

# Intercambio

## *Médico*

- 
- Principios de la acción antiinflamatoria de la N-acetilcisteína y sus posibles usos terapéuticos - 2
  - El propionato de fluticasona en spray nasal para el tratamiento de la poliposis nasal - 8
  - Normas actuales para el tratamiento de la rinitis alérgica - 10

### Colaboraron en este número

Manuel Povea Pugliese

Carlos Hoszman

Gabriela Targi

Marcelo Casaña

Francisco Ruiz Bry

Marton Zuker Pedernera

# Principios de la acción antiinflamatoria de la N-acetilcisteína y sus posibles usos terapéuticos

## Introducción

La N-acetilcisteína es un precursor de la L-cisteína, así como un dador de grupos sulfhidrilo. Este fármaco interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno. Dado su efecto mucolítico comprobado desde hace décadas, se utiliza en el tratamiento de las afecciones bronquiales agudas y crónicas. Asimismo, ha sido evaluada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades del intersticio pulmonar, la intoxicación por paracetamol y la enfermedad cardíaca isquémica, renal o hepática, entre otros.

En el presente trabajo, se describen las propiedades antiinflamatorias de la N-acetilcisteína, con énfasis en los parámetros relacionados con la biología molecular.

## Eficacia

La N-acetilcisteína se caracteriza por su eficacia antioxidante, mediada tanto por efectos directos como por medio de la estimulación de la vía del glutatión. La molécula de N-acetilcisteína presenta un grupo sulfhidrilo; la oxidación de estos grupos da lugar a puentes disulfuro, los cuales permiten enlazar dos moléculas del fármaco. Estos complejos, al igual que el glutatión reducido, actúan mediante la reducción de radicales como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso. Mientras que la acción inhibitoria de la N-acetilcisteína sobre el oxígeno molecular es casi nula, la reducción de los aniones hidroxilo es rápida y eficaz. La capacidad reductora de la N-acetilcisteína es máxima para este anión, en comparación con sus efectos sobre el ácido hipocloroso y el peróxido de hidrógeno.

Por otra parte, se reconoce que este fármaco es un precursor del glutatión intracelular en modelos in vitro. De igual forma,

se advierte que las células del epitelio bronquial pueden formar glutatión a partir de la N-acetilcisteína. La administración sistémica de este producto se vincula con su posterior desacetilación hepática, lo que permite disponer de niveles de cisteína para la síntesis de glutatión. Por medio de este efecto, la N-acetilcisteína colabora de modo indirecto con el efecto de este antioxidante endógeno.

### Uso en medicina respiratoria

#### *Bronquitis y EPOC*

La N-acetilcisteína se ha utilizado como complemento terapéutico en el abordaje de pacientes con bronquitis aguda y EPOC, sobre la base de los resultados de estudios en los que se demostró disminución de la tasa de exacerbaciones y mejoría de la función pulmonar. Estas acciones se atribuyeron a las acciones mucolítica y antioxidante de la N-acetilcisteína. No obstante, en el ensayo aleatorizado *Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study* (BRONCUS), la terapia con 600 mg diarios de N-acetilcisteína durante tres años no presentó diferencias con el placebo en términos de la disminución anual del volumen espiratorio forzado, la incidencia de exacerbaciones o la mejoría de la capacidad de difusión en pacientes con EPOC en estadio II o III. Se especula que la dosis de 600 mg pudo resultar insuficiente; se admite además que no se consideraron otros parámetros, como la hiperinsuflación pulmonar. Además, cuando se comparó la dosis de 600 mg/día y la de 1.200 mg diarios frente a placebo, se comprobó la superioridad clínica significativa de esta dosis frente a la dosis inferior y al placebo. Se agrega que un subgrupo de participantes de este estudio que no recibieron esteroide alguno por vía inhalatoria mostró una disminución en la frecuencia de exacerbaciones asociada con el uso de N-acetilcisteína. Por otra parte, se advierte que la evaluación del volumen espiratorio forzado no constituye una forma adecuada de definir el efecto de la N-acetilcisteína en pacientes con EPOC, ya que esta variable no suele modificarse como respuesta al uso de fármacos. En este contexto, se señala que otros factores, como la hiperinsuflación pulmonar, no fueron considerados en el modelo de análisis.

En cambio, en otros ensayos clínicos se verificaron resultados favorables de la terapia con N-acetilcisteína en individuos con EPOC. Stav y Raz, en un estudio de diseño cruzado y controlado con placebo que incluyó a pacientes con EPOC de

**La N-acetilcisteína es un fármaco con efecto mucolítico, antioxidante y anti-inflamatorio. Como consecuencia de sus múltiples mecanismos de acción, esta molécula se indica en la terapia de las bronquitis aguda y crónica, la fibrosis pulmonar idiopática y la intoxicación por paracetamol, entre otras afecciones.**

grado II y III, comprobaron que un tratamiento de 6 semanas con 1 200 mg/día de N-acetilcisteína mejoró la capacidad de carga y la función pulmonar. Además, y en comparación con el grupo placebo, los pacientes del grupo de tratamiento activo con N-acetilcisteína presentaron mejoría de la capacidad vital forzada, de la capacidad de inspiración y de la duración de la carga. Se cita que en las pautas GOLD (*Global Initiative for COPD*) no se propone el uso de N-acetilcisteína como mucolítico en estos pacientes, mientras que, en las normativas alemanas, se informa que se trata de una opción beneficiosa y recomendada por la opinión de expertos. En las recomendaciones británicas, se señala que el fármaco puede prescribirse en pacientes con EPOC mientras se compruebe una mejoría de los enfermos. Se destaca que la acción antioxidante de la N-acetilcisteína parece describirse sólo en individuos con EPOC grave o con exacerbaciones de esta enfermedad. Por otra parte, el uso de altas dosis de N-acetilcisteína (1.200 mg diarios durante 10 días) en pacientes con exacerbaciones de la EPOC, se asoció con una normalización más rápida de los valores de la proteína C-reactiva y de los niveles séricos aumentados de la interleucina 8 en comparación con el placebo.

#### *Fibrosis pulmonar*

En la fibrosis pulmonar idiopática se describe la participación de neutrófilos activados y monocitos, que liberan mediadores proinflamatorios y especies reactivas del oxígeno, los cuales a su vez se correlacionan con la activación de factores del crecimiento y la proliferación de fibroblastos y células epiteliales. Algunos fármacos inducen también fibrosis pulmonar por mecanismos oxidantes, como se describe para la bleomicina y la nitrofurantoína. En este sentido, se ha demostrado que las moléculas que incluyen tioles, como la N-acetilcisteína, inhiben la proliferación de los fibroblastos en el marco de la fibrosis pulmonar idiopática.

En un estudio, se demostró que la adición de 1 800 mg diarios de N-acetilcisteína a la terapia inmunosupresora se asoció con la mejoría de los parámetros bioquímicos y funcionales respiratorios en una cohorte de 20 personas con enfermedad pulmonar intersticial. Entre los pacientes que completaron el ensayo, se verificó un aumento significativo del contenido de glutatión con reducción asociada de los niveles de metionina en el lavado broncoalveolar. Asimismo, se comprobaron cambios favorables en la capacidad vital, la capacidad de difusión

y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno. Como consecuencia, se llevó a cabo el estudio *Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetyl-Cysteine* (IFIGENIA), en el cual participaron 75 sujetos con fibrosis pulmonar que recibieron azatioprina, prednisona y N-acetilcisteína.

En ese estudio clínico, la incorporación de N-acetilcisteína no sólo mejoró la función pulmonar, sino que se comprobó una reducción de la incidencia de efectos adversos del tratamiento inmunosupresor. Si bien no se incluyó un grupo placebo, dada la reducida eficacia de la asociación de azatioprina y corticoides en modelos previos, se postula que la N-acetilcisteína constituyó el principio más activo de esta alternativa de tratamiento.

### Otros usos clínicos

En los pacientes con artritis, se observa expresión de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1 y 6. La inflamación produce hiperplasia sinovial, formación de osteofitos, infiltración de células inflamatorias en el tejido óseo y el cartílago y degeneración articular. Gran parte de estos procesos se vinculan con fenómenos de oxidorreducción, ya que, por la actividad de las células inflamatorias, se comprueba liberación de especies reactivas del oxígeno con deficiencia relativa de antioxidantes. En modelos *in vitro* y de experimentación, se ha comprobado que la N-acetilcisteína induce la inhibición de las citocinas inflamatorias con recuperación del cartílago, si bien no se demostraron cambios en los niveles articulares de ácido hialurónico.

En otro orden, la actividad de la N-acetilcisteína podría asociarse con efectos antagonistas de los procesos mutagénicos relacionados con la carcinogénesis. Si bien no se dispone de estudios efectuados en seres humanos, los datos de los modelos de experimentación permiten suponer que la N-acetilcisteína logra reducir los procesos bioquímicos significativos para la inducción de neoplasias.

Por otra parte, se hace énfasis en que la indicación de grandes dosis de paracetamol se asocia con el agotamiento de las reservas hepáticas de glutatión, con necrosis de los hepatocitos que resulta potencialmente mortal. Dado que ciertos metabolitos del paracetamol pueden conjugarse con un grupo tiol para una posterior eliminación por vía biliar, la N-acetilcisteína está aprobada como tratamiento de la intoxicación por paracetamol, debido a que restablece la reserva hepática de

**Este fármaco se relaciona con acciones directas e indirectas relacionadas con efectos antioxidantes; como consecuencia de la inhibición de las reacciones proinflamatorias asociadas con la oxidorreducción, la N-acetilcisteína se vincula con actividad antiinflamatoria.**

glutación. Se acota que la N-acetilcisteína reduce los procesos de fibrosis hepática, con menor degeneración de los hepatocitos ante la exposición a otros tóxicos, como el alcohol o los metales pesados.

Asimismo, la N-acetilcisteína parece una alternativa eficaz como profilaxis de la nefropatía por contraste. Esta afección es una complicación de la administración por vía intravenosa de estas sustancias; la incidencia se reduce ante la implementación de medidas preventivas, como el uso de contrastes no iónicos de baja carga osmótica y la hiperhidratación de los pacientes. En modelos clínicos y experimentales, la indicación de N-acetilcisteína parece reducir el riesgo de lesiones renales asociadas con estas sustancias. De igual modo, se ha propuesto que la terapia con N-acetilcisteína podría atenuar los daños inducidos por la reperfusión en el contexto de la isquemia miocárdica, dado que estas lesiones parecen el resultado de la acción de las especies reactivas del oxígeno liberadas por los granulocitos.

#### **Acción antioxidante**

La inflamación se correlaciona con la liberación de especies reactivas del oxígeno. Estas moléculas pueden vincularse con disfunción endotelial. El incremento de los niveles de anión superóxido y la inactivación del óxido nítrico (NO) por acción del peroxinitrito causan un efecto facilitador de la aterosclerosis, así como una mayor expresión de moléculas de adhesividad celular (ICAM-1) y de adhesividad celular vascular (VCAM-1). La disminución de la concentración de NO se relaciona tanto con una mayor adhesión de los monocitos y los macrófagos a las células del endotelio como con un incremento de la migración de estos elementos del sistema inmunitario hacia la íntima vascular. Estas anomalías desencadenan procesos proliferativos en la pared de los vasos, con oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS) y formación y liberación de biomarcadores inflamatorios.

En este contexto, los antioxidantes como la N-acetilcisteína inhiben la expresión de moléculas de adhesividad celular mediadas por citocinas. Asimismo, este fármaco parece impedir la transcripción del factor nuclear kappa beta. Aunque la N-acetilcisteína no modifica la expresión de selectina E, otras moléculas con tioles podrían actuar por esta vía de acción.

Así, la N-acetilcisteína, entre otros efectos, reduce el estrés oxidativo inducido por el factor de relajación endotelial y la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales expuestas al humo del tabaco. Se ha informado que este fármaco es un antagonista del incremento de los niveles plasmáticos de leptina inducidos por fenómenos de oxidorreducción. Asimismo, la N-acetilcisteína estimula la ENOS, con mayor síntesis de NO; en coincidencia, el aumento de los niveles de glutatión inducido por la N-acetilcisteína se correlaciona con mayor transcripción del gen de la NO sintasa inducible, de modo semejante al descrito para la ENOS. Por consiguiente, se señala que este fármaco se vincula con diversos efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno. Como corolario, se observa una minimización potencial de la disfunción endotelial mediada por estas sustancias. La mayor parte de estos efectos se demostraron en modelos in vitro y en ensayos experimentales con animales, si bien no se dispone de datos obtenidos de estudios clínicos.

### Conclusiones

De acuerdo con los resultados de modelos in vitro y de experiencias con animales, se ha informado que la N-acetilcisteína se correlaciona con efectos inhibitorios sobre reacciones moleculares y celulares asociados con procesos de oxidorreducción. Estos efectos antioxidantes parecen eficaces tanto en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática como en aquellos con intoxicación con paracetamol. En individuos con fibrosis pulmonar, se ha propuesto su utilización en forma conjunta con azatioprina y corticoides, o bien incluso como monoterapia.

### Fuente

Gillissen A Grundlagen der Antiinflammatorischen Wirkung von N-Acetylcystein und Des-sen Therapeutische Einsatzmöglichkeiten Pneumologie 65(9):549-557, Sep 2011

# El propionato de fluticasona en spray nasal para el tratamiento de la poliposis nasal

***El propionato de fluticasona en spray nasal demostró ser eficaz en el tratamiento de la poliposis nasal.***

Los glucocorticoides tópicos son el tratamiento médico de elección en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de poliposis nasal. El propionato de fluticasona es un esteroide fluorado, que ha demostrado ser muy eficaz cuando se lo utiliza por vía tópica en la nariz para la rinitis alérgica y no alérgica, tanto estacional como perenne.

En un estudio realizado por Holmberg y col. (1997), se decidió evaluar la eficacia y tolerabilidad del propionato de fluticasona por vía intranasal en el tratamiento de la poliposis de larga data.

El estudio fue doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y en un solo centro. Cincuenta y cinco pacientes con poliposis nasal de larga data fueron aleatorizados para recibir tratamiento tratados durante un período de 26 semanas con propionato de fluticasona con una dosis de 200 µg, dipropionato de beclometasona en dosis de 200 µg ambos en spray nasal o placebo, administrado por vía intranasal. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la evaluación médica de los síntomas y la puntuación de la poliposis. Se realizó una determinación del pico de flujo inspiratorio nasal dos veces al día y en cada visita para evaluar el efecto de los corticosteroides en el flujo de aire nasal.

## Resultados

Se halló una diferencia significativa en la variable de eficacia primaria entre el propionato de fluticasona en spray nasal y el dipropionato de beclometasona por la misma vía de administración en comparación con el placebo después de 14 semanas de tratamiento. Esto fue verificado por los resultados del pico de flujo inspiratorio nasal. Hubo algunas pruebas de inicio



más temprano en el grupo de fluticasona en comparación con la beclometasona después de 4 semanas en términos de la variable principal de eficacia. En las tarjetas de registro diario pacientes que recibieron propionato de fluticasona, se observó un porcentaje significativamente mayor de días en los que no se requiere medicación de rescate ( $p < 0,009$ ) y un mayor porcentaje de días con una puntuación de taponamiento nasal general al despertar de  $< 2$  ( $p < 0,013$ ) en comparación con pacientes tratados con placebo. No se observaron otros resultados estadísticamente significativos entre los dos compuestos activos.

### Conclusión

El propionato de fluticasona y el dipropionato de beclometasona; ambos en spray nasal y en dosis de 200  $\mu\text{g}$  son eficaces en el tratamiento de los síntomas de la poliposis nasal, con evidencia que indica que el propionato de fluticasona en spray nasal tiene un inicio de acción más rápido y es tan bien tolerado como el dipropionato de beclometasona en spray en idéntica dosis.

### Fuente

Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1997;78(3):270-6.

# Normas actuales para el tratamiento de la rinitis alérgica

**En este artículo se revisan las opciones terapéuticas para la rinitis alérgica.**

## Evaluación

Los antecedentes ayudan a establecer estacionalidad o síntomas perennes, los factores potencialmente desencadenantes y la presencia de enfermedades asociadas (sinusitis, pólipos nasales y asma) que en general se observan con mayor frecuencia en pacientes con rinitis alérgica (RA).

El diagnóstico se basa en el interrogatorio y el examen físico: signos de rinitis y conjuntivitis. La espirometría es útil para detectar asma subclínica y la tomografía permite constatar sinusitis en pacientes con rinitis refractaria. La eosinofilia nasal o en sangre periférica sugiere una etiología alérgica, mientras que la neutrofilia orienta hacia una causa infecciosa. La gravedad se determina según el compromiso que la enfermedad genera sobre las actividades cotidianas.

## Pruebas de alergia

Permiten confirmar el diagnóstico y establecer el esquema apropiado de inmunoterapia. Por lo general, el paciente con síntomas estacionales reacciona frente a pólenes, mientras que el individuo con manifestaciones persistentes suele presentar alergia a ácaros del polvo doméstico, epidermis y saliva de mascotas, cucarachas y esporas de hongos.

## Evitación de alérgenos y terapia farmacológica

Las estrategias de tratamiento se basan en la modulación de la respuesta inmune de manera tal de interferir con la función de los anticuerpos IgE y con la liberación de mediadores químicos a partir de células sensibilizadas. La reducción del contenido de ácaros en el medio ambiente a través de diversos procedimientos se asocia con disminución del puntaje de síntomas.

## Antihistamínicos orales

Si bien los antihistamínicos (antiH1) de primera generación resultan eficaces en pacientes con RA, su utilidad se ve limitada por los efectos anticolinérgicos y sedantes. En cambio, los antiH1 de segunda generación carecen de estos problemas y

se han utilizado exitosamente en el tratamiento: reducen los síntomas de la RA, con excepción de la congestión nasal. No existen indicios de que ningún antiH1 sea sustancialmente más eficaz que otro.

Se recomiendan como terapia de primera línea en pacientes con RA moderada a grave. La congestión nasal mejora en forma más considerable con estos fármacos que con antiH1. En cambio, no se han registrado diferencias significativas entre los corticoides nasales y los antiH1 en términos de mejoría de las manifestaciones oculares.

El protocolo Montreal (1987), destinado a proteger la capa de ozono, estableció el reemplazo de los fármacos con propelentes con clorofluorocarbono; así, las preparaciones acuosas de corticoides nasales, con acción sistémica insignificante, han reemplazado a los productos con freón. Recientemente, la Food and Drug Administration aprobó la utilización de un producto con hidrofluoroalcano. Todos los esteroides tópicos son más eficaces que el placebo en la prevención de la rinorrea y la obstrucción nasal cuando se los utiliza diariamente durante la exposición alérgica.

Estos agentes se asocian con efectos adversos mínimos. El más frecuente es la epistaxis, que se observa en el 10% de los casos, pero rara vez es motivo de interrupción de la terapia. Por su parte, la beclometasona –pero no otros fármacos– se asoció con retraso del crecimiento en niños; en adultos se refirió aumento de la presión intraocular y cataratas posteriores subcapsulares.

### **AntiH1 en combinación con corticoides nasales**

No existen estudios que sugieran que el tratamiento combinado es superior al empleo aislado de corticoides. Sin embargo, debido a que ambas clases de fármacos actúan sobre mecanismos distintos, los pacientes con síntomas moderados o graves en general reciben tratamiento con los dos tipos de fármacos.

### **Antagonistas de los receptores de leucotrienos**

En sujetos con RA, montelukast es superior a placebo. Sin embargo, como monoterapia es relativamente poco eficaz y, por

lo general, se lo utiliza como terapia adyuvante en pacientes con respuesta inadecuada a los antiH1, a los esteroides nasales o ambos. No obstante, no ofrecería ventajas adicionales a la terapia aislada con corticoides y antiH1.

### **Estabilizadores de mastocitos**

El cromoglicato puede ser más eficaz que el placebo en la reducción de los síntomas nasales, más aún cuando se lo utiliza antes de la exposición al alérgeno.

### **Preparaciones oftálmicas y agentes intranasales**

Los estabilizantes de mastocitos, antiH1 oculares y los antiinflamatorios no esteroides –ketorolac– se usan tópicamente en pacientes con conjuntivitis alérgica. Los antiH1 para uso nasal se consideran igual de eficaces que los antiH1 por vía sistémica. El ipratropio nasal –un compuesto de amonio cuaternario relacionado con la atropina– alivia la rinorrea en pacientes con RA, casi con igual eficacia que los esteroides tópicos.

### **Agonistas alfa-adrenérgicos**

La pseudoefedrina –un agonista de los receptores alfaadrenérgicos– mejora el flujo aéreo nasal al ocasionar vasoconstricción en cornetes. Se ha observado que la combinación de pseudoefedrina y antiH1 es significativamente más eficaz en la reducción de los síntomas nasales, en especial en la congestión, comparada con cualquiera de los agentes utilizado por separado. Otro estudio mostró que la combinación de antiH1 y de pseudoefedrina era igual de eficaz que la beclometasona en términos de síntomas nasales y superior en la mejoría de las manifestaciones oculares. De hecho, algunos pacientes resistentes al tratamiento con corticoides tópicos evolucionan de manera favorable con una combinación de antiH1 y pseudoefedrina. Sin embargo, este último fármaco debe utilizarse con cuidado en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes o hipertiroidismo, o en sujetos tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa, por sus efectos simpaticomiméticos.

