



Volumen 4, Número 2, Junio 2007

## Resúmenes SIIC

### UTILIDAD DE LA PRUEBA DEL FOTOPARCHE EN LA EVALUACION DE LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

Dundee, Reino Unido

Aunque las reacciones de contacto y de fotosensibilidad a las cremas con filtros solares no son muy frecuentes, es importante establecer el diagnóstico preciso y determinar qué compuesto está involucrado; la prueba del fotoparche realizada con criterios estandarizados puede ser de gran utilidad.

British Journal of Dermatology 155(4): 737-747, Oct 2006

*Autores:*

Bryden AM, Moseley H, Ferguson J

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

Ninewells Hospital and Medical School

*Título original:*

Photopatch Testing of 1155 Patients: Results of the U.K. Multicentre Photopatch Study Group

*Título en castellano:*

Prueba del Fotoparche en 1 155 Enfermos: Resultados del Grupo de Estudio Multicéntrico del Fotoparche del Reino Unido.

#### Introducción

La dermatitis de contacto fotoalérgica (DCFA) es una condición infrecuente; no obstante, se asocia con importante morbilidad. Esta dermatitis se debería a la interacción de los rayos ultravioleta (UV) con ciertos químicos; la reacción daría lugar a la formación de haptenos o antígenos que pueden desencadenar una reacción de hipersensibilidad tipo IV. En el Reino Unido, se considera que los químicos presentes en las cremas con filtros solares (CFS) son algunos de los fotoalergenos más comunes. Estos productos son empleados cada vez con mayor frecuencia debido al incremento de las campañas que advierten sobre el peligro que ocasiona la exposición a la luz UV. Todavía no se conoce con exactitud la incidencia de las CFS en la DCFA ni cuáles son las moléculas más alergénicas. Además, debido a la constante aparición de nuevos productos, el patrón y la prevalencia de la DCFA se modifica permanentemente.

La prueba del fotoparche (PFP) constituye el procedimiento de elección para el diagnóstico de DCFA. Sin embargo, la metodología y la interpretación de los resultados difieren entre los estudios, por lo que la técnica que no es ampliamente utilizada. En 1997, el *British Photodermatology Group* intentó una estandarización del procedimiento; no obstante, aún la forma de ejecución presenta grandes variaciones entre un centro y otro. En este estudio multicéntrico y prospectivo se intenta establecer la frecuencia de dermatitis de contacto y fotoalérgica a través de la PFP, realizada según criterios metodológicos precisos.

## Materiales y métodos

Fueron invitados a participar centros del Reino Unido, Irlanda y los Países Bajos con la intención de reclutar alrededor de 1 000 participantes. Los pacientes se agruparon en cuatro categorías diagnósticas: 1) con enfermedad conocida de fotosensibilidad; 2) con antecedente de reacciones asociadas con las CFS; 3) con dermatitis de áreas expuestas durante los meses de verano; y 4) con algún problema en la piel expuesta. Se excluyeron los pacientes con aplicación de corticoides tópicos en la espalda en el transcurso de los 5 días anteriores y aquellos con lesiones cutáneas en actividad.

La PFP se realizó en todos los centros en la misma forma. Se utilizó un panel de alérgenos que se aplicaron por duplicado en la parte superior de la piel de la espalda, con exclusión de la región paravertebral; éstos se dejaron entre 24 y 48 horas según el centro participante (una diferencia que no parece tener trascendencia clínica). Después de la remoción, la mitad de las zonas de exposición a alérgenos se tapó con una venda semioclusiva impermeable a la luz y la otra mitad fue expuesta a una fuente fluorescente de luz UV ( $5 \text{ J cm}^{-2}$ ). La lectura principal se llevó a cabo a las 48 horas; en algunos casos se efectuó otra lectura a las 24 y 72 horas. Los resultados se agruparon en cuatro grupos: 1) con reacción negativa en ambas regiones; 2) con reacción positiva en la zona irradiada y negativa en la zona no irradiada; 3) con reacción positiva en los dos casos; y 4) con reacción positiva en la zona no irradiada y negativa en la región irradiada. Según la combinación de reacciones, los resultados pudieron ser: 1) negativos; 2) con reacción fotoalérgica (reacción al alérgeno retrasada, de intensidad creciente sólo en la zona irradiada); 3) con reacción de contacto (reacción al alérgeno retrasada, de intensidad creciente en ambas localizaciones o sólo en la región sin irradiación); 4) con reacción de contacto incrementada por la luz (reacción de contacto con una intensidad de por lo menos un grado más alto en la región irradiada); 5) con reacción de contacto inhibida por la luz (al menos un grado más bajo en la región irradiada); y 6) con reacción irritante (en una o en ambas regiones, con un patrón decreciente de intensidad). Las reacciones por irritación y por contacto se diferenciaron clínicamente; ocasionalmente, cuando se efectuaron varias lecturas en distintos días, se estimó una reacción alérgica cuando ésta se mantuvo o aumentó en intensidad en el transcurso de los días; en contraste, se consideró una reducción de la reacción con una respuesta de irritación.

La relevancia clínica de las reacciones alérgicas se determinó según el sistema COADEX: con relevancia actual (exposición al alérgeno en el episodio actual de la dermatitis, con mejoría al cesar el contacto); relevancia pasada (en un episodio anterior); sensibilización activa (reacción tardía de sensibilización); relevancia desconocida; exposición (exposición sin dermatitis); y reacción cruzada (el resultado positivo obedece a una reacción cruzada con otro alérgeno).

Se utilizó un panel estándar de 11 agentes conocidos que podrían estar involucrados en la reacción, presentes en las CFS, una pantalla comercial y parafina para control negativo. Los alérgenos se prepararon al 10% en parafina (la benzofenona-4 que se evaluó al 5% y al 10%). Los alérgenos se colocaron en pequeñas cámaras de aluminio sobre la piel. Cuando el paciente sospechó de alguno de sus propios productos, éstos fueron evaluados tal como se comercializan. También se aplicó como tal una pantalla solar con varios filtros UV. La aplicación de la luz UV se efectuó con un equipo especial, que se calibró en un centro principal (Dundee). En los pacientes con sensibilidad anormal a la luz UV se realizó una prueba previa para determinar la dosis mínima de eritema (MED [*minimal erythema dose*]).

## Resultados

Al cabo de 2 años, se incluyeron 1 155 pacientes provenientes de 17 centros. Los participantes tenían un promedio de edad de 46 años; 797 eran mujeres y 358, hombres. Un total de 130 pacientes (11.3%) tuvo reacciones positivas; 51 (4.4%) tuvieron reacción fotoalérgica (RFA) y 64 (5.5%) presentaron alergia de contacto (AC). Otros 15 pacientes (1.3%) tuvieron reacción mixta y 34 (3%) presentaron reacciones por irritación. El 46.5% de los 1 155 pacientes evaluados tuvo un problema en el sitio de la exposición y 318 (27.5%), una enfermedad fotosensible. El 15% (n: 169) tenía antecedentes de reacción con las CFS y el 11% (n: 131) refería dermatitis durante el verano.

Se produjeron 128 RFA en 66 pacientes (en 51, sólo RFA; y en 15, una combinación de RFA y AC); 102 reacciones se produjeron por los agentes de las CFS y 26, por los productos llevados por el paciente. El 65% (n: 83) de las RFA fue considerado con relevancia actual (el paciente había estado expuesto al alérgeno en el episodio actual de dermatitis y mejoró al cesar la exposición). En

el 26% de las reacciones se desconoció la relevancia y el 6% de los casos la relevancia fue pasada. El 1.5% correspondió a una exposición anterior; el mismo porcentaje se atribuyó a reacciones cruzadas.

Se observaron 129 reacciones de AC en 79 pacientes; en 84 de ellas participaron alérgenos del panel y en 45 los productos del paciente. El 55% tuvo relevancia actual; en el 36% de los casos no se estableció la relevancia; el 6% se asoció con exposición previa y el 3% tuvo relevancia pasada. En 15 pacientes la reacción de AC aumentó en intensidad con la exposición a la luz UV, lo que también se observó en 15 reacciones irritantes. En 20 casos se constató descenso de la intensidad después de la exposición a la UV; esto ocurrió en 11 reacciones por irritación.

Se registraron 38 reacciones por irritación en 34 pacientes; 29 de ellas con las sustancias del panel y 9 con los productos del paciente. Se constató alergia en 102 mujeres y en 28 hombres. En varios pacientes ocurrió más de una reacción en la PFP; es decir que se produjeron reacciones alérgicas a múltiples elementos. La PFP se efectuó por el antecedente de reacción a las CFS en el 41% de los pacientes con RFA o por un problema en regiones expuestas de la piel en el 34% de estos pacientes. La historia de reacción a CFS estuvo presente en el 74% de los individuos con los dos tipos de reacciones. El 10% presentó una erupción polimórfica a la luz (el 6% tuvo RFA y 6%, AC; el 1% presentó las dos reacciones). El 3% de los 60 pacientes con dermatitis actínica crónica tuvo RFA, el 10% presentó AC y el 2% tuvo ambas reacciones.

En 65 pacientes se debió utilizar una dosis inferior de radiación y sólo en 10 de estos casos fue necesario interrumpir el procedimiento por eritema. El 2% de las PFP también debió abandonarse por diversos motivos.

En 8 centros se realizaron lecturas tardías, a las 48 horas de exposición a la irradiación (en 3 centros, a las 72 horas; en 4, a las 96 horas y en una institución, a las 72 y 96 horas). Entre las reacciones que se leyeron a las 72 horas, se observaron 5 RFA y 3 AC. Entre aquellas que se leyeron a las 96 horas, se observaron 27 RFA y 19 AC. En ninguno de los pacientes se había observado reacción a las 48 horas, por lo que 32 RFA y 22 AC adicionales sólo se pudieron detectar gracias a la observación tardía.

Se produjeron 24 RFA a productos comerciales; en el 79% también se detectó RFA concomitante con uno de los filtros estudiados. Catorce individuos tuvieron RFA a la crema con factor de protección solar 60, y 12 de ellos también tuvieron RFA a un filtro UV (9 de ellas atribuibles a butilmetoxidibenzoilmetano, que es un componente de las cremas con factor de protección solar 60).

Se produjeron 32 reacciones de AC a los productos comerciales; en el 34% de los casos se detectó una reacción concomitante de AC al filtro UV. Se constataron 26 reacciones de AC al factor de protección 60 y en 5 de ellas se observó reacción simultánea a un filtro UV. El filtro de protección solar 60 se asoció con muchas RFA, reacciones de AC y reacciones por irritación. Sin embargo, sólo el 29% de las RFA y el 19% de las reacciones por AC tuvieron relevancia actual.

## **Discusión**

La PFP es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico en pacientes con una reacción de contacto fotoalérgica. Sin embargo, todavía no hay consenso en términos de los parámetros del procedimiento, de los pacientes que deben ser evaluados, de los alérgenos que se deben aplicar y de la metodología en general. Asimismo, los diversos grupos de estudio suelen interpretar en forma distinta los resultados, de modo que es muy difícil comparar los hallazgos. Por todos estos motivos, es muy probable que un porcentaje considerable de pacientes con reacción de fotosensibilidad quede sin diagnóstico preciso. La vigilancia epidemiológica es esencial, dado que la industria farmacéutica constantemente introduce nuevos productos.

Este estudio, señalan los autores, es el primero prospectivo y multicéntrico realizado en el Reino Unido. En conjunto, los resultados indican que un 4.4% de los pacientes tiene RFA, el 5.5% presenta reacciones de AC, el 1.3% tiene ambos tipos de reacción y el 3% tiene reacción por irritación. Aunque en la literatura sobre el tema, los resultados han sido muy variables, las cifras observadas en este estudio tienen una buena correlación con los hallazgos de algunas publicaciones. En cambio, otros estudios han sugerido una incidencia de RFA del 1% al 40%. Esta amplia variación podría atribuirse a diversos motivos; entre ellos, la selección de los pacientes, la metodología aplicada en la PFP, los agentes analizados, la dosis de irradiación, el momento de lectura y la interpretación de los resultados.

Las observaciones de este estudio indican que la RFA y la AC a las CFS parecen reacciones

bastante infrecuentes, con una incidencia similar para ambas (a diferencia de estudios anteriores, que sugirieron que la RFA es mucho menos frecuente que la AC).

Los resultados de las pruebas deben interpretarse con mucha cautela. La atenuación de la reacción, que se observó en pacientes con RFA y con AC, es difícil de explicar; no obstante, podría deberse a la inhibición de la respuesta inflamatoria por la luz. Asimismo, se debe tener en cuenta que la PFP no permite captar ciertas reacciones por irritación en pacientes en los que la dermatitis se agrava con la exposición a los filtros solares. Además, es común en dermatología considerar una reacción por irritación un fenómeno alérgico. La lectura a las 48 horas de la exposición a la irradiación permite identificar la mayoría de las reacciones; sin embargo, siempre que sea posible, es conveniente realizar observaciones a las 72 y a 96 horas para comprobar si hay aumento o reducción de la intensidad de la reacción.

Los resultados tienen gran importancia clínica, debido a que los filtros de protección solar son integrantes comunes de muchos productos cosméticos. Además, pusieron de manifiesto que aunque habitualmente el paciente reacciona a un único producto, también puede haber reacciones múltiples.

La población estudiada tuvo un predominio de mujeres, lo cual posiblemente se deba a que éstas realizan la consulta dermatológica con mayor frecuencia que los hombres. Más mujeres presentaron reacciones alérgicas, lo que podría obedecer a la mayor exposición o al uso de cosméticos con filtros UV. Aunque la RFP es difícil de realizar en individuos con fotodermatitis asociadas con la luz UV, una prueba previa para determinar la MED puede ser de gran utilidad y permitiría efectuar la RFP. La identificación de reacciones a productos nuevos refleja la importancia de los estudios de vigilancia; muchas reacciones sólo se ponen de manifiesto después de la comercialización del producto. En conclusión, a partir de los recaudos mencionados, la PFP es un instrumento de gran valor para el diagnóstico de las reacciones fotoalérgicas de contacto.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál es la incidencia de las dermatitis de contacto fotoalérgicas, al utilizar la prueba del fotoparche?**

- A. Alrededor del 20%.**
- B. Alrededor del 15%.**
- C. Alrededor del 10%.**
- D. Alrededor del 5%.**

**Respuesta Correcta**

## CONTINUA LA CONTROVERSI A PARA LA RELACION ENTRE OBESIDAD Y ASMA

Denver, EE.UU.

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que el asma y la obesidad son enfermedades asociadas. Sin embargo, los resultados no son completamente homogéneos y todavía no se conocen con precisión los factores que podrían explicar dicha asociación.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 174(2):112-119, Jul 2006

*Autores:*

Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER

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

University of Colorado Health Sciences Center

*Título original:*

Obesity and Asthma

*Título en castellano:*

Obesidad y Asma

### Introducción

La obesidad y el asma son dos trastornos muy comunes, con consecuencias médicas y sanitarias importantes. Los resultados de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indican que alrededor del 65% de los adultos de más de 20 años de los EE.UU. tienen sobrepeso u obesidad, trastornos que se incrementaron sustancialmente en los últimos años. Por su parte, en 2002, alrededor del 7% de los adultos tenían asma.

Cada vez hay más indicios de que existe una asociación entre el asma y la obesidad. Varios grupos sostienen que la obesidad eleva el riesgo de asma y confiere más riesgo de un fenotipo de difícil control.

### Obesidad, inflamación de la vía aérea y atopia

Diversos estudios en animales y en el hombre sugirieron que el incremento de la función normal del tejido adiposo en sujetos con obesidad se asocia con un estado de inflamación. El tejido adiposo de los individuos obesos expresa numerosas partículas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), interleuquina (IL) 6, factor transformante del crecimiento beta (TGF-beta) y proteína C-reactiva (PCR). Además, parece existir una superposición importante entre la función inmune de las células adiposas y la de los linfocitos T y los macrófagos. El estado proinflamatorio en la obesidad tal vez sea responsable del mayor riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Además, si bien la información no es completamente firme al respecto, hay indicios de que la obesidad afecta la evolución del asma, en diversas formas.

La leptina, una proteína codificada por el gen *Ob* aumenta en pacientes con obesidad y es un factor de importancia decisiva en el estado de inflamación. Estructuralmente se parece a la IL-6: regula la proliferación y activación de los linfocitos T, recluta y activa macrófagos e induce angiogénesis.

La leptina también es importante para la maduración normal del pulmón ya que interviene en la diferenciación de los profibroblastos a fibroblastos normales y en la síntesis de surfactante.

En ratones, la infusión de leptina se asocia con aumento de la hiperreactividad bronquial (HRB) y de los niveles de IgE. En cambio, la administración de leptina no indujo cambios en el recuento de células del lavado broncoalveolar o en la expresión de citoquinas en pulmón.

La leptina se acompaña también de un incremento de la función inmune no alérgica en los pulmones: hay mayor depuración de bacterias, mayor muerte de bacterias por macrófagos alveolares y aumento de la síntesis de leucotrienos. Los estudios en conjunto sugieren que la leptina ejerce una importante función inmunomoduladora, independientemente de la masa ósea. Sin embargo, añaden los autores, la relación entre la obesidad y el aumento de la inflamación en la

vía aérea no sólo puede atribuirse a la leptina ya que los ratones obesos con deficiencia de dicha proteína también presentan incremento de la función inmune en la vía aérea. Asimismo, es posible que la leptina, administrada exógenamente, afecte la respuesta inmune de modo diferente en ratones obesos y sin obesidad, tal vez por la participación de otros factores, como la concentración endógena de leptina y el número y la afinidad de receptores.

Los ratones obesos tienen un aumento significativo de los niveles de eotaxina en el tejido adiposo. En los seres humanos se encontró una relación similar entre la obesidad y la concentración plasmática de eotaxina. Cuando los pacientes obesos pierden peso, los niveles séricos de leptina se reducen. Por lo tanto, es razonable pensar que la concentración sistémica elevada de eotaxina deriva, al menos en parte, del tejido adiposo. Tal vez, el incremento de la eotaxina en relación con la obesidad intervenga en la gravedad del asma en pacientes con obesidad.

Diversos estudios clínicos sugirieron que en los niños, independientemente de la obesidad, la leptina también tiene una participación importante. En un estudio se observó un aumento de la concentración de leptina en niños con asma respecto de controles, a pesar del mismo índice de masa corporal en los dos grupos. La diferencia, no obstante, fue más llamativa en los varones que en las niñas. Por otra parte, se vio que los sujetos atópicos con asma tienen niveles sustancialmente más altos de leptina en sangre respecto de los individuos sin atopía aunque la relación entre la leptina y los niveles de IgE es débil. El tratamiento con corticoides se acompaña de reducción de la concentración de leptina.

### Observaciones epidemiológicas

Los estudios transversos mostraron aumento de la prevalencia del asma en la obesidad. Sin embargo, la mayoría de los trabajos al respecto consideraron el asma referido por el enfermo y no según la evaluación fisiológica, de manera tal que cabe la posibilidad de que los síntomas respiratorios obedezcan a algún otro factor inherente a la obesidad y no relacionado con el asma. Además, agregan los autores, los pacientes con asma pueden presentar obesidad por diversos factores, entre ellos, la inactividad o los efectos adversos de los corticoides. Por ende, los estudios longitudinales deben tener en cuenta estos posibles elementos de confusión, de lo contrario será muy difícil establecer la verdadera asociación entre las dos enfermedades.

Los estudios prospectivos son más rigurosos en este sentido. En uno de los primeros trabajos –que abarcó 85 911 mujeres evaluadas durante 4 años– se constató que el riesgo relativo de asma aumentaba con el incremento del índice de masa corporal (IMC). Dos estudios prospectivos en hombres y mujeres también encontraron mayor relación entre el IMC y la aparición de asma. La mayoría de los estudios con diseño prospectivo encontró que la obesidad es un factor de riesgo de asma de reciente diagnóstico, con un *odds ratio* (OR) de 1.1 a 3.0, más alto cuando mayor el IMC. El efecto también parece ser más fuerte en las mujeres. Las conclusiones de estos trabajos son más confiables porque en ellos se realizó el ajuste según la dieta y la actividad física.

En un estudio más reciente, con 591 adultos con asma y sin asma seguidos desde los 20 hasta los 40 años, el asma se asoció sustancialmente con la obesidad (OR de 3.9). En el análisis de variables múltiples, la obesidad no fue un factor de riesgo de asma aunque el asma se asoció con mayor riesgo de obesidad. A pesar de que algunos trabajos encontraron que la relación entre ambas entidades es mayor entre las mujeres, otros estudios mostraron resultados diferentes. Por ejemplo, en el *Canadian National Population Health Survey*, la incidencia de asma se asoció con el grado de adiposidad en las mujeres pero no en los hombres. Otros dos estudios prospectivos no confirmaron esta diferencia.

Los estudios epidemiológicos en niños son más heterogéneos aun. Un trabajo prospectivo con 9 828 niños de 6 a 14 años mostró que la obesidad eleva el riesgo de asma; al igual que en algunos estudios en la población adulta, el riesgo parece mayor en las niñas que en los varones, con un riesgo de asma 2.2 veces mayor en el grupo de IMC más alto. En los varones, el riesgo sólo fue 1.4 veces superior. No obstante, la relación entre asma e IMC en niños fue bimodal: hubo mayor incidencia de asma en las categorías más bajas y más altas de IMC. Un estudio realizado en 2003, con 3 792 participantes del *Children's Health Study*, mostró que el sobrepeso y la obesidad se acompañan de elevación del riesgo de asma; más aun, el riesgo fue más alto en varones que en niñas.

Sin embargo, no todos los trabajos muestran los mismos resultados. En uno de ellos, la probabilidad de asma fue de 1.09 en niños de los dos sexos; el valor no se modificó sustancialmente al considerar el IMC. Según algunos grupos, el IMC no es tan buen indicador de

obesidad en niños como en adultos, ni en hombres como en mujeres, por las diferencias en la masa muscular. También es posible que la maduración y el crecimiento pulmonar antes y después de la pubertad tengan participación.

Los estudios pediátricos no mostraron una relación muy fuerte entre la obesidad y la atopia. En los niños que participaron en el NHANES III, la prevalencia de asma y de atopia aumentó en relación con el incremento del IMC. Sin embargo, después de la consideración de otros factores de riesgo, sólo la relación entre el IMC y el asma se mantuvo significativa (OR de 1.77); en cambio, no se observó asociación importante entre el IMC y la atopia. Por el contrario, un trabajo de Nueva Zelanda reveló que en niñas, el IMC se asocia significativamente con la presencia de pruebas cutáneas positivas y con aumento de los niveles séricos de IgE. En el *Childhood Asthma Management Program* (CAMP) el fenotipo del asma se definió con precisión en términos de síntomas, funcionalidad respiratoria, pruebas de atopia e hiperreactividad bronquial. Los resultados de ese trabajo sugirieron que no hay ninguna relación significativa entre el IMC y los marcadores de control del asma, aunque hubo una asociación débil con la tos con el ejercicio y las sibilancias. El IMC no parece influir en el recuento de eosinófilos o en la concentración de IgE pero hubo una débil relación inversa entre el IMC y la reversibilidad a los broncodilatadores. En cambio, no se comprobó un efecto del IMC sobre la hiperreactividad a la metacolina. La interpretación de los resultados, sin embargo, debe realizarse con cuidado ya que la mayoría de los pacientes no tenía maduración puberal y que el IMC promedio fue de 17.09.

El reflujo gastroesofágico y los trastornos del sueño asociados con la respiración (TSR) son dos entidades que con frecuencia se asocian con el asma y la obesidad. En un seguimiento del *European Community Respiratory Health Study* en más de 16 000 participantes se detectó que las manifestaciones clínicas compatibles con reflujo y los síntomas asmáticos son más comunes en pacientes con IMC más alto. Cuando se considera el reflujo gastroesofágico, la obesidad persiste como un factor de riesgo de inicio de asma. Si bien los TSR y la obesidad se asocian independientemente con el asma y las sibilancias, la consideración de los TSR no modifica sustancialmente la fuerza de la asociación entre obesidad y asma. Los resultados de dos trabajos importantes sugieren que aunque el reflujo gastroesofágico y los TSR son patologías concomitantes en sujetos con obesidad y asma, no explican por completo la interacción entre obesidad y asma.

### **Obesidad y fisiología pulmonar**

Se sabe que la obesidad compromete la función del pulmón. Diversos estudios fisiológicos revelaron que los efectos mecánicos pueden ocasionar síntomas sin que aparezcan los trastornos funcionales que caracterizan el asma. La obesidad origina una reducción de la adaptabilidad del sistema respiratorio, de los volúmenes pulmonares y del diámetro de la vía aérea periférica y un aumento de la HRB. También es causa de alteraciones en el flujo sanguíneo pulmonar y origina desequilibrios en la relación ventilación-perfusión.

La adaptabilidad del sistema respiratorio se reduce al menos por tres factores presentes en sujetos obesos: el exceso de tejido blando comprime la caja torácica, hay infiltración grasa de la pared torácica y se produce un incremento del volumen sanguíneo. La consecuencia final es el mayor consumo de oxígeno durante la respiración y la sensación subjetiva de dificultad para respirar. La obesidad también es causa de obstrucción bronquial con reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y de la capacidad vital forzada (CVF). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en asma, la disminución del flujo aéreo es simétrica y se mantiene la relación entre la VEF<sub>1</sub>/CVF; algunos grupos incluso describieron un aumento en dicho cociente, un hallazgo de las patologías restrictivas. Los volúmenes respiratorios disminuyen en la obesidad; la pérdida significativa del peso corporal se asocia con mejoría importante de estos parámetros y de la función de los músculos respiratorios.

La disminución de los volúmenes pulmonares en personas obesas se asocia con reducción del diámetro de la vía aérea periférica. Este cambio se acompaña, a largo plazo, de compromiso de la función del músculo liso y, finalmente, de mayor obstrucción de la vía aérea e HRB. Sin embargo, los estudios que evaluaron la relación entre la reactividad de los bronquios y la obesidad dieron resultados contradictorios. Por ejemplo, el *European Community Respiratory Health Survey*, con más de 11 000 participantes, mostró que el aumento del IMC se asocia con aumento de la HRB en los hombres pero no en las mujeres. Al contrario, otra investigación en 1 971 adultos mostró que el IMC se asocia con el diagnóstico de asma y con disnea y sibilancias pero no con la obstrucción de la vía aérea o con la HRB. Otro trabajo con 5 984 niños reveló que la obesidad se asocia con los

síntomas y con el uso de medicación broncodilatadora pero no con la HRB. Por lo tanto, aunque existen indicios firmes de que la obesidad afecta diversos parámetros funcionales respiratorios, los trabajos fisiológicos no son homogéneos en términos del efecto de la obesidad sobre la obstrucción bronquial, la HRB o el asma. Aun así, los estudios clínicos mostraron que la reducción importante del peso se acompaña de mejoría de los parámetros clínicos y fisiológicos.

### **La influencia de las hormonas sexuales y los genes**

El hecho de que algunos trabajos sugirieron diferencias sexuales en la fuerza de la correlación entre asma y obesidad podría indicar que las hormonas sexuales tienen un papel en dicha interacción. En un estudio se observó que si bien no hay una relación entre el IMC y el asma a los 6 años, la aparición de sobrepeso y obesidad entre los 6 y los 11 años confiere un riesgo sustancialmente más alto de asma; además, el efecto es mayor en niñas que en varones. En mujeres adultas posmenopáusicas, la administración exógena de estrógenos también eleva el riesgo de asma. Asimismo, un estudio reciente mostró que la asociación entre el IMC y la gravedad del asma es más fuerte en mujeres con menarca precoz.

Por el momento no se comprenden con precisión los mecanismos que intervienen en la asociación entre las hormonas sexuales y el asma en el contexto de la obesidad; no obstante, hay indicios de que los estrógenos tienen un papel en este sentido. Es probable que los estrógenos induzcan una desviación inmune con predominio de linfocitos colaboradores Th2 que liberan interleuquinas (IL) específicas de alergia, entre ellas IL-4 e IL-13. Por su parte, el tratamiento de los eosinófilos con beta estradiol se asocia con un incremento significativo de la adhesión de estas células al endotelio microvascular y con desgranulación. En modelos animales se constató que la progesterona se acompaña de aumento de la eosinofilia bronquial y con mayor HRB.

La obesidad y el asma también podrían compartir mecanismos genéticos, y en ese contexto se postulan algunos genes candidatos para ambos trastornos. El receptor beta 3 adrenérgico, localizado fundamentalmente en tejido adiposo, participa en la regulación de la lipólisis y la termogénesis; los sujetos con obesidad importante tienen una mutación en dicho gen que los hace más vulnerables a aumentar de peso. Los polimorfismos en el receptor beta 2 adrenérgico, localizado en el cromosoma 5q31-q32 se asocian con la gravedad del asma y con la respuesta a los beta agonistas. Uno de dichos polimorfismos también se asocia con la obesidad. Por último, los haplotipos del gen del TNF-alfa se relacionan con el asma, la HRB y la obesidad.

### **Conclusiones**

Todavía falta mucho para poder comprender con exactitud la relación entre el asma y la obesidad. Si bien los estudios epidemiológicos longitudinales en adultos sugieren que existe una asociación entre ambas entidades, la interacción es moderada y está influida por diversos factores, entre ellos, edad y sexo, concluyen los autores.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué factores podrían participar en la supuesta asociación entre el asma y la obesidad?**

- A. La concentración de leptina.**
- B. Polimorfismos genéticos.**
- C. Hormonas sexuales.**
- D. Todos ellos.**

**Respuesta Correcta**

## **MULTIPLES VENTAJAS DEL EMPLEO DE UN UNICO INHALADOR COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO Y DE RESCATE EN ASMA**

Londres, Reino Unido

La combinación de agonistas beta 2 de acción prolongada (formoterol) más budesonida en un único inhalador como terapia de mantenimiento y de rescate, permite mejor control de la enfermedad y reduce el índice de exacerbaciones y la cantidad de corticoides inhalados.

European Respiratory Journal 29(3):587-595, Mar 2007

*Autores:*

Barnes PJ

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

Imperial College London

*Título original:*

Scientific Rationale for Using a Single Inhaler For Asthma Control

*Título en castellano:*

Sustento Científico para la Utilización de un Único Inhalador para el Control del Asma

En la actualidad, los corticoides inhalatorios (CI) constituyen el pilar del tratamiento antiasmático. Sin embargo, numerosos estudios revelaron que la combinación de un CI más agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA [*long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist*]), como salmeterol o formoterol, tiene beneficios en los parámetros clínicos y funcionales. El tratamiento combinado también permite reducir el número de exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma leve, moderada o severa persistente. El efecto es mayor al observado con el incremento de la dosis de los CI. Por este motivo, se han desarrollado dos medicamentos combinados: uno con fluticasona y salmeterol (F/S) y el otro con budesonida más formoterol (B/F), cada vez más utilizados en pacientes con asma. Las terapias combinadas incrementan la adherencia de los pacientes al tratamiento y se asocian con mejor control del asma. Otra de sus ventajas radica en que permite utilizar una dosis más baja de CI. La estrategia también tiene beneficios en términos de costo y eficacia. El CI y el LABA ejercen acciones complementarias sobre la compleja fisiopatología de la enfermedad; incluso, podrían tener un efecto sinérgico a nivel molecular.

### **Sustento Clínico de un único inhalador en terapia de mantenimiento y de rescate**

En la práctica, con frecuencia se indican inhaladores que combinan dos fármacos 1 o 2 veces por día. La dosis está relacionada con la severidad del asma y con la necesidad de uso de  $\beta$  agonistas de acción corta (SABA [*short-acting  $\beta_2$ -agonist*]). El uso frecuente de SABA refleja escasa adherencia al tratamiento con CI o la necesidad de incrementar la dosis de estos últimos. En un estudio realizado en 3 000 pacientes se comprobó un control más rápido en quienes recibieron tratamiento con F/S respecto de aquellos que recibieron sólo fluticasona; además, en los primeros, la dosis del CI fue más baja.

Una estrategia aún más nueva consiste en utilizar un inhalador de B/F como terapia de mantenimiento y de rescate en vez de un SABA, como salbutamol o terbutalina. Diversos estudios mostraron que el formoterol es una medicación muy eficaz en el tratamiento del asma, por su comienzo de acción rápido y su efecto prolongado. La aplicación repetida de B/F en las exacerbaciones asmáticas severas se asocia con el mismo efecto broncodilatador que el salbutamol, con menos efectos adversos. La combinación de B/F tiene la misma eficacia que el formoterol solo como terapia de rescate en asma aguda severa. Por el contrario, el salmeterol –si bien ejerce acción broncodilatadora semejante a la del formoterol– tiene un inicio de acción más lento y los efectos adversos son más prolongados. La diferencia probablemente se deba a que el formoterol es un agonista completo, mientras que el salmeterol es un agonista parcial.

## Seguridad de los LABA

En los últimos años, se suscitó gran preocupación por la posible toxicidad de los LABA. En un estudio que evaluó al salmeterol en comparación con placebo en más de 26 000 pacientes se registró un incremento leve pero significativo de la mortalidad asociada con asma y de eventos severos en los pacientes tratados con LABA. No obstante, el análisis por subgrupos reveló que la mayoría de los sujetos fallecidos eran de raza negra y que no recibían simultáneamente CI, a diferencia de lo que establecen las recomendaciones vigentes. El hallazgo también puede ser atribuible a polimorfismos genéticos, más frecuentes en determinadas poblaciones. Sin embargo, lo más probable es que los pacientes que sólo utilizan LABA sobreestiman el efecto broncodilatador sin conocer que la inflamación bronquial subyacente no se modifica con esta forma de tratamiento. Sin duda, el uso simultáneo del LABA con un CI reduce considerablemente este problema. Numerosos trabajos confirman la seguridad de los preparados mixtos en altas dosis en períodos de hasta 12 meses. Estos estudios mostraron reducción del índice de exacerbaciones en comparación con el uso exclusivo de CI, sin que se detectaran efectos adversos importantes.

## Trabajos clínicos sobre un único inhalador para terapia de mantenimiento y de rescate (SMART [*single inhaler for maintenance and relief therapy*])

Un estudio a doble ciego que incluyó a más de 2 500 pacientes mostró que la combinación de B/F como terapia de mantenimiento más aplicaciones adicionales durante las exacerbaciones se asocia con mejoría más notoria de la función respiratoria en comparación con budesonida sola (en dosis más altas) más terbutalina como terapia de rescate.

Asimismo, en el grupo asignado a SMART se comprobó reducción sustancial de las exacerbaciones asmáticas leves y severas; también descendió significativamente la necesidad de utilizar corticoides orales. El asma se controló mejor con el empleo de SMART respecto de budesonida sola más un SABA como rescate. La dosis total de corticoides fue más baja en los pacientes asignados a un único inhalador con las dos drogas. Además, la terapia con SMART se asoció con reducción importante del número de exacerbaciones severas y de la necesidad de uso de corticoides orales. Se logró un mejor control del asma y de la función respiratoria en comparación con otros tratamientos.

Los inhaladores combinados son por lo general menos eficaces en niños. Sin embargo, un estudio que incluyó a pacientes entre los 4 y 11 años demostró que el uso de B/F se asoció con reducción del número de exacerbaciones que demandaron corticoides orales, en comparación con terbutalina como medicación de rescate.

## Formoterol en las exacerbaciones agudas

### *Relajación del músculo liso de la vía aérea*

La acción broncodilatadora del formoterol es rápida, y su uso combinado con un CI evita la aparición de tolerancia al  $\beta$  agonista. Además, el formoterol ejerce otras funciones que parecen contribuir al alivio sintomático de la exacerbación.

### *Reducción de la exudación de plasma*

Durante una exacerbación hay edema de la vía aérea, una situación que contribuye al estrechamiento bronquial. El formoterol inhibe la exudación de plasma en la vía aérea mediante su acción sobre los receptores  $\beta_2$  en las células endoteliales de las vénulas poscapilares, el lugar donde la exudación es mayor. En sujetos que reciben histamina, la macroglobulina  $\beta_2$  en esputo descende sustancialmente con el tratamiento con formoterol; este parámetro refleja indirectamente menor exudación.

### *Estabilización de las células cebadas*

Las células cebadas tienen un papel crucial en la aparición de las exacerbaciones agudas, dado que liberan numerosos mediadores con acción broncoconstrictora; entre ellos, cisteinil leucotrienos, prostaglandinas e histamina. Las células cebadas del pulmón de seres humanos expresan receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en baja densidad; los agonistas  $\beta_2$  inhiben la liberación de mediadores broncoconstrictores, especialmente en las pruebas de broncoconstricción inducida por adenosina. El efecto protector del formoterol sobre las células cebadas se observa a las 2 horas de la administración, lo que indica que la estabilización de las células cebadas es rápida. El tratamiento regular con CI evitaría la aparición de tolerancia en este mecanismo; el efecto sería clínicamente

importante debido a que contribuiría a la reducción del índice de exacerbaciones agudas, como se observó en el estudio

*Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy (FACET).*

*Reducción del número de neutrófilos*

Los neutrófilos de seres humanos expresan receptores  $\beta_2$ ; los agonistas inhiben la liberación de especies reactivas de oxígeno. En modelos animales, hay supresión del reclutamiento de granulocitos en el pulmón. En pacientes con asma leve, después del tratamiento con salmeterol se observa reducción de la cantidad de neutrófilos en las biopsias de bronquios y en lavado broncoalveolar. También hay descenso de la producción de mieloperoxidasa y de lipocalina, lo que sugiere que el fármaco inhibe la desgranulación de los neutrófilos. Un estudio reciente realizado en pacientes con asma leve mostró que el formoterol se asocia con reducción sustancial de los neutrófilos en esputo y de interleuquina 8, que no se logra con los CI. En cambio, los corticoides – no así los LABA– disminuyen la concentración de eosinófilos en esputo. Aunque se debate el papel de los neutrófilos en asma, es probable que durante las exacerbaciones agudas estas células liberen especies reactivas de oxígeno con efectos deletéreos.

### **CI en exacerbaciones agudas**

Se ha señalado que los CI tienen un inicio de acción lento. Por ejemplo, se considera que la disminución de la hiperreactividad bronquial sólo se produce varios meses después del tratamiento. Sin embargo, otras acciones clínicas ocurren mucho antes, lo que explica la mejoría rápida de las manifestaciones clínicas. Asimismo, estudios más recientes han sugerido que los CI suprimen rápidamente la inflamación.

*Mecanismos moleculares de acción*

Los CI atraviesan la membrana de las células blanco, especialmente de las células epiteliales. Los glucocorticoides se unen al receptor de glucocorticoides (RG) en el citoplasma; el complejo pasa luego al núcleo. Algunos genes tienen una región de reconocimiento en la secuencia promotora, un elemento de respuesta a los glucocorticoides (GRE) que se activa al interactuar con el complejo. Uno de los genes que se activan es el de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ ; otro gen es el de la enzima antiinflamatoria proteína-quinasa fosfatasa activada por mitógenos (MKP-1), que es el inhibidor endógeno de vías que dependen de la activación de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAP) proinflamatorias. No obstante, el principal efecto antiinflamatorio de los corticoides está relacionado con la supresión de genes de inflamación, activados por factores de transcripción proinflamatorios; entre ellos, el factor nuclear NF- $\kappa$ B. Este último activa la transcripción mediante la acetilación de histonas. Los genes activados reclutan una enzima nuclear –histona desacetilasa (HDAC) 2–; la consecuencia final es la desacetilación de histonas y la supresión de genes proinflamatorios. Una acción crucial de la HDAC2 es la de desacetilar el RG, con lo cual se inhibe al NF- $\kappa$ B. Estas acciones ocurren pocos minutos después de la administración de los fármacos.

*Efectos antiinflamatorios rápidos en estudios clínicos*

Una única dosis de 2 400  $\mu$ g de budesonida se asocia con disminución importante de los eosinófilos en esputo y con protección contra la obstrucción bronquial inducida por solución salina hipertónica. Asimismo, la protección contra la broncoconstricción inducida por AMP es muy rápida, probablemente por el efecto inhibitorio de los CI sobre las células cebadas.

Las citoquinas correspondientes a un patrón de linfocitos T colaboradores (Th) 2 son importantes en la respuesta inflamatoria de la vía aérea, especialmente en términos de infiltración eosinofílica. Los CI ejercen rápido efecto sobre el reclutamiento de eosinófilos en esputo.

Los corticoides inducen rápidamente palidez de la piel cuando la aplicación es tópica. El efecto posiblemente sea atribuible a la vasoconstricción de los vasos de la dermis. En las vías aéreas ocurriría algo similar, dado que se ha constatado reducción del flujo sanguíneo a los 30 minutos de la administración de un CI. Los estudios en conjunto sugieren que los CI ejercen un rápido efecto antiinflamatorio. En el contexto de la terapia de rescate por exacerbación aguda, la acción antiinflamatoria del inhalador con B/F evitaría la progresión de la crisis. De hecho, ambas drogas ejercen efectos antiinflamatorios durante una exacerbación.

### **Interacciones entre los agonistas $\beta_2$ y los corticoides**

Existen interacciones positivas entre los agonistas  $\beta$  adrenérgicos y los corticoides; esto podría explicar el efecto del tratamiento combinado como terapia de mantenimiento y de rescate. Los corticoides aumentan la transcripción del gen de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en la superficie celular; el efecto ocurre rápidamente. Se comprobó en modelos experimentales que los corticoides evitan la reducción de la expresión de los receptores  $\beta_2$  en el pulmón y la tolerancia que aparece tras períodos prolongados de tratamiento con agonistas  $\beta_2$ . Es posible que el efecto no sea muy relevante en la respuesta broncodilatadora, por la amplia reserva de receptores en las células de músculo liso de la vía aérea. En cambio, en lo que se refiere a otros efectos (no broncodilatadores), la acción tendría mucha mayor importancia clínica porque no hay reserva de estos receptores. Los corticoides preservarían la acción de los agonistas  $\beta_2$  en las células cebadas y en los neutrófilos que presentan rápidamente taquifilaxia en respuesta a los  $\beta$  adrenérgicos. Por otra parte, es cada vez mayor la información que sugiere que los agonistas  $\beta_2$ , especialmente los LABA, aumentan la acción de los corticoides. El salmeterol aumenta la translocación del RG en líneas de células epiteliales y de macrófagos, en las que se comprueba un aumento de la unión del RG al GRE. Además, algunos estudios funcionales mostraron que los LABA incrementan el efecto antiinflamatorio de los esteroides en las células de músculo liso bronquial. Estas células tienen un papel central en la inflamación, dado que liberan mediadores inflamatorios en la vía aérea de los pacientes con asma. En células cultivadas, la combinación de un LABA y un CI se ha asociado con supresión sinérgica de las quimioquinas liberadas durante una infección por rinovirus; lo observado es muy importante porque estas infecciones virales constituyen uno de los principales desencadenantes de las exacerbaciones asmáticas. La información sugiere que hay interacción entre los corticoides y los agonistas  $\beta_2$ ; cada droga aumenta el efecto del otro fármaco, lo que es particularmente importante en relación con el uso de B/F como terapia de rescate.

### **Perspectivas futuras**

El empleo de SMART constituye una estrategia muy efectiva, especialmente en términos de reducción de las exacerbaciones asmáticas; además, es simple para los pacientes y es ventajosa en la relación costo-beneficio. No hay dudas de que esta modalidad de terapia revolucionará el tratamiento del asma, proveyendo un control más efectivo con menores dosis de CI.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de las siguientes combinaciones farmacológicas es una buena opción como terapia de mantenimiento y de rescate en en asma?**

- A. Salmeterol más fluticasona.**
- B. Salmeterol más beclometasona.**
- C. Formoterol más budesonida.**
- D. Formoterol más salmeterol.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● EL TABAQUISMO ES EL PRIMER FACTOR DE RIESGO PARA LA EPOC

Groningen, Países Bajos

El hábito de fumar incrementa considerablemente el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además compromete el efecto del tratamiento tanto en la EPOC como en el asma y contribuye, en combinación con la enfermedad obstructiva crónica, al mayor riesgo cardiovascular.

European Respiratory Journal 29(3): 438-445, Mar 2007

*Autores:*

Hylkema MN, Sterk PJ, De Boer WI, Postman DS

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

University Medical Center Groningen

*Título original:*

Tobacco Use in Relation to COPD and Asthma

*Título en castellano:*

El Consumo de Tabaco en Relación con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el Asma

El tabaquismo es el principal factor de riesgo de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A pesar de los intentos de varias organizaciones internacionales para que la población comprenda los riesgos asociados con el hábito de fumar, la cantidad de personas que fuman es cada vez más alta. Es de esperar que las nuevas leyes promulgadas en este sentido ayuden a revertir este fenómeno. En 2005 se efectuó un simposio en los Países Bajos sobre "El hábito de fumar como objetivo en la EPOC y el asma". Los participantes analizaron la epidemiología, la genética y la psicología subyacente de las personas que fuman; los efectos del tabaquismo durante la gestación y las consecuencias del hábito de fumar sobre la patogenia y el tratamiento de dichas enfermedades; también se evaluó el efecto del abandono del hábito.

### **Tendencias del tabaquismo en Europa**

Según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a principios de 2002, fumaba alrededor del 30% de la población adulta de los países de la Unión Europea. La frecuencia más elevada se detectó en Grecia, mientras que el número más bajo se encontró en Suecia. Con excepción de este último país, en todos los demás la prevalencia del hábito de fumar es mayor en los hombres respecto de las mujeres. Lamentablemente, los indicios no son alentadores: se espera que la "epidemia" de tabaquismo se eleve en los años venideros, especialmente en los países con pocos recursos económicos. Las autoridades en conjunto deberán implementar programas específicos de educación y prevención para revertir dicha tendencia.

### **Genética y psicología de la adicción al tabaco**

Se considera que la interrupción del hábito de fumar es una de las medidas más importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad de la población. Sin embargo, los profesionales sufren gran decepción cuando comprueban que, a pesar de sus esfuerzos, los pacientes con enfermedad respiratoria siguen fumando. Para comprender este patrón de comportamiento debe conocerse el efecto que la nicotina ejerce en los centros cerebrales de motivación. Clásicamente se pensó que el tabaquismo era una manifestación de la dependencia biológica a la nicotina o una conducta rutinaria aprendida. Sin embargo, los estudios más recientes sugieren que los aspectos biológicos y psicológicos deben evaluarse integralmente. La magnitud de la acción de la nicotina en el cerebro depende, en gran medida, del sistema de liberación y de las concentraciones que llegan al sistema nervioso central. Además, la exposición crónica a la nicotina se asocia con modificaciones en la estructura y en la función del cerebro.

Los estudios clínicos pusieron de manifiesto diferencias individuales en relación con la dependencia a la nicotina y en el éxito cuando se intenta dejar de fumar. En parte, las diferencias de un sujeto a otro tendrían que ver con polimorfismos en ciertos genes (por ejemplo, los dopaminérgicos) y con la actividad de algunas enzimas, por ejemplo, las isoenzimas CYP2A6 y CYP2D6 del citocromo P450, que intervienen en el metabolismo de la nicotina. La EPOC aparece especialmente en fuertes fumadores y ciertos polimorfismos tendrían que ver con la falta de éxito cuando se intenta dejar de fumar. Otros factores que deben tenerse en cuenta en la aparición de enfisema y obstrucción bronquial son la edad, el sexo, la contaminación ambiental y el nivel social.

### **Consecuencias del tabaquismo durante la gestación y en la primera infancia**

Las enfermedades alérgicas son multifactoriales pero se sabe que el tabaquismo materno es un factor que ejerce una clara influencia negativa. El feto está expuesto directamente a los efectos tóxicos de la nicotina y es más vulnerable por su estado de inmadurez. Los sistemas en maduración son más susceptibles al daño porque tienen un gran número de células en proliferación; asimismo, presentan poca actividad de desintoxicación y de reparación del daño del ADN. Específicamente, los efectos de la nicotina sobre las vías aéreas en crecimiento y sobre el sistema inmune podrían contribuir al mayor riesgo de presentar asma y alergia.

El hábito de fumar durante la gestación induce efectos importantes sobre la función pulmonar neonatal; muchos de estos efectos persisten durante la infancia. La menor funcionalidad respiratoria en niños en edad escolar parece asociarse con la exposición al tabaco durante el embarazo. Estos niños tienen un índice sustancialmente más alto de infecciones respiratorias y de asma. Además, el tabaquismo actúa desfavorablemente sobre la estructura y la función de la vía aérea y tiene consecuencias importantes en la aparición de enfermedades respiratorias crónicas. El tabaquismo materno durante la gestación se acompaña de mayor concentración de IgE en sangre de cordón umbilical, de mayor producción de citoquinas y de respuestas linfoproliferativas, tal vez a través del daño oxidativo. Los niños de madres fumadoras también son más vulnerables a la infección que, a su vez, influye en la aparición de asma y alergia.

### **Interacción entre el tabaquismo y genes que predisponen a asma y EPOC**

Numerosos estudios epidemiológicos y familiares mostraron que los genes que predisponen al asma interactúan con la exposición al tabaco ambiental (ETA) en los primeros años de vida. Uno de estos genes, ubicado en el cromosoma 5q, sólo se encontró en familias con niños con ETA. Los genes de la glutatión-S transferasa (GST) están involucrados en diversas vías de desintoxicación metabólica, incluso en respuesta al estrés oxidativo. Las deleciones en el *GSTM1* y en el *GSTT1* son bastante frecuentes y podrían asociarse con trastornos en la depuración de toxinas, por ejemplo las presentes en el cigarrillo. Un estudio con 2 950 niños reveló que la asociación entre ETA, asma y sibilancias sólo se observa en niños portadores del genotipo con mutación completa *GSTM1*. Por su parte, una investigación en Alemania mostró que la ETA se asocia con menor funcionalidad respiratoria en niños con el genotipo con mutación completa *GSTT1*. Sin embargo, se requiere mayor investigación para comprender por qué sólo un porcentaje de los individuos que fuman presentan EPOC.

### **Efectos sistémicos del cigarrillo**

Cada vez se reconoce más que la EPOC es una enfermedad sistémica, con atrofia muscular y pérdida de masa ósea. Es posible que la inflamación en los enfermos con EPOC participe en la aparición de eventos cardiovasculares, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. La concentración de proteína C-reactiva (PCR) se asocia con EPOC y con enfermedad cardiovascular. Por su parte, la elevación de la concentración de PCR predice EA en pacientes con EPOC. Asimismo, los niveles altos de PCR anticipan eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y muerte súbita), incluso en individuos sanos, sin antecedentes cardiovasculares. Los corticoides sistémicos se asocian con reducción de la concentración de la PCR y de otras citoquinas inflamatorias en enfermos con EPOC. Sin embargo, no hay indicios que sugieran que el descenso de la PCR se acompañe de mejor evolución de la EPOC. La respuesta inflamatoria es un proceso sumamente complejo y se necesitan más estudios para comprender la asociación entre la inflamación y diversas enfermedades.

### **Tabaquismo y pequeña vía aérea**

Los sujetos que fuman, independientemente de que padezcan EPOC, tienen inflamación y fibrosis de la pequeña vía aérea (PVA). La enfermedad de la PVA se correlaciona con compromiso de la funcionalidad respiratoria. Aunque existen varios procedimientos no invasivos que permiten determinar la enfermedad de la PVA (espirometría, tomografía computarizada), ninguno de ellos es completamente satisfactorio. El cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y la capacidad vital y la prueba de nitrógeno en aire respirado representan los mejores parámetros predictivos de aparición de EPOC, en personas fumadoras. Más aun, algunos grupos consideran que la medición de nitrógeno en aire es el mejor procedimiento para valorar el estado de la PVA.

La tomografía computarizada de alta resolución también es útil para estimar las dimensiones de la PVA en fumadores. El atrapamiento aéreo refleja inflamación, específicamente infiltrado celular inflamatorio en la capa de músculo liso. Recientemente se sugirió que la limitación del flujo de aire en pacientes con EPOC se relaciona más con la PVA que con la vía aérea proximal. Los trabajos en conjunto confirman que el cigarrillo afecta sustancialmente la histología y la función de la PVA. Aunque las técnicas para su valoración todavía no son aplicables en la clínica son de gran ayuda para la clasificación de los subfenotipos de EPOC.

### **Tabaquismo y evolución del tratamiento en asma y EPOC**

Los pacientes asmáticos que fuman tienen más riesgo de muerte, síntomas más graves y una declinación acelerada de la funcionalidad respiratoria. Asimismo, los asmáticos fumadores que presentan un episodio de asma casi fatal tienen una evolución más desfavorable. Además, presentan un patrón distinto de inflamación en la vía aérea: tienen infiltración a predominio de neutrófilos y elevación de la interleuquina 8 en esputo, hallazgos de gran importancia clínica y terapéutica. De hecho, el hábito de fumar puede conferir un estado de resistencia a la terapia con corticoides. Aunque todavía no se conocen los mecanismos involucrados, es posible que participe el menor acceso de las drogas a los pulmones por el aumento de la secreción y de la permeabilidad vascular, el estrés oxidativo, las anormalidades en la función de los receptores de glucocorticoides y la farmacocinética comprometida de los esteroides. La acetilación y desacetilación de histonas tienen un papel esencial en la regulación de genes inflamatorios y en el efecto antiinflamatorio de los corticoides.

El cigarrillo compromete el equilibrio entre la acetilación y la desacetilación de histonas nucleares; el resultado final es la transcripción exagerada de genes proinflamatorios en los pulmones. Las estrategias terapéuticas destinadas a aumentar la actividad de las enzimas que participan en la desacetilación de histonas podrían reducir la inflamación y restaurar la sensibilidad a los glucocorticoides. La teofilina en dosis bajas, los antioxidantes y los inhibidores de la sintasa de óxido nítrico son algunos ejemplos. Por el momento, sin embargo, la medida más favorable es la interrupción del hábito de fumar: se vio que cuando los pacientes con asma dejan de fumar, la respuesta a los corticoides se recupera parcialmente.

### **Abandono del hábito**

#### *Adolescentes*

El 82% de los adultos que fuman comenzaron con el hábito antes de los 18 años. Por este motivo, la mayoría de los programas de prevención se realizó en el ámbito escolar para evitar que los adolescentes comiencen a fumar. Desafortunadamente estos programas tienen poco éxito a largo plazo y se estima que alrededor de uno de cada cuatro adolescentes empieza a fumar. En cambio, se comprobó que un abordaje dirigido por el profesional médico con un programa computarizado interactivo se asocia con la interrupción del tabaquismo en alrededor del 24% de los adolescentes, más del doble de los que lo hacen sin el programa específico de intervención. Sin embargo, el éxito parece desaparecer unos 2 años después.

#### *Pacientes con EPOC*

La interrupción del hábito de fumar puede retrasar la declinación de la función respiratoria, en cualquier estadio de la enfermedad. No obstante, muchos enfermos siguen sintomáticos y con exacerbaciones agudas después de interrumpir el hábito. Además, la inflamación de la vía aérea persiste, tal vez como parte del proceso de reparación bronquial.

### *Efecto del cese en hombres y mujeres*

La prevalencia de EPOC es mayor en hombres que en mujeres. Aun así, algunos trabajos sugieren que las mujeres son más susceptibles que los hombres al efecto dañino del cigarrillo, un fenómeno que podría explicar el aumento que se observó recientemente en la prevalencia de la enfermedad entre mujeres. Las diferencias, sin embargo, varían de un país a otro. De hecho, el *Lung Health Study* mostró que las mujeres que dejan de fumar recuperan el doble de función pulmonar respecto de los hombres. Al contrario, si siguen fumando, el deterioro de la funcionalidad respiratoria es mucho más importante que en los varones. Es importante que las pacientes comprendan estas diferencias ya que el abandono del hábito es más difícil para las mujeres que para los hombres. Además, en las mujeres, la ganancia de la funcionalidad pulmonar depende de cuánto fumaron; un efecto menos notable en los hombres. La interrupción del hábito de fumar es exitosa a cualquier edad aunque el beneficio es mayor cuanto antes se produce el cese. Las estrategias de educación y el tratamiento adicional con nicotina o con bupropión son algunas de las opciones que pueden contribuir a que el enfermo deje de fumar.

### **Perspectivas y conclusiones**

Según las estimaciones de la OMS, hacia 2050 habrá 2 000 millones de fumadores y se producirán unos 10 millones de muertes asociadas con el cigarrillo. En virtud de que los programas para dejar de fumar sólo tienen un éxito parcial, los gobiernos deberán participar en las campañas e implementar medidas que obstaculicen el inicio y la continuidad del hábito, por ejemplo, a través del incremento de los impuestos, con la incorporación de restricciones para la venta de cigarrillos a determinadas edades, con mejores campañas informativas sobre los riesgos y con medidas que ayuden a dejar de fumar. En el futuro deberá intentarse que la cantidad de alquitrán, nicotina y otros productos tóxicos contenidos en los cigarrillos aparezca claramente en el paquete. El tabaquismo es un importante problema en salud pública y debe ser abordado con mayor énfasis por las autoridades y por los profesionales. La interrupción es la mejor manera de evitar la progresión de la declinación respiratoria en pacientes con EPOC, de mejorar la respuesta al tratamiento en asma y en EPOC y de reducir la aparición de numerosos tumores y la prevalencia de enfermedad cardiovascular. Las escuelas son un ámbito apropiado para impartir programas educativos, concluyen los autores.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué estudios son más útiles para detectar enfermedad de la pequeña vía aérea en pacientes fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?**

- A. Espirometría (relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital).**
- B. La prueba de nitrógeno en aire respirado.**
- C. La tomografía computarizada de alta resolución.**
- D. Todos ellos.**

### **Respuesta Correcta**

## LOS VALORES DE LA ESPIROMETRIA CON UN APARATO PARA USO DOMESTICO SE CORRELACIONAN POCO CON OTROS INDICES DE ACTIVIDAD EN ASMA

Zwolle, Países Bajos

Las variaciones en el pico de flujo y en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, registradas con un espirómetro portátil en el hogar, muestran poca correlación con otros marcadores de actividad en niños con asma, un fenómeno que complica el uso de estos equipos para el monitoreo de la enfermedad.

European Respiratory Journal 28(6): 1131-1137, Dic 2006

*Autores:*

Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP

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

Princess Amalia Children's Clinic

*Título original:*

Home Spirometry and Asthma Severity in Children

*Título en castellano:*

Espirometría en el Hogar y Gravedad del Asma en Niños

### Introducción

La determinación de la funcionalidad respiratoria es un parámetro esencial en el tratamiento de pacientes con asma puesto que así se puede lograr un mejor control de la enfermedad. La medición de la reactividad bronquial también es de ayuda en este sentido ya que refleja la magnitud de la inflamación en la vía aérea. Algunos estudios en adultos mostraron que la consideración de una medición de reactividad bronquial se asocia con un mejor control y con reducción importante de la inflamación. No obstante, tanto la espirometría como las mediciones de inflamación deben realizarse en un ámbito hospitalario; otra limitación es que no son de ayuda para estimar la variabilidad inherente al asma. La determinación diaria del pico de flujo espiratorio (PEF) en el hogar permitiría conocer dicha variabilidad; es por ello que esta medición está incorporada en las pautas internacionales de abordaje del paciente asmático. Los resultados de los primeros estudios mostraron que existe una correlación bastante firme entre las mediciones de PEF y de la hiperreactividad bronquial (HRB) en adultos. Sin embargo, los trabajos más recientes cuestionan este punto, especialmente en enfermos que reciben tratamiento con corticoides inhalatorios (CI). Además, se constató que el registro por escrito de los valores del PEF no es confiable. Por este motivo se supuso que la utilización de espirómetros electrónicos portátiles sería de más valor en este sentido. En este trabajo, los autores evalúan la relación entre las determinaciones del PEF y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ) y sus variaciones con la ayuda de un espirómetro electrónico para uso domiciliario. Además, comparan estos parámetros con otros que reflejan la gravedad de la enfermedad en niños con asma crónica persistente.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron enfermos de 6 a 16 años con asma leve a moderada persistente. Todos estaban tratados con CI en dosis de 200  $\mu$ g o menos de fluticasona o con 400  $\mu$ g o menos por día de budesonida o beclometasona en los últimos 6 meses como mínimo. Se excluyeron niños que habían recibido corticoides por vía oral en el transcurso de las 4 semanas anteriores al estudio. Se efectuó estudio funcional respiratorio con un neumotacógrafo, según las recomendaciones de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society*. Los broncodilatadores de acción corta y prolongada se suspendieron 8 y 24 horas antes, respectivamente, de cada sesión. Al inicio de un

período de 3 meses se determinó el grado de HRB con una prueba de provocación con metacolina; al final del período, los enfermos realizaron una nueva prueba funcional (para conocer la curva de flujo-volumen) antes y después de la inhalación de 800 µg de salbutamol. Los niños de 7 años o más y un progenitor completaron el cuestionario de calidad de vida específico de asma –*Asthma (Caregiver's) Quality of Life Questionnaire*– que se expresa en una escala de 7 puntos; los valores más altos denotan mejor calidad de vida.

En la primera visita los padres fueron instruidos para el uso del espirómetro portátil, validado con anterioridad. Los niños debían registrar tres maniobras dos veces por día con el aparato; sólo se aceptaron los valores de VEF<sub>1</sub> cuando la capacidad vital forzada fue mayor que el VEF<sub>1</sub>. El dispositivo, señalan los autores, almacena automáticamente el mayor valor del PEF y del VEF<sub>1</sub> de las tres maniobras.

Durante los 3 meses, los pacientes también registraron en un diario el puntaje de síntomas en una escala visual analógica, dos veces por día, antes de la medición funcional y de la medicación. Los enfermos debían anotar la medicación de rescate y las exacerbaciones asmáticas. Una vez por mes los datos del espirómetro se cargaron en una computadora; después de la inspección cuidadosa según un algoritmo establecido de antemano se excluyeron los registros correspondientes a maniobras erróneas. El PEF y la gravedad del asma se expresaron como el porcentaje del mejor valor personal mientras que el VEF<sub>1</sub> se expresó como el porcentaje del valor esperado. Se determinaron las variaciones diarias en el VEF<sub>1</sub> y en el PEF sólo en los niños que cumplieron con el 80% o más de las determinaciones.

## Resultados

Cuarenta y dos niños completaron la investigación. El 91.5% cumplió con la valoración espirométrica y el 98.7% con el registro sintomático. Los errores técnicos explicaron menos del 10% de los datos no computables.

La variación promedio del PEF en los 3 meses de estudio se correlacionó significativamente con la HRB (coeficiente de correlación de Spearman,  $r_s = -0.43$ ,  $p = 0.009$ ) y con la respuesta a los broncodilatadores ( $r_s = 0.34$ ;  $p = 0.04$ ). La variación promedio del PEF y del VEF<sub>1</sub> no se correlacionó con el puntaje de gravedad del asma ni con los resultados del cuestionario de calidad de vida.

Las correlaciones entre la gravedad del asma y los índices espirométricos fueron muy variables en cada enfermo; además se constató una gran variación entre los pacientes y en un mismo sujeto en las relaciones entre el VEF<sub>1</sub>, el PEF y los puntajes de gravedad. Si bien el aumento de la gravedad se acompañó de disminución del PEF y del VEF<sub>1</sub>, en algunos enfermos se observó la relación opuesta (incremento del VEF<sub>1</sub> y del PEF). En función de estas variaciones se establecieron cuatro patrones de correlación: de concordancia razonable (n: 7, 19.5%); disociación importante (n: 9, 25%), pacientes con escasa percepción (n: 13; 36%) y enfermos con percepción máxima de los síntomas (n: 7, 19.5%). La concordancia de los valores de PEF y VEF<sub>1</sub>, llamativamente, fue muy variable en cada paciente: sólo el 67% tuvo una concordancia aceptable. Las caídas del PEF por debajo del 80% o por debajo del 60% del mejor valor personal se acompañaron de una gran variabilidad en los valores de VEF<sub>1</sub>.

## Discusión

Los resultados de este trabajo sugieren que en niños con asma existe poca correlación entre la variación del PEF, según los registros de un espirómetro portátil, y otros parámetros de gravedad del asma. Por lo tanto, este instrumento no parece ser de gran utilidad en la práctica diaria. Lo mismo ocurrió con los valores del VEF<sub>1</sub>. La falta de confiabilidad de los registros manuales podría anularse con el uso de este dispositivo pero, aun así, la concordancia no es suficiente. En opinión de los autores, la escasa correlación entre pacientes y en el mismo enfermo limita considerablemente el uso de este dispositivo.

Clásicamente se acepta que la variación de la funcionalidad respiratoria es una de las principales características del asma y que los valores del PEF reflejan dicha variabilidad. En este trabajo, aunque la variación del PEF reflejó parcialmente la variabilidad en los síntomas en algunos enfermos, en la mayoría de los casos no se observó ninguna correlación. De hecho, en el 80% de los participantes se comprobó una disociación absoluta entre los índices de funcionalidad respiratoria registrados en el hogar y los valores de la escala sintomática, algo parecido a lo que se detectó con anterioridad al usar dispositivos mecánicos de medición del PEF. Podría considerarse

que algunos de estos enfermos “perciben poco” el agravamiento de la enfermedad: refirieron menos síntomas a pesar de la variación sustancial en el PEF y en el VEF<sub>1</sub>; otros, por el contrario, parecen ser extremadamente sensibles a los cambios sintomáticos a pesar de una modificación más débil en los parámetros funcionales. Otro hallazgo importante de la investigación actual fue la escasa correlación entre las modificaciones del PEF y del VEF<sub>1</sub>, que representa el mejor indicador de obstrucción de la vía aérea periférica. Aunque posiblemente esta discordancia podría desaparecer con una mejor técnica, no existen dudas de que en algunos pacientes hay una disociación absoluta entre ambas determinaciones. En el estudio, los broncodilatadores se utilizaron poco, de manera tal que los hallazgos no pueden atribuirse a la medicación. Asimismo, la reducción del PEF por debajo del 80% o por debajo del 60% del mejor valor personal –parámetros que en la práctica habitualmente se utilizan para decidir el aumento de la medicación– se asoció con descensos muy variables del VEF<sub>1</sub>. Este fenómeno indica que ambas mediciones no reflejan exactamente lo mismo y que, por ende, no son intercambiables en el momento de valorar la magnitud de la obstrucción bronquial. Los autores recuerdan que el VEF<sub>1</sub> depende menos del esfuerzo del paciente y por ello es un mejor indicador de la obstrucción de la pequeña vía aérea. Así, el monitoreo del VEF<sub>1</sub> sería más útil que el registro diario del PEF para conocer el grado de obstrucción. Asimismo, añaden los especialistas, es posible que la discordancia entre los cambios del VEF<sub>1</sub> y del PEF obedezca en parte a que el primero es un mejor indicador de la obstrucción de la pequeña vía aérea. Sin embargo, en este estudio, la relación entre la variabilidad del VEF<sub>1</sub> y otros parámetros de actividad de la enfermedad fue tan variable como la del PEF. Los espirómetros hogareños están fabricados para medir la funcionalidad respiratoria según estándares internacionales; por lo tanto, es más factible que los resultados obedezcan a que la maniobra realizada en la casa no es correcta. Si la caída del PEF puede acompañarse de valores de VEF<sub>1</sub> entre el 18% y entre el 120% del esperado es difícil establecer cuál es la mejor determinación para guiar el tratamiento. La valoración de ambos parámetros podría motivar conductas inapropiadas, cuando no hay una buena correlación entre ambos.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué utilidad tiene la valoración espirométrica en el hogar con un equipo portátil en niños con asma?**

- A. Excelente correlación con otros marcadores de gravedad.**
- B. Excelente correlación con la hiperreactividad.**
- C. Excelente correlación con la respuesta a los broncodilatadores.**
- D. Las variaciones en el pico de flujo y el volumen espiratorio forzado en un segundo se correlacionan poco con otros marcadores de actividad.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● LOS ANTIHISTAMINICOS DE SEGUNDA GENERACION SON EXCELENTES ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA

Memphis, EE.UU.

Los antihistamínicos de segunda generación –loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina y levocetirizina– son muy eficaces para controlar los síntomas clínicos de la rinitis alérgica estacional y perenne; además, se asocian con excelente perfil de seguridad.

Drugs 66(18):2309-2319, 0 2006

*Autores:*

Lehman JM, Blaiss MS

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

*Título original:*

Selecting the Optimal Oral Antihistamine for Patients with Allergic Rhinitis

*Título en castellano:*

Selección del Antihistamínico Oral Óptimo para Pacientes con Rinitis Alérgica

La rinitis alérgica (RA) afecta a entre un 10% y 30% de los sujetos adultos y hasta 40% de niños. La RA y sus complicaciones –sinusitis y otitis media– motivan un importante número de consultas cada año.

La RA es una inflamación mediada por inmunoglobulina (Ig) E y los síntomas clínicos incluyen estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal; también son frecuentes las manifestaciones oculares –prurito, edema y lagrimeo–. Esta enfermedad afecta considerablemente la calidad de vida y ocasiona trastornos del sueño y en las actividades cotidianas de trabajo o estudio. La mayoría de los pacientes con asma tiene RA y se ha observado que la RA puede complicar la evolución de la enfermedad pulmonar. La RA puede ser estacional o perenne, según los alérgenos involucrados. Las recomendaciones más recientes de *Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma* establecen una nueva clasificación de la RA: intermitente y persistente, que no se corresponden con exactitud a las denominaciones de estacional o perenne. El tratamiento de la RA incluye la evitación de los alérgenos responsables, la administración de fármacos y la inmunoterapia específica.

### **Fisiopatología de la RA**

Los pacientes atópicos tienen mayor predisposición genética a presentar reacciones mediadas por linfocitos colaboradores ( $T_H2$ ). La sensibilización frente a alérgenos específicos inhalables es consecuencia de su presentación a los linfocitos  $CD4^+$ ,  $T_H2$  que liberan interleuquina (IL) 3, IL-4, IL-5 e IL-13, entre otras. Estas citoquinas inducen la producción de IgE específica para el alérgeno por parte de los linfocitos B. La IgE se une a receptores de alta afinidad en células cebadas y basófilos y, ante una nueva exposición, el alérgeno se fija a la IgE presente en la superficie de estas células, con lo cual se desencadena una sucesión de eventos responsables de los síntomas. En la fase temprana o aguda, el alérgeno se une a la IgE y, como consecuencia, las células cebadas y los basófilos sufren desgranulación (liberan mediadores inflamatorios presentes en sus gránulos, como histamina, triptasa, quimasa, heparina) y sintetizan otros mediadores, como prostaglandinas  $D_2$ , cisteinil leucotrienos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  y  $LTE_4$ ) y factor activador de plaquetas. La histamina es un mediador importante en la fase aguda: induce aumento de la permeabilidad vascular y estimula las terminales nerviosas, y el resultado es la combinación de los síntomas

mencionados con anterioridad.

Varias horas después de esta fase temprana se produce la fase tardía, caracterizada por la infiltración con eosinófilos, basófilos, linfocitos T, neutrófilos y macrófagos en el tejido nasal. Estas células liberan más citoquinas y otros mediadores inflamatorios. La proteína básica mayor, la proteína catiónica de eosinófilos y los leucotrienos afectan la integridad del epitelio y ocasionan inflamación alérgica crónica.

### **Tratamiento farmacológico de la RA**

La histamina es liberada fundamentalmente por los basófilos y las células cebadas después del entrecruzamiento de los receptores de alta afinidad para la IgE, en contacto con el alérgeno. Existen al menos 4 tipos de receptores para la histamina pero en la mayoría de los procesos alérgicos participa el receptor 1. Los antihistamínicos (antiH<sub>1</sub>) de segunda generación tienen elevada avidez y selectividad por los receptores H<sub>1</sub>. Además, son agonistas inversos que se combinan y estabilizan la forma inactiva del receptor; asimismo, los antiH<sub>1</sub> de segunda generación tienen propiedades antiinflamatorias y antialérgicas: inhiben la liberación de mediadores de las células cebadas y de los basófilos por un efecto directo sobre los canales de calcio. El tratamiento previo con un antiH<sub>1</sub> disminuye la respuesta precoz en una prueba de provocación con el alérgeno al disminuir los niveles de moléculas proinflamatorias de adhesión celular, de citoquinas y de mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandinas.

#### *AntiH<sub>1</sub> de primera generación por vía oral*

La difenhidramina, clorfenamina (clorfeniramina), bromfeniramina e hidroxicina tienen acción sedante y son eficaces para controlar la rinorrea, los estornudos y el prurito nasal. Sin embargo, debido a que atraviesan la barrera hematoencefálica, se asocian con efectos adversos graves, entre ellos, sedación, inclusive cuando se los toma por la noche (hay descenso del estado de alerta y del rendimiento hasta el día siguiente). Además, tienen escasa selectividad por los receptores H<sub>1</sub> y también actúan sobre los receptores muscarínicos, mecanismo que explica los efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, retención urinaria, constipación y taquicardia. No se los considera una opción de primera línea en el tratamiento de la RA.

#### *AntiH<sub>1</sub> de segunda generación por vía oral*

Se introdujeron a principios de la década del 80 con la finalidad de mejorar el perfil de toxicidad de los antiH<sub>1</sub> de primera generación. Los fármacos más nuevos tienen mayor selectividad por los receptores de histamina, menor o nula sedación, comienzo más rápido de acción, efecto más prolongado y menos manifestaciones secundarias. Además, la mayoría tiene acción antialérgica y antiinflamatoria. La farmacocinética de los antiH<sub>1</sub> de segunda generación es favorable; son absorbidos casi por completo, tienen amplia distribución tisular con pasaje mínimo al sistema nervioso central y acción prolongada, por lo que se los puede administrar 1 vez por día. Además de determinar la eficacia clínica, los estudios más nuevos que valoran la utilidad de una determinada droga analizan parámetros de calidad de vida. Varios trabajos controlados confirmaron la eficacia clínica de los antiH<sub>1</sub> de segunda generación; además, en general demostraron elevado índice de satisfacción por parte de los pacientes y muy buen perfil de seguridad. Su administración se asocia con mejoría sustancial de la calidad de vida.

*Cetirizina.* Es un metabolito de la hidroxicina, se asocia con bajo volumen de distribución, baja concentración en suero y menor afinidad por el miocardio, por lo que tiene menor cardiotoxicidad. Es rápidamente absorbido y logra la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora. Además de unirse a los receptores de histamina, la cetirizina inhibe la quimiotaxis de eosinófilos, con lo cual se atenúa la fase tardía de la reacción alérgica. Es el único antiH<sub>1</sub> de segunda generación que puede ocasionar sedación. Numerosos estudios mostraron que es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la RA estacional y perenne. También mejora la calidad de vida, el funcionamiento físico y social, la vitalidad y el estado mental.

*Loratadina.* Tiene una acción protectora sobre la fase precoz y tardía de la reacción alérgica conjuntival. Es un antiH<sub>1</sub> no sedante cuando se lo utiliza en la dosis recomendada de 10 mg por día. Por el contrario, las dosis de 20 mg o 40 mg diarios se acompañan de sedación sustancial en algunas pruebas específicas.

*Fexofenadina.* Es el metabolito activo de la terfenadina y, a diferencia de esta última, no es cardiotoxica. Bloquea los receptores H<sub>1</sub> y reduce la respuesta inflamatoria mediada por células cebadas, basófilos, células epiteliales, eosinófilos y linfocitos. También tiene actividad antiinflamatoria (*in vitro* inhibe la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1). En numerosos estudios se comprobó que la fexofenadina es más eficaz que el placebo en el alivio de los síntomas de la RA estacional; en los EE.UU. está aprobada para pacientes con RA estacional pero no en la de tipo perenne. En un estudio de comparación, la fexofenadina en dosis de 120 mg por día fue igual de eficaz que 10 mg de loratadina. Sin embargo, la primera alivió más la congestión nasal, el prurito, la rinorrea y la irritación conjuntival. También mejora ciertos dominios de la calidad de vida.

*Desloratadina.* Es el metabolito activo de la loratadina; está aprobada para pacientes de 12 años o más con RA estacional y perenne. Presenta la mayor avidez por los receptores H<sub>1</sub>; sin embargo, tiene poca selectividad. Inhibe la liberación de IL-4 e IL-13 por los basófilos. Al igual que la loratadina induce sedación cuando se la emplea en dosis más altas que las recomendadas. Dos estudios aleatorizados mostraron que la desloratadina disminuye significativamente los síntomas de la RA, respecto de placebo; además, mejora el funcionamiento social.

*Levocetirizina.* Es el enantiómero de la cetirizina; inhibe la migración transendotelial de los eosinófilos, inducida por eotaxina. Al igual que su antecesor, ejerce un leve efecto sedante. Un amplio estudio multicéntrico de más de 400 pacientes mostró que la levocetirizina disminuye significativamente los síntomas y la calidad de vida en pacientes con RA estacional y perenne.

*Estudios comparativos.* Un trabajo a doble ciego que comparó el efecto de la loratadina, fexofenadina y placebo en pacientes con RA estacional mostró que las 2 drogas son superiores al placebo; sin embargo, la fexofenadina disminuye más que la loratadina el prurito, la rinorrea, la irritación de ojos y la congestión nasal en comparación con loratadina. En un estudio transversal se comparó el efecto protector de una única dosis de levocetirizina, desloratadina y fexofenadina contra el monofosfato de adenosina en 16 sujetos con RA perenne. Las 3 drogas se asociaron con mejoría importante del pico del flujo inspiratorio nasal, sin diferencias entre ellas. La fexofenadina parece ser igual de eficaz que la cetirizina, aunque se asocia con menos sedación.

### **Efectos adversos**

Los antiH<sub>1</sub> de primera generación se asocian con varios efectos adversos, entre ellos, sedación y cardiotoxicidad. Por el contrario, los de segunda generación casi carecen de efectos adversos y, por lo general, son bien tolerados. Las manifestaciones secundarias más frecuentes consisten en sedación, fatiga, cefalea, sequedad de boca, mareos y dismenorrea.

Los efectos indeseados en el sistema nervioso central incluyen la sedación debida a la capacidad de estos fármacos de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a receptores H<sub>1</sub> centrales. Los antiH<sub>1</sub> de segunda generación tienen mucha menor capacidad de llegar al sistema nervioso central. Los estudios que analizaron estas manifestaciones revelaron que los antiH<sub>1</sub> de primera generación ejercen sustancialmente menos sedación, afectan menos el rendimiento psicomotor y la funcionalidad cognitiva en comparación con los de segunda generación; por lo tanto, estos últimos son los fármacos preferidos en pacientes con trabajos que demandan elevado nivel de alerta. La loratadina y desloratadina en dosis terapéuticas tienen el mismo perfil de seguridad que el placebo; la cetirizina en la dosis recomendada origina sedación leve a moderada, reducción de la función psicomotora y agravamiento de la función cognitiva. Por el contrario, la fexofenadina no parece inducir sedación, incluso cuando se la utiliza en dosis más altas que las recomendadas. La cardiotoxicidad está directamente relacionada con la concentración plasmática, de allí la importancia de considerar las dosis terapéuticas y las interacciones farmacológicas. Los antiH<sub>1</sub> de primera generación prolongan el intervalo QT cuando se los utiliza en dosis más altas que las recomendadas. La terfenadina y el astemizol (ambos de segunda generación) se retiraron del mercado por su cardiotoxicidad. Hasta ahora no existen indicios de que la loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina y levocetirizina tengan efectos adversos cardíacos.

### Interacciones farmacológicas

Por lo general obedecen a trastornos en el metabolismo por el sistema hepático del sistema enzimático citocromo P450 y por interferencia con la absorción por mecanismos activos de transporte, como la glicoproteína P y los transportadores de aniones orgánicos. La loratadina y la desloratadina metabolizan por la CYP y, por lo tanto, se asocian más frecuentemente con modificaciones plasmáticas cuando se las emplea junto con otros compuestos metabolizados por el mismo sistema. Por el contrario, la fexofenadina, la cetirizina y la levocetirizina no son metabolizadas por la CYP450; sin embargo, su concentración plasmática puede modificarse por interacciones que involucran a la glicoproteína P y a los mecanismos de transporte de aniones orgánicos. La fexofenadina es sustrato de la glicoproteína P, un transportador unido a la membrana que inhibe la absorción y que induce excreción. El jugo de pomelo inhibe *in vitro* la actividad de la glicoproteína P; por lo tanto, cuando se ingiere simultáneamente este jugo y fexofenadina, la concentración plasmática de la droga puede descender hasta 40%, tal vez por la inhibición de los polipéptidos que transportan aniones orgánicos. La rifampicina puede aumentar la expresión de la glicoproteína P; cuando se la utiliza junto con la fexofenadina, la concentración plasmática de esta última también puede descender. Por el contrario, la ingesta simultánea de fexofenadina y de ketoconazol o eritromicina se acompaña de aumento de los niveles plasmáticos del antiH<sub>1</sub>. Sin embargo, añaden los autores, no se constató que ninguno de estos efectos sea clínicamente relevante.

### Conclusiones

La RA es una enfermedad crónica muy frecuente que compromete sustancialmente la calidad de vida. El objetivo del tratamiento reside en aliviar la sintomatología y mejorar la calidad de vida con la menor toxicidad posible. Los antiH<sub>1</sub> de segunda generación por vía oral se consideran opciones de primera y de segunda línea en pacientes con RA. Si bien no están completamente desprovistos de efectos adversos, la toxicidad es sustancialmente baja cuando se los compara con los antiH<sub>1</sub> de primera generación.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de los siguientes antihistamínicos de segunda generación se asocia con mayor efecto sedante?

- A. Cetirizina
- B. Loratadina
- C. Desloratadina
- D. Fexofenadina

[Respuesta Correcta](#)

## MINIMOS EFECTOS DEL PROPIONATO DE FLUTICASONA SOBRE LA FUNCION ADRENAL

Wellington, Nueva Zelanda

El propionato de fluticasona por vía inhalatoria en las dosis habituales de 50 µg a 500 µg por día ejerce efectos mínimos sobre la función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal; sin embargo, existen variaciones individuales considerables.

