuerte relación inversa entre el ESE bajo y la incidencia de rinitis alérgica; la asociación disminuyó con el tiempo y fue muy débil en los que nacieron después de 1970.

La asociación decreciente entre rinitis alérgica y clase social en cohortes recientemente nacidas en Suecia sugiere que los cambios en el estilo de vida que contribuyen con la aparición de enfermedades alérgicas fueron introducidos por todas las clases sociales. No obstante, los hallazgos coinciden con los que se registraron en cohortes nacidas en Gran Bretaña entre 1958 y 1970, que mostraron una asociación más pronunciada entre la fiebre del heno y la clase social en las cohortes nacidas en años previos. La relación existente entre asma y clase social ha sido tema de discusión. Un trabajo americano encontró una asociación positiva entre el nivel educativo más

alto y la presencia de asma con fiebre del heno, y una interacción negativa entre el nivel educativo y asma sin fiebre del heno. Por su parte, una investigación realizada en Gran Bretaña demostró que la clase social ejerce influencia diversa sobre el asma con y sin atopía. Por el contrario, en el *European Community Respiratory Health Survey*, que evaluó adultos jóvenes de 15 países, la pobreza a nivel individual y grupal se relacionó con mayor riesgo de asma, independientemente de la sensibilización alérgica. Los hallazgos del presente trabajo sugieren que la influencia del ESE sobre el riesgo de asma se modificó a lo largo del tiempo; es posible, concluyen los autores, que estas modificaciones expliquen los resultados contradictorios de diversos estudios.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el estado socioeconómico que influye más desfavorablemente sobre la frecuencia de enfermedades alérgicas?

- A. Estado socioeconómico bajo.***
- B. Estado socioeconómico alto.***
- C. Depende de la entidad en cuestión.***
- D. Los resultados a la fecha han sido muy contradictorios.***

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología , integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada