

Resúmenes SIIC

● LA RINITIS ALÉRGICA ES UNA ENFERMEDAD MUY FRECUENTE EN ATLETAS

Porto, Portugal

La rinitis alérgica es muy frecuente en la población general y también entre los atletas. En estos últimos puede causar morbilidad significativa y disminución del rendimiento deportivo. El diagnóstico temprano es importante para indicar el tratamiento adecuado, que además debe contemplar los aspectos regulatorios vigentes.

Allergy & Clinical Immunology International 18(3):98-105, May 2006

Autores:

Delgado L, Moreira A, Capão-Filipe M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Porto

Título original:

Rhinitis and its Impact on Sports

Título en castellano:

Rinitis y sus Consecuencias sobre el Deporte

Introducción

La actividad física constituye una parte importante en la vida de las personas, dado que ejerce un efecto favorable sobre la salud y la calidad de vida. El diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades alérgicas en atletas generan consideraciones particulares.

La rinitis es la inflamación de la mucosa nasal; clínicamente se manifiesta por prurito, estornudos, secreción, congestión y, a veces, anosmia; además, muchos pacientes presentan síntomas oculares y auriculares. Si bien se considera que la rinitis es una enfermedad benigna suele asociarse con otras patologías respiratorias, fundamentalmente asma bronquial. La rinitis afecta sustancialmente la calidad de vida y el funcionamiento físico (un aspecto de mayor importancia en atletas) y genera consecuencias económicas considerables. La rinitis se clasifica en alérgica (cuando está mediada por inmunoglobulina [Ig] E) y no alérgica; además, según la presentación clínica puede ser intermitente o persistente con manifestaciones leves, moderadas o graves. En la actualidad se estima que el 10% a 26% de la población general presenta esta enfermedad.

Rinitis en atletas

En los últimos años se produjo un aumento de la prevalencia de la rinitis alérgica (RA) en la comunidad en general y también entre sujetos que practican deportes, quizá como consecuencia de la mayor exposición a alérgenos y polución del exterior. Por ejemplo, se constató que los atletas que corren carreras de larga distancia presentan el mayor riesgo de alergia a pólenes (*odds ratio* [OR] de 3.15).

Un estudio en más de 2 000 deportistas encontró una prevalencia del 16.8% de fiebre del heno y

las dos terceras partes requerían medicación. Los atletas con RA también presentaron con mayor frecuencia síntomas de compromiso de las vías respiratorias bajas. Otra investigación en 214 atletas olímpicos mostró una prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica del 41% que ocasionaba un descenso significativo del rendimiento deportivo. En cambio, el tratamiento con esteroides se asoció con mejoría sintomática sustancial y de la calidad de vida.

Fisiología y fisiopatología nasal durante el ejercicio

La nariz cumple 2 funciones esenciales: olfatoria y respiratoria. Es responsable de la filtración, humidificación y calentamiento del aire inhalado, funciones que dependen fundamentalmente de los vasos sanguíneos y de las glándulas, reguladas por reflejos del sistema nervioso autónomo. La funcionalidad está muy comprometida en pacientes con inflamación nasal crónica.

Los reflejos autonómicos habitualmente mejoran la eficiencia de la nariz durante el ejercicio: la actividad física isotónica disminuye la resistencia nasal casi en un 50% en comparación con la respiración normal, como consecuencia de un incremento del tono simpático que origina vasoconstricción a través de la estimulación de receptores alfa adrenérgicos. El ejercicio isométrico induce pocos cambios en sujetos normales pero, en pacientes con rinitis, ocasiona un incremento considerable de la resistencia nasal. En estos pacientes también está reducida la disminución de la resistencia que en general se observa al incorporarse. El contacto con el aire frío induce hipersecreción glandular (bajo el control parasimpático) y esta respuesta es mayor en pacientes con rinitis.

Durante el entrenamiento, los atletas están expuestos a cantidades considerables de alérgenos, contaminantes y aire frío, estímulos que pueden ocasionar cambios sustanciales en su enfermedad alérgica y en la fisiología respiratoria. Si bien algunos deportistas refieren mejoría de los síntomas durante el ejercicio, la rinitis puede empeorar en algunas circunstancias.

Exposición a pólenes y polución ambiental durante el ejercicio

La mayor exposición a alérgenos y contaminantes durante el entrenamiento se asocia con mayor riesgo de síntomas respiratorios; además, los grandes torneos deportivos por lo general se planifican para fines de primavera o principios de verano y en las cercanías de áreas urbanas, en las que hay mayor concentración de pólenes, hongos y polución atmosféricas. En un trabajo efectuado en Sydney en 2000 se constató un 41% de rinoconjuntivitis alérgica. Entre pacientes con alergia a pólenes (29%) se comprobó un aumento significativo en la escala sintomática y un deterioro sustancial de la calidad de vida. El tratamiento durante 8 semanas con corticoides intranasales se acompañó de una mejoría sustancial de los síntomas, la calidad de vida y el rendimiento deportivo.

Por otro lado, varios estudios han mostrado que las partículas diesel y el ozono influyen adversamente sobre los síntomas de la rinitis. La exposición ambiental a niveles altos de ozono en áreas urbanas se asocia con síntomas nasales y lesiones epiteliales. También se ha observado que el ozono aumenta la respuesta tardía al desafío alérgico. Asimismo, genera hiperreactividad bronquial y se asocia con mayor prevalencia de asma.

La materia particulada (inclusive las partículas diesel) que surge por la combustión incompleta de aceites y lubricantes también contribuye a la aparición de rinitis y polinosis en sujetos que viven en áreas con tráfico intenso. Además, las partículas diesel pueden actuar como adyuvantes, dado que inducen la producción de IgE y aumentan la inflamación nasal alérgica a través de la estimulación de quemoquinas y citoquinas. El desafío con partículas diesel y alérgenos se asocia con concentraciones de histamina 3 veces más altas en lavado nasal y con necesidad de mucha menos cantidad de antígeno para inducir síntomas nasales, un fenómeno particularmente relevante en atletas con rinitis.

Otros factores ambientales que posiblemente participan en deportistas con rinitis

La exposición al aire frío (durante los deportes invernales) ocasiona rinorrea y síntomas nasales en todas las personas por reflejos neurogénicos. Sin embargo, en pacientes con rinitis, en especial en aquellos con rinitis no alérgica, no infecciosa (idiopática o vasomotora), este fenómeno es particularmente marcado: el aire frío y seco induce la liberación de mediadores desde las células cebadas (histamina y triptasa) y las epiteliales (leucotrienos), tal vez en respuesta a un aumento de la osmolaridad de las secreciones mucosas. Esta reacción también podría estar involucrada en la rinitis inducida por el ejercicio. La hiperreactividad nasal al frío o a la estimulación mecánica en

pacientes con rinitis idiopática sería consecuencia de un desequilibrio entre la actividad parasimpática (aumentada) y simpática (disminuida).

En nadadores, la exposición prolongada a químicos volátiles derivados del cloro puede asociarse con inflamación de la mucosa, aumento de la sensibilización a alérgenos y mayor reactividad bronquial, alteraciones frecuentes en deportistas de alta competencia. También puede ser causa de asma ocupacional. Los pacientes con RA presentan mayor congestión después de la estimulación nasal con cloro.

Después de las competencias se refirió una mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior. Aunque hasta la fecha no se estableció una relación causal se sabe que el ejercicio intenso se acompaña de disminución del número y de la función de las células *natural killer*, de la concentración de IgA nasal y de la depuración ciliar, mecanismos involucrados en la inmunidad de mucosas.

RA como factor de riesgo de asma en atletas

El asma y la RA suelen aparecer en forma simultánea: en el 80% a 90% de los pacientes con asma se observan síntomas de rinitis, mientras que se han referido manifestaciones asmáticas en el 19% a 38% de los sujetos con rinitis. La asociación entre ambos trastornos se mantiene (OR de 3.41) aun después del ajuste según otros parámetros de atopia (nivel de IgE, asma en los padres y sensibilización alérgica). Estos hallazgos sugieren que la rinitis representa un factor independiente de riesgo de asma.

Los estudios epidemiológicos revelaron que hasta un 40% de los pacientes con rinitis presenta asma, dado que la patología nasal suele preceder a la enfermedad bronquial. Además, muchos individuos que sólo presentan rinitis también tienen hiperreactividad bronquial. Los pacientes con RA muestran mayor actividad de eosinófilos en las vías respiratorias altas y bajas y, en este grupo, la provocación nasal con alérgenos puede aumentar la respuesta bronquial, un hallazgo que sugiere que los trastornos respiratorios comparten mecanismos inflamatorios, una idea avalada por el hecho de que el tratamiento de la rinitis mejora el control del asma. Además, los esteroides intranasales evitan el aumento estacional de la hiperreactividad bronquial inespecífica y las manifestaciones asmáticas asociadas con la exposición a pólenes. En pacientes con rinitis perenne, los esteroides intranasales también disminuyen los síntomas, el espasmo bronquial inducido por el ejercicio y la respuesta bronquial a la metacolina.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con RA presenta asma por ejercicio (AE), una situación que con frecuencia pasa desapercibida en niños o atletas. Un estudio demostró una relación significativa entre el AE y el incremento de la IgE específica a alérgenos estacionales, incluso después de excluir del análisis a los pacientes con hallazgos clínicos de atopia.

Tratamiento de la rinitis en atletas

Es importante el diagnóstico precoz para adoptar las medidas preventivas específicas, cuando esto es posible. El tratamiento adecuado reduce los síntomas y minimiza los efectos adversos de la enfermedad sobre el rendimiento deportivo. En este sentido debe prestarse particular atención a no transgredir las regulaciones de la *World Anti-Doping Agency* (WADA). Además, en todos los atletas con rinitis debe descartarse asma y AE a través de espirometría y, en ocasiones, prueba de provocación bronquial con metacolina o ejercicio. En los atletas de alta competencia, los resultados deben ser registrados antes de que se indiquen medidas terapéuticas, tal como sucede en el ámbito ocupacional. En ocasiones es posible implementar medidas ambientales específicas, por ejemplo, mejorar los sistemas de ventilación en natatorios para reducir la polución química interna. Aunque la exposición a pólenes habitualmente no se puede modificar, es adecuado utilizar máscaras especiales para minimizar la exposición en el momento de la máxima concentración de alérgenos en el aire.

Los antihistamínicos de primera generación representan los fármacos de elección en pacientes con rinitis leve a moderada; no obstante, no se indican en atletas porque se asocian con efecto sedante y anticolinérgico que puede comprometer el rendimiento deportivo. En cambio, los fármacos más nuevos, de segunda generación son útiles y seguros pero, por lo general, no alivian la congestión nasal. Los descongestivos –agentes alfa adrenérgicos (pseudoefedrina y fenilefrina)– son útiles pero habitualmente inducen efectos cardiológicos adversos. La efedrina y metilefedrina están prohibidos por la WADA y los descongestivos tópicos están permitidos pero su uso prolongado no está indicado.

Algunos de los antihistamínicos más nuevos –levocetirizina, elastina, desloratadina y fexofenadina– alivian la congestión nasal. La azelastina se comercializa en aerosol nasal y se ha observado su eficacia en el alivio de las manifestaciones clínicas en pacientes con rinitis no alérgica, no infecciosa. Por su parte, tanto la azelastina como la levocabastina ejercen efectos rápidos y no son sedantes. Además, pueden utilizarse a demanda tanto en el alivio de los síntomas nasales como oculares (gotas oftálmicas). El cromoglicato tópico es útil y tiene una excelente seguridad pero debe colocarse varias veces por día.

Los esteroides nasales son los fármacos más eficaces para aliviar el bloqueo nasal y se consideran la terapia de primera línea en pacientes con rinitis moderada a grave. En sujetos con asma, este tratamiento se acompaña de mejor control de la enfermedad y, en atletas, mejoran la calidad de vida y el rendimiento en el deporte. Los leucotrienos son importantes mediadores inflamatorios producidos por diferentes células nasales en respuesta al frío y al ejercicio, y serían más importantes que la histamina en el edema de la mucosa. El antagonista de los receptores de leucotrienos, montelukast, mejora los síntomas de la RA. Además, parecen útiles contra el espasmo bronquial inducido por el ejercicio. Sin embargo, la información en atletas todavía es escasa.

Los anticolinérgicos tópicos (bromuro de ipratropio) son eficaces en la hiperreactividad nasal asociada con el frío en pacientes con rinitis idiopática que suele responder menos a los esteroides tópicos. Por último, la inmunoterapia es muy útil para controlar los síntomas de la RA y los atletas deberían realizar ejercicio intenso luego de las aplicaciones.

Conclusión

La rinitis es una enfermedad muy frecuente; en atletas es causa importante de reducción del rendimiento deportivo y eleva considerablemente el riesgo de AE. El diagnóstico temprano es esencial para indicar el tratamiento adecuado y reducir la morbilidad.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué fármacos pueden utilizarse para el tratamiento de la rinitis alérgica en deportistas de competencia?

- A. Antihistamínicos de segunda generación por vía oral.**
- B. Antihistamínicos intranasales.**
- C. Cromoglicato de sodio.**
- D. Todas son correctas.**

Respuesta Correcta

● **COMPARAN 2 COMBINACIONES DE CORTICOIDES INHALATORIOS Y BETA AGONISTAS DE ACCION PROLONGADA EN ASMA PERSISTENTE**

Århus, Dinamarca

La administración de salmeterol más fluticasona o formoterol más budesonida 2 veces por día, durante 6 meses, se asocia con mejoría significativa de los síntomas asmáticos y la función respiratoria y con reducción del índice de exacerbaciones. Sin embargo, la combinación de salmeterol más propionato de fluticasona es superior en términos de disminución de la frecuencia de exacerbaciones asmáticas moderadas o graves.

Respiratory Medicine 100(7):1152-1162, Jul 2006

Autores:

Dahl R, Chuchalin A, Gor D

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Respiratory Diseases, University Hospital Århus

Título original:

EXCEL: A Randomised Trial Comparing Salmeterol/Fluticasone Propionate and Formoterol/Budesonide Combinations in Adults with Persistent Asthma

Título en castellano:

Estudio EXCEL: un Trabajo Aleatorizado que Compara la Combinación de Salmeterol más Propionato de Fluticasona y de Formoterol más Budesonida en Adultos con Asma Persistente

Introducción

El agregado de beta 2 agonistas de acción prolongada (BAAP) a los corticoides inhalatorios (CI) es más eficaz que el incremento de la dosis de estos últimos en términos de control del asma en pacientes sintomáticos. De hecho, las recomendaciones vigentes establecen el uso de esta combinación en el tratamiento de la enfermedad asmática persistente.

Actualmente se dispone de 2 preparados que combinan BAAP y CI: salmeterol (50 µg) más propionato de fluticasona (en 3 dosis: 100, 250 o 500 µg [SF]) o formoterol (6 µg) más budesonida (100 o 200 µg [FB]). Los estudios demostraron que, en comparación con la fluticasona utilizada en forma aislada, la combinación de SF es más eficaz; por su parte, el estudio FACET reveló que en comparación con la monoterapia con budesonida, la combinación de FB es más útil. Sin embargo, sólo unos pocos estudios compararon la eficacia clínica de estas 2 combinaciones farmacológicas, objetivo del presente estudio.

Métodos

La investigación aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo se realizó en 178 centros en 18 países. Después de 2 semanas de lavado, los participantes fueron asignados a SF (50/250 µg, una inhalación 2 veces por día, vía *Diskus*) o a FB (6/200 µg, 2 inhalaciones 2 veces por día, vía *Turbuhaler*) durante 24 semanas.

La población de estudio estuvo integrada por hombres y mujeres de 18 años o más con antecedente de asma de por lo menos 6 meses de evolución, tratados con 1 000 a 2 000 µg de dipropionato de beclometasona o sus equivalentes. Los pacientes que utilizaban terapia combinada la interrumpieron 4 semanas antes del estudio y continuaron el tratamiento sólo con CI. En la visita de rastreo, los sujetos debían presentar un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) del 12% o más, 15 minutos después de la inhalación de 200 a 400 µg de salbutamol. También debían tener un puntaje sintomático de por lo menos 2 en al menos 4 de los 7 días de evaluación previos a la inclusión en el estudio. Se excluyeron individuos con infección o exacerbación asmática aguda (que requiriera tratamiento de emergencia o internación), sujetos tratados con corticoides orales en las 4 semanas previas o con esteroides de depósito en las 12 semanas anteriores al estudio, entre otros criterios.

Cada participante fue asignado a un tratamiento activo y recibió el otro dispositivo con placebo. Las dosis de cada preparado fueron las establecidas en las recomendaciones actuales para la terapia del asma persistente. El criterio principal de análisis fue el número de exacerbaciones durante el tiempo que duró la investigación. Otros parámetros evaluados abarcaron las modificaciones en el pico de flujo (PF) matutino y vespertino, la necesidad de fármacos de rescate, la escala sintomática diurna y nocturna y el control del asma.

Resultados

Fueron incluidos 1 397 pacientes: 697 recibieron SF y 700 fueron tratados con FB. La población por intención de tratar estuvo integrada por 1 391 sujetos: 694 y 697, respectivamente. Después de la aleatorización, el 10% fue retirado del estudio. Las características iniciales fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

El índice promedio de exacerbaciones en las 24 semanas de estudio fue similar en los 2 grupos: 2.69 en pacientes tratados con SF y 2.79 en los que recibieron FB. La mayoría de las exacerbaciones fueron leves; su análisis en el transcurso del tiempo reveló, en todos los participantes, un 30% de reducción entre las semanas 9 a 16 y un descenso del 36% entre las semanas 17 a 24, en comparación con las semanas 1 a 8. A partir de la semana 8 de terapia, el número acumulado de exacerbaciones fue ligeramente mayor entre los pacientes tratados con FB respecto de los que recibieron SF; aunque esta diferencia se incrementó con el paso del tiempo, no fue estadísticamente significativa en ningún momento.

Si bien no se registraron diferencias sustanciales entre los tratamientos en términos de la gravedad de las exacerbaciones, se produjo un desequilibrio numérico en la cantidad de moderadas o graves, predefinidas según el valor del PF y el tipo de tratamiento requerido ($n = 67$ en pacientes del grupo SF y 80 en los del grupo FB). El análisis con ajuste según tiempo reveló una reducción del 30% en el grupo SF en comparación con un aumento del 1% en pacientes tratados con FB ($p = 0.059$) en la incidencia de exacerbaciones moderadas o graves entre los grupos de terapia. La diferencia comenzó a hacerse notoria aproximadamente a los 3 meses y se hizo más marcada con el tiempo; fue estadísticamente significativa entre las semanas 17 a 24: el grupo asignado a SF tuvo una reducción del 57% del índice de exacerbaciones moderadas o graves en comparación con el grupo que recibió FB (0.105 en comparación con 0.244 en pacientes tratados con FB, $p = 0.006$).

En los 2 grupos se registró un aumento gradual del PF matutino y vespertino, en su porcentaje y en el VEF_1 a lo largo del tratamiento. Los 2 fármacos también se asociaron con reducción de los días y las noches con síntomas. El porcentaje de pacientes que logró una semana con "buen control del asma" en cualquier punto del estudio fue el mismo en ambos grupos (70% en ambos); sin embargo, en el transcurso de la semana 1 a la 24, la cantidad promedio de semanas con "buen control del asma" fue ligeramente mayor en pacientes tratados con SF en comparación con los que recibieron FB. No obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los 2 tratamientos fueron seguros y bien tolerados. La incidencia y el tipo de efectos adversos fueron semejantes en ambos grupos. El 55% de los sujetos asignados a SF y el 54% de los que recibieron FB presentaron al menos un efecto adverso durante el estudio. Empero, la frecuencia de efectos relacionados con la medicación fue inferior al 10% en los 2 grupos. Las manifestaciones secundarias más frecuentes incluyeron ronquera y disfonía, candidiasis orofaríngea y cefalea. No se produjo ningún fallecimiento y se consideró que un único efecto adverso grave (numéricamente escasos) estuvo relacionado con la medicación. La frecuencia de candidiasis oral fue baja en los 2 grupos.

Discusión

El objetivo principal del estudio EXCEL consistió en comparar la eficacia de la combinación de SF y de FB en la prevención de exacerbaciones asmáticas en pacientes adultos con asma persistente, uno de los primeros estudios de esta naturaleza, según los autores. En términos generales demuestra que las 2 combinaciones de fármacos son eficaces para reducir la frecuencia de exacerbaciones asmáticas (criterio principal de evaluación). Además, ambas terapias fueron seguras y bien toleradas; sin embargo, al efectuar el análisis separado según la gravedad de las exacerbaciones (leves, moderadas o graves) se constató que SF es más eficaz que FB en los 2 últimos casos. El efecto aumentó con el tiempo y se hizo más notorio en las últimas 8 semanas de tratamiento, momento en el que se constató una diferencia del 57% en el índice de exacerbaciones

a favor de SF

($p = 0.006$). La función pulmonar, los síntomas y la demanda de medicación mejoraron sustancialmente con ambos tratamientos.

En conclusión, los hallazgos de esta investigación demuestran que el uso regular de SF durante 6 meses mejora notablemente el control del asma en pacientes adultos con asma persistente.

Aunque la frecuencia de exacerbaciones desciende con el tiempo con ambas drogas, la combinación de SF es superior a FB en la disminución de la incidencia de exacerbaciones moderadas o graves, afirman los especialistas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes combinaciones de fármacos parece más útil para prevenir exacerbaciones graves en pacientes con asma persistente?

A. Salmeterol más fluticasona.

B. Formoterol más budesonida.

C. Ambas son igualmente eficaces en este sentido.

D. Depende del pico de flujo antes del tratamiento.

Respuesta Correcta

● EL OMALIZUMAB ES UN FARMACO EFICAZ Y SEGURO PARA TRATAMIENTO DEL ASMA

Baltimore, EE.UU.

El anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab, se une a la IgE en un sitio cercano al de unión del anticuerpo con el receptor de alta y de baja afinidad. El resultado final del tratamiento es la menor expresión del receptor en células cebadas y basófilos, por lo que las mismas dejan de ser funcionalmente aptas para desencadenar una reacción alérgica.

Allergy and Asthma Proceedings 27(Supl. 1): 15-23, Mar 2006

Autores:

Soresi S, Togias A

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine

Título original:

Mechanisms of Action of Anti-Immunoglobulin E Therapy

Título en castellano:

Mecanismos de Acción de la Terapia con Antiinmunoglobulina E

Poco tiempo después de que se descubrió la participación de la inmunoglobulina (Ig) E en la sensibilización alérgica se comprendió la importancia de la interacción entre este anticuerpo y el receptor de alta afinidad en términos terapéuticos. Si bien originalmente se consideró que una estrategia útil de tratamiento sería aquella que induzca un descenso del nivel de IgE en suero, el entusiasmo duró poco tiempo, dado que una droga con estas propiedades también podría "inducir el entrecruzamiento" de las moléculas del receptor de IgE en células cebadas y basófilos y, así,

desencadenar una reacción alérgica. Sin embargo, la identificación posterior del sitio de unión de la IgE al receptor de alta y de baja afinidad permitió crear un anticuerpo monoclonal específico para este sitio y, por lo tanto, asociado con mucho menos riesgo de inducción de alergia.

Propiedades de la anti-IgE

Omalizumab es un anticuerpo anti-IgE aprobado para uso clínico en los EE.UU. y Europa, de tipo IgG1 humanizado que se une a una región del dominio C3 de la IgE humana, muy cercano al sitio de unión del anticuerpo a los receptores de alta y baja afinidad (FceRI y FceRII, respectivamente). De esta forma, omalizumab puede unirse a la IgE que está libre en suero o en el intersticio pero no a las moléculas de IgE unidas a la superficie de la célula debido a que, en este caso, el sitio de unión a omalizumab está ocupado por el receptor. Por lo tanto, el anticuerpo monoclonal no induce entrecruzamiento del FceRI ni activación de basófilos o de células cebadas. Otra ventaja reside en que sólo el 5.4% de los aminoácidos deriva del anticuerpo monoclonal murino.

Destino de la IgE en pacientes que reciben anti-IgE

La concentración de IgE libre en suero desciende considerablemente después de la primera inyección subcutánea de omalizumab; posteriormente, los niveles permanecen casi constantes. La dosis aprobada del fármaco es de 0.016 mg/kg por UI/ml de IgE, que se asocia con una reducción de la concentración basal de IgE cercana al 95%. La unión del omalizumab a la IgE se asocia con la formación de complejos; éstos, sin embargo, no activan el complemento y son depurados de la circulación a través del sistema retículo endotelial.

La disminución de la IgE libre en plasma no se asocia con beneficios terapéuticos; el objetivo del tratamiento consiste en reducir la cantidad de anticuerpo fijado a las células cebadas y los basófilos. Si bien omalizumab tiene elevada afinidad por la IgE, la afinidad no supera a la del FceRI, de manera tal que el fármaco no induce la disociación de la IgE de su receptor. Sin embargo, cuando una molécula de IgE se libera espontáneamente del receptor se une rápidamente al anticuerpo y es eliminada de la circulación. El índice de disociación de IgE del FceRI es muy lento pero, aun así, no representa un factor de limitación porque la vida media de los basófilos es inferior a la semana. Así, al inicio del tratamiento, las células que están repletas de IgE serán eliminadas en el transcurso de unos pocos días y, en presencia de omalizumab, las células maduras que surgen de la médula ósea estarán expuestas a una cantidad muy baja de IgE y, por ende, tendrán una expresión muy reducida del FceRI. En consecuencia, estas células no serán capaces de fijar IgE y no podrán ser activadas al ponerse en contacto con el alérgeno. Se estima que esta “desfuncionalización” del basófilo en el contexto de la terapia con anti-IgE sucede rápidamente, en el transcurso de las primeras semanas después de comenzado el tratamiento. Aun así, la cinética de este fenómeno no se evaluó en términos de prevención de síndromes anafilácticos.

A diferencia de los basófilos, las células cebadas viven en los tejidos varios meses y, por lo tanto, la remoción de la IgE de la superficie de estas células sí depende del índice de disociación del anticuerpo del FceRI. Asimismo, este hecho explica porqué el beneficio de la terapia con anti-IgE en las enfermedades en las cuales las células cebadas desempeñan un papel primordial sólo se detecta después de varias semanas de tratamiento. Dos trabajos confirmaron que la IgE es removida de la superficie de basófilos circulantes y de células cebadas de la mucosa de la vía aérea en el contexto del tratamiento con anti-IgE. Cuando estas células no llevan IgE en su superficie no se producen reacciones alérgicas. Se calculó que con sólo 100 a 200 moléculas de IgE de la misma especificidad se produce la activación de los basófilos y de las células cebadas y que con aproximadamente unas 2 000 moléculas se logra el 50% de la liberación máxima de histamina. Asimismo, se observó que la “sensibilidad celular” es otro parámetro importante – independientemente de la IgE– en la liberación de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, el tiempo hasta lograrse la respuesta máxima con la terapia anti-IgE dependerá de la cantidad de moléculas de esta proteína de una determinada especificidad fijadas a las células antes del inicio de la terapia. Es por ello que el índice de respuesta clínica varía considerablemente de un paciente a otro y en relación con el alérgeno involucrado en cada sujeto.

Anti-IgE y receptor de alta afinidad para IgE

Indirectamente, omalizumab se asocia con reducción de la expresión del FceRI de la superficie de células cebadas, basófilos y células dendríticas. Un estudio farmacocinético en 3 pacientes

demonstró que la reducción de la expresión aparece 3 días después de la primera dosis, con un efecto nadir aproximadamente al día 14 de la terapia. Los trabajos con inmunohistoquímica también revelaron disminución de la expresión del receptor en células de la piel y de la mucosa de la vía aérea y de células dendríticas circulantes. Se considera que el efecto sobre el receptor es secundario a la eliminación de la IgE del suero; hace más de 25 años ya se había observado una fuerte correlación entre la concentración sérica total de IgE y la cantidad de FcεRI de basófilos de sangre periférica. Además, cuando estas células se cultivan en ausencia de IgE, la expresión del receptor se reduce considerablemente. Este mecanismo explica el beneficio sostenido del tratamiento con anti-IgE. De hecho, en el caso de que sólo la IgE fuese removida de la superficie celular, pero con persistencia del mismo número de receptores, la IgE que se sintetiza nuevamente tendría la capacidad de unirse a receptores aun en presencia de omalizumab en el medio, esencialmente porque las afinidades son mínimamente distintas.

Consecuencias fisiopatológicas de la desfuncionalización de las células cebadas y de los basófilos mediante el tratamiento con anti-IgE

La activación de las células cebadas por el alérgeno ocasiona la liberación de mediadores inflamatorios, entre ellos, histamina, prostaglandina D₂ y leucotrienos. Asimismo, el factor de necrosis tumoral alfa, la triptasa y la quimasa se liberan en etapas precoces. Los mediadores liberados por los basófilos son algo diferentes. Todas estas sustancias actúan sobre los vasos sanguíneos, los nervios sensitivos y las células glandulares y son responsables de las manifestaciones clínicas características de las reacciones alérgicas. Los basófilos y las células cebadas sintetizan y liberan interleuquinas (IL), entre ellas, IL-4, IL-5 e IL-13 que, en combinación con los mediadores mencionados, cumplen un papel sustancial en el reclutamiento celular en los sitios en los que sucede la reacción alérgica. Además, algunas de estas IL facilitan la polarización de linfocitos hacia un patrón colaborador (Th2) que se asocia con la síntesis de IgE y con la aparición de un fenotipo inflamatorio eosinofílico. Las proteasas, triptasa y quimasa, posiblemente están involucradas en el daño tisular y en el remodelamiento de la vía aérea. De esta forma se explicaría cómo la IgE participa en prácticamente todas las manifestaciones fisiológicas y patológicas de la enfermedad respiratoria crónica alérgica.

La eliminación de la IgE de células cebadas y basófilos, en teoría, anula las reacciones alérgicas agudas y las respuestas tardías en bronquios, nariz, piel y conjuntiva. Aunque es difícil efectuar una comparación entre los diferentes trabajos al respecto, en términos generales se observó que la respuesta de fase tardía en bronquios y en piel se suprime más que la reacción temprana, que la supresión de la respuesta tardía se acompaña de reducción de la eosinofilia tisular y que la reacción precoz en nariz y bronquios, en respuesta a un alérgeno, se suprime más rápidamente que la reacción que aparece en piel, posiblemente por diferencias en la velocidad con la que se induce la pérdida de la funcionalidad de las células cebadas; un fenómeno que, a su vez, depende del índice de disociación de la IgE de su receptor de alta afinidad. Además, cabe la posibilidad de que, ante la exposición a un alérgeno, las células cebadas de la vía aérea se movilicen desde la submucosa hacia el epitelio; debido a que el epitelio tiene un recambio rápido, las células cebadas presentes en esta localización se pierden en forma más rápida y es por ello que su supervivencia en la vía aérea es menor en comparación con lo que se observa en la piel. Otra alternativa, agregan los autores, es que los basófilos sean las principales células involucradas en las manifestaciones fisiológicas de la reacción tardía.

El omalizumab suprime la inflamación crónica bronquial de pacientes con asma alérgica y su efecto sobre los eosinófilos tisulares y del esputo es marcado; en cambio, la acción sobre linfocitos parece menos importante y este hecho explicaría algunas de las limitaciones del tratamiento con este fármaco.

Otros mecanismos de acción posiblemente involucrados en el efecto anti-IgE

Los autores señalan que las células dendríticas desempeñan un papel central en el proceso de sensibilización frente a alérgenos; además, representan las primeras células presentadoras de antígenos en el tracto respiratorio. Las células dendríticas expresan FcεRI, aunque la función de estos receptores aún no se conoce con certeza; sin embargo, es probable que participen en el procesamiento antigénico. Los efectos globales indican que el tratamiento ejerce una acción inmunomoduladora.

El omalizumab también reconoce la IgE unida a los linfocitos B (IgE de membrana), un fenómeno

que en teoría induciría opsonización o remoción de estas células y, en definitiva, menor producción de IgE. De hecho, algunos estudios indicaron que el tratamiento con anticuerpos policlonales anti-IgE se asocia con menor síntesis de esta proteína y con disminución del número de linfocitos B secretores de la misma. Sin embargo, cabe destacar que las células plasmáticas no expresan IgE en la membrana. Estas células persisten largos períodos en médula ósea, de manera tal que sólo después de que estas células mueren, se manifiesta el efecto del anticuerpo sobre la producción de IgE.

Observaciones clínicas y relación con el mecanismo de acción de la anti-IgE

En la mayoría de los estudios con omalizumab, el criterio principal de análisis consistió en el índice de exacerbaciones asmáticas. El tratamiento con este fármaco permite que los pacientes disminuyan la dosis de esteroides y, además, mejora otras variables clínicas, entre ellas, los síntomas diurnos y la utilización de beta agonistas de acción corta, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la calidad de vida relacionada con el asma. En sujetos con rinitis alérgica estacional y perenne se observaron beneficios semejantes; no obstante, señalan los expertos, en la mayoría de los casos, la mejoría que se obtiene en el VEF₁ es moderada y en todos los estudios se incluyeron pacientes tratados con dosis significativas de esteroides por vía inhalatoria. Por ello, en teoría, el componente inflamatorio que puede responder a la terapia antiinflamatoria está ausente. La reversibilidad remanente de obstrucción bronquial probablemente refleje el componente de inflamación que no revierte con el tratamiento con corticoides y que es el que mejor responde al tratamiento con beta agonistas de acción prolongada. En este contexto, es muy llamativo que sólo una pequeña parte del componente inflamatorio resistente a la terapia con corticoides pueda revertir con el tratamiento con anti-IgE. En primer lugar, este fenómeno indicaría que los esteroides y los anticuerpos contra IgE podrían tener efectos beneficiosos superpuestos sobre la función pulmonar y, por otro lado, que este segundo componente podría reflejar cambios estructurales o funcionales de la vía aérea que se asocian con mayor tono del músculo liso, en cierta medida, independientes de la inflamación respiratoria. Otro hecho destacable es que el omalizumab tiene poca influencia sobre la hiperreactividad de la vía aérea a pesar de su acción favorable sobre la eosinofilia.

Conclusiones

La creación de un anticuerpo anti-IgE confirmó el papel esencial de la IgE en las enfermedades alérgicas que comprometen el tracto digestivo y respiratorio. Además, permitió comprender mucho mejor los mecanismos etiopatogénicos que participan en estas patologías. En términos terapéuticos, la anti-IgE representa una nueva herramienta para el tratamiento de pacientes con alergia, en especial, asma bronquial.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los mecanismos de acción del omalizumab?

- A. Disminuye la expresión de receptores de inmunoglobulina E en células cebadas y basófilos.**
- B. Reduce la eosinofilia pulmonar.**
- C. Suprime la reacción tardía en respuesta a un alérgeno.**
- D. Todos ellos.**

[Respuesta Correcta](#)

LA BUDENOSIDA Y EL FORMOTEROL EN UN UNICO INHALADOR MEJORA EL CONTROL DEL ASMA

Leiden, Países Bajos

La combinación de formoterol más budesonida en un único inhalador como terapia de mantenimiento y de rescate, en comparación con una dosis superior de budesonida y terbutalina como medicación para los episodios agudos, mejora el control del asma con dosis más bajas de esteroides.

Chest 129(2):246-256, Feb 2006

Autores:

Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Leiden

Título original:

Budesonide/Formoterol in a Single Inhaler for Maintenance and Relief in Mild-to-Moderate Asthma

Título en castellano:

Budesonida/Formoterol en un Unico Inhalador como Terapia de Mantenimiento y de Rescate en Asma Leve a Moderada

El asma se caracteriza por la inflamación crónica de las vías aéreas, con obstrucción variable del flujo de aire. La presencia de factores desencadenantes –como alérgenos, agentes infecciosos y ejercicio, entre otros– también varía, por lo que la demanda de acción antiinflamatoria se modifica con el transcurso del día y durante el tratamiento crónico de los enfermos. Las recomendaciones actuales de tratamiento para el asma establecen que los objetivos principales son controlar la inflamación subyacente, evitar las exacerbaciones y reducir los síntomas con la menor cantidad posible de drogas. No obstante, si bien se dispone de medicación muy eficaz, en muchos pacientes no se logra el control óptimo de la sintomatología.

El tratamiento de mantenimiento con beta agonistas de acción prolongada, como formoterol y salmeterol, en combinación con corticoides inhalatorios (CI) constituye una alternativa válida al uso de dosis elevadas de estos últimos en los pacientes que con dosis bajas continúan presentando síntomas. Además, la introducción de dispositivos únicos para la administración del CI y el beta agonista de acción prolongada simplificó notablemente el tratamiento y la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. En este artículo se investiga la eficacia y seguridad del uso de budesonida más formoterol (B/F) como estrategia terapéutica de mantenimiento y de rescate. Este abordaje, comentan los autores, es posible debido a que el formoterol es un broncodilatador que tiene un inicio de acción similar al del salbutamol.

Materiales y métodos

El estudio, efectuado a doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, se llevó a cabo en 77 centros de 9 países. Se incluyeron pacientes de 12 a 80 años con diagnóstico de asma de por lo menos 6 meses de duración (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 del 60% al 100% del valor predictivo y 12% o más de reversibilidad del FEV1 15 minutos después de la inhalación de terbutalina). En adultos (>18 años), también fue requisito un aumento del FEV1 basal >200 ml tras la inhalación de terbutalina. Todos los pacientes recibieron tratamiento con CI: 200 a 500 µg por día durante al menos 3 meses y en dosis constantes durante 30 días o más antes del estudio. Fueron excluidos, entre otros, los pacientes que habían recibido corticoides por vía sistémica o cromonas por vía inhalatoria en los 30 días previos; los que presentaron infecciones de las vías respiratorias en el mismo lapso; con hipersensibilidad a los fármacos a evaluar; y aquellos con patología cardiovascular. No se permitió el uso de anticolinérgicos o xantinas ni de beta bloqueantes.

Durante una fase abierta de 14 a 18 días los pacientes recibieron 200 µg diarios de budesonida (100 µg b.i.d.) y 0.5 mg de terbutalina a demanda por inhalador de polvo seco; fue requisito que necesitaran 7 o más inhalaciones del broncodilatador durante los últimos 10 días del período de

preparación, pero menos de 10 inhalaciones en un solo día; los participantes con exacerbación asmática severa fueron excluidos de la investigación. Luego, los pacientes fueron asignados a 6 meses de tratamiento con B/F en dosis de 80 µg/4.5 µg, 2 inhalaciones vespertinas cada día, y la misma medicación en caso de necesidad (grupo A); o a una dosis doble de budesonida (160 µg, 2 inhalaciones vespertinas) más 0.4 mg de terbutalina según necesidad (grupo B). Todos los fármacos se administraron con inhalador de polvo seco. Cuando el paciente requirió más de 10 inhalaciones en un día, el investigador a cargo decidió qué terapia aplicar.

Los pacientes registraron los flujos espiratorios pico (PEF), matutino y vespertino, antes de la administración de la medicación. Se realizó espirometría en el reclutamiento, en la aleatorización (basal), al mes y a los 3 y 6 meses. Los participantes completaron planillas con síntomas diurnos y nocturnos; y se calculó el porcentaje de días libres de manifestaciones y de medicación de rescate. Se consideró exacerbación severa cuando se requirió la internación o tratamiento del paciente en sala de emergencias por empeoramiento del asma, cuando fue necesario administrar esteroides por vía oral, o cuando el PEF matutino descendió un 30% o más en 2 días consecutivos. Las exacerbaciones severas fueron tratadas con 30 mg diarios de prednisona durante 10 días. La variable de eficacia primaria fue la modificación del PEF matutino con respecto al basal.

Resultados

Se incluyeron 355 pacientes en el grupo A y 342 en el B. En general, los individuos incluidos en ambos grupos fueron comparables en términos de características demográficas y clínicas. Se constató en los pacientes del grupo A una mejoría más notoria del PEF matutino desde el inicio del tratamiento y durante los 6 meses. Este parámetro aumentó 34.5 l/minuto en los pacientes del grupo A y 9.5 l/minuto en los del grupo B. El FEV1 promedio se incrementó en ambos grupos, pero la mejoría fue más importante en el grupo A ($p < 0.001$).

El número total de exacerbaciones severas fue, aproximadamente, un 50% más bajo en los sujetos del grupo A en comparación con los del grupo B (43 y 94 exacerbaciones, respectivamente). Se estimó un riesgo 54% más bajo de presentar exacerbación severa entre los pacientes del grupo A en comparación con los del grupo B ($p < 0.01$). Ocurrieron 14 exacerbaciones severas en el grupo A y 57 en el B, que requirieron internación, tratamiento de urgencia o medicación con esteroides orales. El número total de exacerbaciones severas por paciente que requirieron intervención médica se redujo un 76% en el grupo A ($p < 0.001$), y el riesgo de presentar al menos un episodio de esta naturaleza resultó un 70% más bajo.

La mayor eficacia observada en los pacientes tratados con B/F se logró con el empleo de una dosis más baja de CI, con dosis promedio de 240 µg por día en el grupo A y de 320 µg por día en el B. Los pacientes del primer grupo presentaron menor puntaje en la escala sintomática y mayor cantidad de días libres de síntomas en comparación con los del grupo B. La incidencia, frecuencia y perfil de eventos adversos fue semejante entre ambas modalidades de tratamiento. Las manifestaciones adversas resultaron, en su mayoría, de intensidad leve o moderada. Las infecciones respiratorias fueron los eventos adversos más comunes en todos los pacientes.

Conclusión

Los hallazgos del estudio confirman que puede lograrse un mejor control del asma con el uso de un único inhalador que administra formoterol más budesonida y formoterol como terapia de mantenimiento y de rescate. La estrategia se asocia con mejor función pulmonar, reducción del índice de exacerbaciones y mejoría de las mediciones diarias de control del asma.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la indicación de la combinación de budesonida más formoterol en pacientes con asma?

- A. Sólo enfermos con asma grave persistente.
- B. Sólo enfermos con asma moderada persistente.
- C. Puede usarse en pacientes con asma leve a moderada .como tratamiento de mantenimiento y de rescate
- D. Sólo debe utilizarse como tratamiento de mantenimiento.

[Respuesta Correcta](#)

EXISTIRIAN ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS PSICOSOCIALES Y LOS INDICES DE SINTESIS DE CORTISOL

Clifton, Reino Unido

La reactividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, los niveles basales, pico matutino y patrón de secreción diurna de cortisol son índices de naturaleza divergente. Estos índices se relacionarían de manera significativa con las características psicosociales del individuo.

Psychoneuroendocrinology 31(3):299-311, Abr 2006

Autores:

Vedhara K, Stra JT, Miles JNV

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Social Medicine, MRC Health Services Research Collaboration, University of Bristol

Título original:

Psychosocial Factors Associated with Indices of Cortisol Production in Women with Breast Cancer and Controls

Título en castellano:

Factores Psicosociales Asociados con los Indices de Producción de Cortisol en Mujeres con Cáncer de Mama y en Controles

Introducción

Los factores psicológicos afectan el sistema inmune principalmente a través del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). La principal hormona efectora del eje mencionado es el cortisol, que fue objeto de numerosas investigaciones. No obstante, los resultados no fueron consistentes. Los niveles de cortisol están afectados por diferentes factores y existe una variabilidad individual considerable al respecto. El cálculo del área bajo la curva (ABC) se utilizó en varios estudios para estimar los niveles hormonales con la mayor exactitud posible. Además, existe un interés creciente acerca de la evaluación de las concentraciones máximas matutinas y el patrón de secreción diurna de cortisol.

La relación entre los índices de cortisol y el funcionamiento psicológico de los pacientes no es clara. Ninguna de las determinaciones mencionadas tiene una relación sistemática con alguna evaluación psicológica. Tampoco es clara la relación de los índices mencionados entre sí, aunque con frecuencia se utilizan indistintamente.

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de evaluar la relación entre las determinaciones habitualmente utilizadas para valorar los índices de producción de cortisol: ABC con respecto a los valores basales de secreción (ABC-B), ABC con respecto a la reactividad del eje HHS (ABC-R), pico matutino y ritmo de secreción diurna de cortisol. En segundo lugar, se evaluó la relación entre los

índices mencionados y las evaluaciones del estado y las características psicológicas. En tercer lugar, se analizó la solidez de la relación existente entre el funcionamiento psicosocial y los diferentes índices de cortisol. Por último, se evaluó la influencia que ejerce la condición clínica del individuo sobre las relaciones mencionadas.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, seleccionadas para colaborar en un estudio longitudinal acerca de las relaciones interpersonales y la adaptación a la enfermedad en los Países Bajos. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad entre 30 y 75 años; 2) pronóstico de supervivencia de al menos 15 meses; 3) convivencia con un cónyuge; 4) ausencia de antecedentes oncológicos, tanto personales como del cónyuge. El grupo de referencia estuvo conformado por mujeres sanas.

Se midieron los niveles de cortisol salival mediante un método estandarizado. Se recolectaron 8 muestras durante 2 días consecutivos, en las siguientes ocasiones: 1) al levantarse, antes del desayuno; 2) 30 minutos luego de la determinación anterior; 3) antes del almuerzo; 4) a la noche, al menos 2 horas luego de la cena. Las pacientes no debían comer ni beber dentro de los 30 minutos de la recolección de la muestra. La saliva se analizó mediante la técnica de radioinmunoensayo. Para cada muestra se calculó el ABC-B, el ABC-R, la diferencia entre ambas determinaciones, el pico matutino y el patrón diurno de secreción de cortisol.

Por otra parte, se evaluaron las características y el estado de funcionamiento psicosocial y su relación con los niveles de cortisol. La ansiedad y la depresión se evaluaron mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Para valorar la angustia psicológica se aplicó el *General Health Questionnaire* (GHQ). El neuroticismo y la extroversión se evaluaron mediante el *Eysenck Personality Questionnaire-Revised* (EPQR). También se valoró la satisfacción marital mediante el *Maudsley Marital Questionnaire* (MMQ) y el nivel en que las pacientes creían que su conducta afectaba los sucesos de su entorno mediante la *Mastery Scale*.

Resultados

Se halló un grado elevado de correlación para los resultados de todas las determinaciones de los niveles de cortisol entre los días 1 y 2, tanto para las pacientes como para el grupo de referencia. La única excepción fue la correlación entre el ABC-R correspondiente a las mujeres sanas, que no alcanzó relevancia. En cuanto a la correlación entre los diferentes índices de cortisol, las pacientes presentaron una correlación positiva entre el pico de cortisol matutino y el ABC-B. El ABC-R se correlacionó negativamente con el ritmo de secreción diurna. En cuanto a las mujeres sanas, se detectó una relación entre el pico matutino de cortisol y el ABC-B. Además, el ABC-B se correlacionó positiva y significativamente con la secreción diurna de cortisol y el ABC-R se correlacionó negativa y significativamente con la secreción diurna de cortisol.

Se evaluaron las diferencias de los niveles de cortisol y del funcionamiento psicosocial entre las pacientes y el grupo de referencia. La única diferencia significativa entre ambos grupos se correspondió con la angustia, cuyo nivel fue superior entre las pacientes. En cuanto a las correlaciones entre las 4 determinaciones relacionadas con el cortisol y las variables psicosociales analizadas, las pacientes presentaron correlaciones positivas significativas entre el pico matutino de cortisol y el neuroticismo. En cambio, el pico matutino de cortisol se correlacionó de manera significativa y negativa con los resultados de la *Mastery Scale*.

Con respecto a las mujeres sanas, se hallaron correlaciones significativas y positivas entre el ABC-R y el nivel de angustia y entre el nivel diurno de cortisol y la satisfacción marital. En cambio, la correlación entre el ABC-B y los resultados de la *Mastery Scale* fue significativa y negativa. Se evaluó la medida en la que las variables psicosociales predecían los niveles de cortisol. Solamente se detectó que el neuroticismo predecía significativamente el nivel del pico matutino de cortisol.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre el funcionamiento psicológico y diferentes índices de producción de cortisol en mujeres con cáncer de mama y en mujeres sanas. Cada una de las determinaciones de los niveles de cortisol analizadas representa distintas características de la síntesis de cortisol. No obstante, se hallaron ciertas correlaciones significativas entre los diferentes índices: el ABC-R y el cortisol diurno se correlacionaron negativamente y el pico matutino de cortisol se correlacionó positivamente con el ABC-B. Estos hallazgos se

observaron en ambos grupos. Además, entre las pacientes se halló una correlación negativa entre el pico matutino y el nivel diurno de cortisol. Esto significaría que la secreción más pronunciada en respuesta al despertar se relaciona con un patrón de síntesis de cortisol más normal. En cambio, las mujeres sanas presentaron una correlación negativa entre el ABC-B y el ABC-R, es decir que los niveles basales más elevados de cortisol se relacionaron con una reactividad mayor del eje HHS. En este grupo también se observó una correlación positiva entre el nivel de cortisol diurno y el ABC-B. Esto significaría que el mayor nivel de síntesis basal se relaciona con un patrón de síntesis de cortisol más anormal.

De acuerdo con los resultados, cada uno de los índices evaluados tiene una naturaleza diferente y se corresponde con distintos aspectos del funcionamiento del eje HHS. Por ejemplo, los índices que reflejaron la reactividad del eje, es decir el ABC-R y el pico matutino de cortisol, resultaron independientes entre sí. Los niveles de reactividad más elevados, representados por el ABC-R, se correlacionaron con un patrón de síntesis de cortisol más normal. Esto sería favorable para las mujeres con afecciones mamarias. La naturaleza adaptativa del aumento de los niveles de reactividad durante el día coincide con la relación negativa entre el ABC-B y el ABC-R hallada en las mujeres sanas. Esto indica que una mayor reactividad del eje se relaciona con un nivel basal de cortisol más bajo. En cambio, el aumento de la reactividad del eje al despertar se relacionaría con un aumento basal de los niveles de cortisol, lo cual sería perjudicial para la salud. En resumen, el ABC-R y el pico matutino de cortisol reflejarían características diferentes del eje HHS. A diferencia de la segunda determinación, la primera se relacionaría con consecuencias favorables.

No se hallaron diferencias entre los grupos para ninguno de los índices evaluados, lo cual no coincide con los resultados de investigaciones anteriores. Las diferencias podrían deberse a la inclusión de pacientes con enfermedades de diferente grado de evolución o que recibían tratamientos distintos. No existen pruebas suficientes para afirmar la existencia de una relación significativa entre los índices de cortisol y los resultados de las evaluaciones psicosociales. El único resultado significativo se correspondió con la asociación entre el neuroticismo y el pico matutino de cortisol. Además, los rasgos de la personalidad presentaron una mayor correlación con los índices evaluados en comparación con las características del estado anímico. No obstante, es necesaria una conceptualización más precisa de todas las variables evaluadas para comprender cómo se relacionan entre sí.

En ambos grupos se halló que cuanto mayor era la medida en la cual la persona creía que su conducta afectaba los sucesos de su entorno, más adaptativa era la síntesis de cortisol. No obstante, este tema merece investigaciones adicionales. En cuanto al neuroticismo, en cambio, existen numerosas investigaciones, aunque los resultados son ambiguos. En el presente estudio se halló una relación entre los índices de cortisol que reflejan la reactividad del eje y el neuroticismo en el grupo de pacientes.

En conclusión, el ABC-R, el ABC-B, el pico matutino y el patrón de secreción diurna de cortisol son índices de naturaleza divergente. Existirían ciertas asociaciones significativas entre las características psicosociales y los índices de cortisol. No obstante, la relaciones detectadas presentaron contradicciones, por lo cual es necesario un estudio más profundo del tema.

Autoevaluación de Lectura

En cuanto a la reactividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?

- A. El aumento de la reactividad del eje HHS al despertar se relacionaría con una disminución basal de los niveles de cortisol.
- B. El aumento de la reactividad del eje HHS al despertar sería beneficioso para la salud.
- C. La mayor reactividad del eje HHS se relacionaría con un nivel basal menor de secreción de cortisol.
- D. La disminución de la reactividad del eje HHS al despertar se relacionaría con un aumento basal de los niveles de cortisol.

[Respuesta Correcta](#)

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA

Rochester, EE.UU.

Los resultados de 3 estudios clínicos aleatorizados parecen apoyar la eficacia del rituximab sobre los signos y síntomas articulares de la artritis reumatoidea; no obstante, aún debe determinarse su capacidad para prevenir el daño articular y su eficacia para las manifestaciones extraarticulares y para la artritis seronegativa.

Drugs 66(5):625-639, 0 2006

Autores:

Looney RJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry

Título original:

B Cell-Targeted Therapy for Rheumatoid Arthritis: An Update on the Evidence

Título en castellano:

Actualización sobre la Terapia contra las Células B para la Artritis Reumatoidea

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) –enfermedad sistémica autoinmune– tiene una prevalencia del 1%. Si bien en modelos animales de artritis inflamatoria autoinmune se demostró el importante papel de las células B, su importancia en la AR ha sido discutida durante décadas.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 (específico de células B) y el primero contra células B evaluado en estudios de AR a doble ciego y controlados con placebo. El agregado de rituximab a metotrexato parece reducir los signos y síntomas de la AR en forma relativamente segura.

Papel de las células B en la patogenia de la AR

El descubrimiento del factor reumatoideo (FR) constituyó la primera prueba de la posibilidad de que la AR fuera de origen autoinmune. Si bien este factor constituye un marcador diagnóstico y pronóstico útil, su papel en la patogenia de la AR se ha debatido por más de 50 años. En 1973, Zvaifler realizó una serie de observaciones que permitieron considerar a la AR como una

enfermedad por inmunocomplejos (IC) con un importante papel del FR en la formación de IC proinflamatorios.

Varios modelos en animales mostraron que las células B desempeñan un papel importante en la artritis autoinmune. En los modelos de esta enfermedad, las células B específicas para ciertos antígenos cumplen una función relevante tanto en la producción de autoanticuerpos como en la presentación de antígenos a las células T; sin embargo, no se conoce si las células B desempeñan ambos papeles en la AR humana.

El mayor avance en el tratamiento de la AR en los últimos 15 años ha sido la introducción de la terapia contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa [*tumour necrosis factor*]), que ha demostrado la importancia de esta citoquina en la mayoría de los pacientes con AR. Una hipótesis plantea que los IC con FR fagocitados por los macrófagos sinoviales estimulan la producción de TNF-alfa. Si esto es cierto, las células B productoras de FR podrían constituir un objetivo terapéutico interesante. Edwards y colaboradores sugirieron que la terapia de depleción de células B (TDB) podría tratar la AR. La eliminación de las células B de memoria necesarias para renovar plasmocitos secretores de autoanticuerpos conduciría a la reducción de IC en el tejido sinovial y, por lo tanto, disminuiría la producción de TNF-alfa por parte de los macrófagos. Una TDB alternativa podría eliminar células B presentadoras de antígenos a las células T sinoviales, con la disminución de la inflamación sinovial dependiente de células T.

TDB con rituximab

La CD20 es una proteína de la membrana celular expresada en células B, que se pierde cuando éstas se diferencian de los plasmocitos, tiene elevada expresión y no es internalizada luego de la unión de anti-CD20, pero sí después de la activación vía CD40. Los anticuerpos anti-CD20, que incluyen el rituximab, se unen a un sitio extracelular de CD20 de 44 aminoácidos.

El rituximab consiste en la región variable de un anticuerpo monoclonal de ratón anti-CD20 humano y de las regiones constantes IgG1kappa de seres humanos. El tratamiento con este agente resulta en la depleción prolongada de células B normales de sangre periférica en pacientes con linfomas, sin alteración de los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, por la ausencia de CD20 en plasmocitos). La *Food and Drug Administration* aprobó esta droga para tratar los linfomas no Hodgkin no agresivos. Combinada con la quimioterapia estándar puede prolongar la supervivencia libre de enfermedad. Por otro lado, se ha utilizado en estudios de AR, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo.

Complicaciones asociadas con el uso de rituximab

Se han observado reacciones fatales que, en general, aparecen durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos iniciales. Pueden incluir hipoxia, angioedema, broncoespasmo, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular y *shock* cardiogénico. Los efectos más leves comprenden fiebre y escalofríos, rubor, fatiga, náuseas y vómitos, taquicardia, disnea, opresión torácica y dolor lumbar. La administración de corticoides en forma profiláctica puede reducir estas reacciones.

Otra complicación es el síndrome de lisis tumoral. Los factores de riesgo incluyen gran cantidad de células malignas circulantes ($> 25\ 000/\text{mm}^3$) o enfermedad con gran masa tumoral. En pacientes oncológicos tratados con rituximab se han comunicado, con escasa frecuencia, erupciones mucocutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Respecto de las infecciones, si bien se ha observado presencia de anticuerpos de tipo IgG protectores luego del tratamiento con rituximab, también se han comunicado casos de hipogamaglobulinemia. Debe administrarse Ig intravenosa en forma profiláctica en lactantes y niños, en pacientes con bajos niveles de anticuerpos protectores contra organismos encapsulados, virus o toxinas bacterianas sin respuesta a inmunización, en caso de hipogamaglobulinemia grave (IgG sérica $< 200\ \text{mg/dl}$) y ante la presencia de infecciones frecuentes, prolongadas o graves. Una complicación esperable de la terapia con rituximab es la falta de respuesta a la vacunación. La inhibición de las respuestas inmunes humorales representa un problema, en especial con patógenos inusuales como parvovirus B19 o infecciones en cuya patogenia intervienen toxinas. La neutropenia de inicio tardío (NIT), un efecto del rituximab, también puede predisponer a infecciones. En un informe reciente de 130 pacientes con linfomas de fenotipo B se produjo NIT en 6 de 76 pacientes tratados con rituximab a los 175 días postratamiento (promedio), que duró 14 días. Además, puede producirse una respuesta inmune contra rituximab (anticuerpos).

Estudios sobre rituximab para la AR

En la reunión anual del *American College of Rheumatology* (ACR), realizada en Filadelfia en 2001, Edwards y Cambridge presentaron los resultados de un pequeño estudio abierto de TDB en pacientes con AR refractaria (que recibieron corticoides a altas dosis, ciclofosfamida y rituximab). Los resultados fueron muy interesantes: a los 6 meses, todos los pacientes alcanzaron una respuesta ACR 50 y 3 de 5 participantes, ACR 70, de duración prolongada.

En total, se realizaron 51 cursos de tratamiento en 46 pacientes en el conjunto de estudios abiertos llevados a cabo. Se obtuvo respuesta en 74% de los participantes y esta respuesta resultó excelente en 41% de los tratamientos. Sólo se observaron reacciones adversas leves (por infusión, infecciones, trombocitopenia y lesiones cutáneas).

El primer trabajo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de rituximab en enfermedades autoinmunes fue el estudio de fase IIa en AR comunicado por Edwards y colaboradores, que demostró la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de esta enfermedad. El agente redujo el número de células B casi completamente y la depleción promedio continuó durante 24 meses. Los títulos de FR y los marcadores de inflamación sistémica permanecieron reducidos en los pacientes que recibieron rituximab. Además, este estudio mostró la posibilidad de emplear metotrexato en lugar de ciclofosfamida.

El segundo estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de rituximab en 465 pacientes con AR fue multicéntrico y su objetivo consistió en evaluar la necesidad de corticoides y la posibilidad de emplear menores dosis de rituximab. Los resultados confirmaron la eficacia y seguridad del agente. Los corticoides no parecieron aumentar la eficacia aunque redujeron la frecuencia de reacciones por infusión. Por último, las infusiones de 500 mg y 1 000 mg de rituximab se asociaron con eficacia similar para la AR.

Un estudio de gran magnitud en pacientes con AR refractaria (*Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA*) confirmó la eficacia y seguridad de rituximab. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70 en pacientes tratados con rituximab frente a placebo ($p < 0.001$). Las reacciones adversas graves aparecieron en 7% de los pacientes que recibieron rituximab y en 10% de los controles, y las infecciones graves en 2% de los sujetos tratados con la droga activa y en $< 1\%$ de los controles.

Interrogantes

Si bien la terapia anti-CD20 parece ser bien tolerada, existen datos limitados respecto de los efectos a largo plazo en pacientes con enfermedades autoinmunes, que incluyen infecciones, persistencia de anticuerpos protectores, respuesta a la inmunización e incidencia de NIT. Todos los resultados hasta el momento apoyan la eficacia de rituximab para los signos y síntomas de AR; no obstante, no hay datos sobre la eficacia para reducir las lesiones articulares (progresión radiográfica) o sobre la eficacia y seguridad de los cursos repetidos de la droga. Hasta entonces, el empleo de rituximab estará limitado a pacientes en quienes fallen las terapias anti-TNF-alfa. Por otra parte, deben determinarse los factores asociados con la respuesta a rituximab y el papel de los marcadores biológicos para predecirla.

Otros agentes dirigidos contra células B

Los datos preliminares de un estudio a doble ciego y controlado con placebo sobre el tratamiento de la AR con belimumab –un anticuerpo monoclonal humano contra el activador de linfocitos B (un factor de crecimiento y supervivencia para las células B)– mostraron buena tolerabilidad y efecto beneficioso sobre la respuesta ACR 20. Sin embargo, la reducción de la actividad clínica fue relativamente reducida y podría no tener relevancia.

Conclusiones

Los resultados de 3 estudios clínicos aleatorizados parecen apoyar la eficacia de rituximab sobre los signos y síntomas articulares de la AR. No obstante, aún debe determinarse su capacidad de prevenir el daño articular y su eficacia para las manifestaciones extraarticulares de la AR y para la AR seronegativa. Las reacciones por infusión serían menos frecuentes en los sujetos con AR que en los pacientes oncológicos y los corticoides parecen reducirlas. Los datos preliminares de belimumab indican buena tolerabilidad pero un efecto relativamente reducido sobre la respuesta ACR 20. Por lo tanto, concluye el autor, las terapias dirigidas contra las células B parecen ser efectivas para el

tratamiento de la AR y demuestran que las células B son importantes en la patogénesis de esta enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto de la artritis reumatoidea y su tratamiento:

- A. El factor reumatoideo no interviene en la formación de inmunocomplejos proinflamatorios.*
- B. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20, específico de plasmocitos.*
- C. El mayor avance en el tratamiento de la artritis reumatoidea en los últimos 15 años ha sido la introducción de la terapia contra el factor de necrosis tumoral alfa.*
- D. Rituximab es un anticuerpo monoclonal humano.*

Respuesta Correcta

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