European Respiratory Journal 28(5):960-967, Nov 2006

*Autores:*

Masoli M, Weatherall M, Beasley R

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

*Título original:*

Inhaled Fluticasone Propionate and Adrenal Effects in Adult Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis

*Título en castellano:*

Propionato de Fluticasona por Vía Inhalatoria y Efectos Adrenales en Adultos con Asma: Revisión Sistemática y Metaanálisis

### Introducción

Los corticoides inhalatorios son fármacos ampliamente utilizados en pacientes con asma. En los últimos años, los numerosos estudios que evaluaron la relación entre dosis y eficacia determinaron que en pacientes adultos con asma moderada a grave, la dosis promedio que se asocia con el beneficio más marcado es de 500 µg/día para propionato de fluticasona (PF) o para mometasona y de aproximadamente 1 000 µg diarios para budesonida, dipropionato de beclometasona y triamcinolona. Sin embargo, aún persiste una preocupación respecto de estos agentes, la posibilidad de supresión de la función adrenal; no se conoce con precisión la relación dosis-respuesta en este sentido, dado que los estudios al respecto mostraron resultados contradictorios. Quizá este hecho obedezca a que en muchos trabajos no se incluyó un grupo placebo, a que la mayoría de las investigaciones fue de corta duración y a que sólo se aplicó un parámetro bioquímico (valoración del cortisol en sangre), de confiabilidad dudosa. Asimismo, casi todos los trabajos abarcaron individuos sanos y no pacientes con asma; por lo general, los que incluyeron pacientes asmáticos no contemplaron la asignación a diferentes dosis sino que ésta se incrementó gradualmente en cada paciente según la respuesta clínica. Posiblemente todos estos factores motivaron la conclusión de un metaanálisis *Cochrane* reciente: los datos relacionados con el efecto de los corticoides inhalatorios sobre la funcionalidad adrenal son limitados y aún no se dispone de conclusiones clínicas firmes.

Con el objetivo de esclarecer este punto, los autores del presente trabajo efectuaron un metaanálisis de la relación dosis-respuesta del PF sobre la función adrenal en individuos con asma. Los estudios incluidos en la revisión debían informar sobre la proporción de pacientes con función adrenal por debajo del límite inferior de normalidad (criterio principal de evolución) y no la concentración promedio de cortisol en sangre. En este trabajo, los autores trataron de responder una pregunta en particular: ¿qué probabilidad tienen los pacientes asmáticos de presentar supresión adrenal al ser tratados con dosis diferentes de PF?

### Métodos

Se efectuó una búsqueda de artículos en MEDLINE desde 1966 hasta 2003, en EMBASE desde 1980 hasta 2003 y en el *Cochrane Controlled Trials Registry*. Se identificaron 2 911 trabajos publicados en inglés, 5 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Los trabajos evaluados debían ser estudios controlados con placebo, aleatorizados y realizados en adolescentes (más de 12 años) o adultos con asma. Además, tenían que tener una duración de 4 semanas o más y contar con información sobre la respuesta del cortisol a la prueba de estimulación con 0.25 mg de cosintropina

administrados en infusión intravenosa durante 6 horas con determinación de los niveles de cortisol 12 horas o más después de la infusión o con 0.25 mg de cosintropina por vía intravenosa o intramuscular y medición del cortisol 30 a 60 minutos después. Ambos procedimientos se asocian con la estimulación aguda y máxima de las glándulas suprarrenales.

El análisis se basó en el porcentaje de pacientes con respuesta a la estimulación con cosintropina por debajo del límite inferior de normalidad, que se consideró la definición de función adrenal anormal. El criterio principal de evaluación fue el número de pacientes con concentración plasmática pico de cortisol de menos de 18 µg/dl o aumento de los niveles de cortisol inferior a los 7 µg/dl después de la estimulación. Además, se tuvo en cuenta el número de pacientes con concentración plasmática pico de menos de 18 µg/ml, el área bajo la curva (ABC) de la relación concentración-tiempo para los niveles de cortisol y la concentración promedio de cortisol después de la estimulación con cosintropina. El análisis estadístico principal fue un modelo de regresión logística que permitió conocer si los pacientes con función anormal del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal se relaciona con la dosis de PF. Además, en algunos casos se utilizó un modelo general aditivo como herramienta para determinar alguna curvatura en la relación entre el logitio (unidad de probabilidad que corresponde al logaritmo de las posibilidades) de la proporción de pacientes con valores anormales y la dosis de PF.

## Resultados

Los 5 estudios evaluados incluyeron 732 adolescentes o adultos con asma. La dosis de PF varió entre los 100 y los 2 000 µg por día, administrada con inhalador de dosis medida en 2 trabajos y con inhalador *Diskus* en 3 estudios. Las investigaciones tuvieron una duración de 4 a 12 semanas. En 4 de ellos se determinó la concentración plasmática de cortisol en respuesta a 6 horas de infusión de cosintropina, mientras que sólo en un estudio se aplicó la prueba corta.

El modelo de regresión lineal de la probabilidad de función adrenal anormal respecto de la dosis de PF mostró un coeficiente de  $6.49 \times 10^{-4}$  ( $p = 0.042$ ), con indicios moderados de una relación lineal entre la dosis de la droga y el logitio de la probabilidad de anormalidad. Es decir, el riesgo de presentar supresión adrenal parece relativamente constante con diferentes dosis, según los resultados de comparación de 500 µg con placebo o de 1 000 µg respecto de 500 µg. El porcentaje de pacientes con alteración en la función adrenal fue del 3.9% en el grupo placebo; la probabilidad de aparición del trastorno se elevó en 1.38 por cada incremento de 500 µg en la dosis de PF. En el análisis de sensibilidad se detectó una disminución en la fuerza de la relación lineal entre la dosis de PF y el logitio de probabilidad de un trastorno endocrinológico. Esta estrategia metodológica mostró que, por cada aumento de 500 µg en la dosis de PF, la probabilidad de supresión adrenal fue de 1.26.

La regresión lineal simple de la probabilidad de un resultado anormal en la concentración pico de cortisol respecto de la dosis de PF mostró un coeficiente de 1.49, fenómeno que sugiere que existe una relación lineal entre la dosis de PF y el logitio de probabilidad para esta anormalidad. El 0.6% de los pacientes tratados con placebo mostró función adrenal alterada. Por cada incremento en la dosis de PF de 500 µg, la probabilidad de la alteración se elevó en 2.10. El análisis de sensibilidad mostró una disminución en la pendiente de la relación entre la dosis de PF y el riesgo de alteración. Tres estudios brindaron información para realizar la metarregresión de la dosis de PF, la curva ABC promedio y los niveles pico de cortisol. Se comprobó una declinación lineal significativa en el promedio de la curva ABC con la dosis, con un coeficiente de pendiente de  $-3.36 \times 10^{-2}$ . También se registró una declinación sustancial en los niveles pico de cortisol; el coeficiente de la pendiente en este caso fue de  $-4.7 \times 10^{-4}$ . Estos análisis sugieren que en ambos casos existe una relación lineal inversa entre la función adrenal y la dosis de PF.

El 18.8% de los pacientes que recibían 10 mg de prednisona por día presentó una concentración pico de cortisol de menos de 18 µg/dl o una modificación inferior a los 7 µg/dl en la prueba de estimulación, mientras que el 13.3% de los sujetos tratados con 2 000 µg/día de PF mostró la misma alteración.

La estimación global de la curva de ABC para el grupo de pacientes tratados con 10 mg/día de prednisona (según los hallazgos de 2 estudios) fue de 136.4 µg/dl; en comparación, para pacientes tratados con 2 000 µg por día de PF, el valor estimado fue de 145.5 µg/dl. La estimación conjunta para el grupo tratado con 10 mg de prednisona por día fue de 21.4 µg/dl y para los que recibieron PF en dosis de 2 000 µg por día, de 22.9 µg/dl.

## Discusión

Según todos los criterios de evaluación considerados, el PF en las dosis habituales de 50 a 500 µg/día ejerció un efecto mínimo sobre la función adrenal. El estudio tiene ventajas metodológicas sustanciales, señalan los autores: por ejemplo, se consideró el porcentaje de pacientes con función adrenal por debajo del límite inferior de normalidad como criterio principal de análisis, dado que este procedimiento permite contestar el interrogante fundamental. Sin embargo, añaden los expertos, aun así hay incertidumbre en relación con el significado clínico de los criterios adoptados, dado que aproximadamente el 4% de los individuos asignados a placebo presentó función adrenal anormal, una situación que manifiesta la amplia desviación que existe de los "valores normales". Por lo tanto, el mismo hallazgo en un paciente tratado con PF no significa necesariamente un efecto adverso del tratamiento. Empero, esta estrategia constituye un método útil para determinar el efecto relativo de diferentes dosis de PF sobre la función adrenal, respecto de placebo. Además, en la revisión sólo se consideraron estudios que aplicaron una prueba dinámica de estimulación. De hecho, la mayoría de los trabajos analiza los niveles matutinos de cortisol que, aunque es una herramienta útil para rastrear el exceso de hormona, es insensible para detectar supresión adrenal. Por el contrario, las pruebas dinámicas determinan la reserva de la glándula y permiten estimar la capacidad del eje en respuesta al estrés. Otro punto importante en la presente revisión señaló que sólo se incluyeron trabajos de cierta duración. Aunque la función adrenal de base puede comprometerse después de horas o días del tratamiento con corticoides, la supresión significativa sólo se produce en presencia de atrofia tisular, un proceso que requiere semanas o meses de terapia. Por este motivo se excluyeron los trabajos de menos de 4 semanas de duración, aunque ningún estudio se prologó por más de 3 meses. El riesgo de alteración es mayor cuanto más prolongado es el tratamiento. No se incluyeron trabajos efectuados en pacientes que también recibían corticoides intranasales ni sujetos sanos sin asma, porque la respuesta en términos de supresión adrenal difiere según la condición. Así, sólo se pudieron analizar 5 investigaciones que abarcaron 732 sujetos en total y sólo 1 de los trabajos evaluó el efecto de la dosis de PF de más de 1 000 µg por día. Por ende, los resultados de este metaanálisis no son aptos para establecer conclusiones definitivas acerca del efecto a largo plazo del tratamiento con PF en dosis elevadas; según los autores, se requieren más estudios al respecto y también trabajos en la población pediátrica.

Un hallazgo importante de la presente investigación señaló que aproximadamente el 4% de los sujetos tratados con placebo presentó función adrenal anormal. La probabilidad de alteración se elevó aproximadamente 1.4 veces por cada aumento en 500 µg por día en la dosis de PF: el porcentaje de individuos que recibe esta dosis y que presenta respuesta anormal se eleva, entonces, a 5.5%. No obstante, la fuerza de la asociación disminuyó en relación con el análisis de sensibilidad que se aplicó (y se llegó hasta perder la diferencia estadísticamente significativa). La consideración de individuos que también recibían prednisona por vía oral en dosis de 10 mg por día permitió comprobar que el efecto producido por este tratamiento es semejante al que se produciría con PF en dosis de 2 000 µg/día. Este fenómeno manifiesta la importancia del control continuo de los pacientes para reducir la dosis lo máximo posible.

Un estudio reciente con información de la *United Kingdom General Practice Research Database* reveló un aumento gradual en el riesgo de fracturas en relación con las dosis crecientes de corticoides inhalatorios.

Los hallazgos del presente estudio permiten estimar el índice terapéutico (relación entre la eficacia y la toxicidad) en un amplio espectro de dosis de PF, un fármaco ampliamente utilizado en sujetos con asma. El 80% a 90% de la eficacia se obtiene con el tratamiento con dosis de alrededor de 200 µg por día, mientras que la eficacia máxima se logra con el uso de aproximadamente 500 µg por día. En este espectro de dosis, la probabilidad de supresión adrenal es mínima. Sin embargo, la utilización de dosis más altas (un hecho bastante frecuente en la práctica) eleva el riesgo de efectos adversos de manera considerable, aunque con una eficacia adicional mínima: el índice terapéutico empeora progresivamente. Sin embargo, estas observaciones deben tomarse con precaución, dado que se dispone de poca información científica al respecto (sólo unos pocos estudios analizaron el efecto de dosis superiores a los 1 000 µg por día durante períodos prolongados). Además, no debe olvidarse la variabilidad individual sustancial, añaden los expertos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Qué dosis de propionato de fluticasona se asocia con supresión considerable de la función adrenal?

- A. Cincuenta  $\mu\text{g}$ .
- B. Doscientos  $\mu\text{g}$ .
- C. Quinientos  $\mu\text{g}$ .
- D. Seiscientos  $\mu\text{g}$ .

[Respuesta Correcta](#)

---

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