Asimismo, la droga puede agravar el glaucoma de ángulo estrecho y los síntomas de obstrucción del cuello vesical.

### Corticoides sistémicos

En muy pocas ocasiones, los pacientes deben recibir corticoides por vía oral o intramuscular. Estas situaciones incluyen la administración intramuscular preestacional de un corticoide de depósito (equivalente a 100 mg de prednisona) o corticoides orales durante varias semanas o en días alternos, en dosis diarias equivalentes de 7,5 a 15 mg de prednisona. Sin embargo, alguna vez puede requerirse el inicio de la terapia con dosis más elevadas, de 20 a 40 mg. Un estudio clínico mostró que la administración de un corticoide de depósito era más eficaz que la terapia oral, pero cabe la posibilidad de que la supresión de esteroides endógenos sea mayor con la vía parenteral.

### Algoritmo de tratamiento

Un estudio reciente y controlado mostró que la terapia dirigida por una serie de recomendaciones es más eficaz. La selección de un antiH1 por vía oral y de terapia combinada (para pacientes con RA moderada o grave) se basó en el puntaje de la escala visual analógica de 0 a 100 mm para establecer la gravedad de los síntomas; los sujetos con 50 puntos o más se consideraron con RA moderada o grave, los pacientes con conjuntivitis se evaluaron de la misma forma y los casos moderados o graves se trataron con cromoglicato ocular. El trabajo mostró que los sujetos tratados en función de este algoritmo presentaron síntomas significativamente menos graves y mejor calidad de vida en comparación con los individuos del grupo control. Según los autores, tal vez los resultados puedan atribuirse a que el 84% de los pacientes del grupo de terapia guiada recibió corticoides inhalatorios respecto del 32% en el grupo control.

### Inmunoterapia con alérgenos

Esta modalidad de tratamiento debería considerarse en individuos que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico, en pacientes que necesitan esteroides por vía sistémica o que responden poco a los corticoides inhalatorios. También puede contemplarse en sujetos con enfermedades asociadas, como asma y rinitis.

**La inmunoterapia se asocia con beneficios a largo plazo y disminuye el índice de aparición de asma.**

En la inmunoterapia específica se utilizan los alérgenos responsables de los síntomas, cuya dosis se incrementa en forma gradual hasta que se llega a la dosis de mantenimiento que, luego, se administra cada 2 a 6 semanas. Se ha observado que la inmunoterapia reduce en más de dos tercios los puntajes sintomáticos y de necesidad de fármacos. Además, se asocia con beneficios a largo plazo, dado que es la única modalidad de tratamiento que modifica la historia natural de la enfermedad, y la mejoría suele persistir durante largos períodos luego de interrumpido el tratamiento. Un estudio en niños de 6 a 14 años reveló que esta estrategia de terapia también se asocia con menor índice de aparición de asma en comparación con los niños no tratados (25% y 45%, respectivamente). Además, en un subgrupo de niños sensibilizados a un único alérgeno, la inmunoterapia disminuyó la probabilidad de presentar sensibilización a nuevos alérgenos, por mecanismos que aún no se comprenden por completo. Sin embargo, cabe destacar que el tratamiento puede ocasionar manifestaciones sistémicas (en el 5 a 10% de los casos) y de intensidad moderada (en el 1 a 3% de los pacientes). En muy pocas ocasiones se refirió algún caso de muerte por anafilaxia. Otro punto a considerar se relaciona con la potencia de los extractos y la estabilidad de los preparados con mezclas de alérgenos. Por ello, a pesar de ser un abordaje eficaz y beneficioso desde el punto de vista de costo y utilidad, en general se la considera una terapia de segunda línea.

La inmunoterapia subcutánea también puede realizarse con alérgenos modificados por precipitación con aluminio o por métodos químicos (por ejemplo, con formaldehído). Estos preparados se utilizan en Europa pero no en los EE.UU. Los datos disponibles sugieren que la eficacia es similar a la de la inmunoterapia convencional. El tratamiento también puede administrarse por vía sublingual aunque no existen registros de reacciones sistémicas cuando se emplea esta vía de aplicación. No obstante, aunque parece ser más segura, la eficacia también sería menor.

### Áreas de incertidumbre

Los efectos prolongados de la inmunoterapia todavía deben estudiarse mejor. El anticuerpo monoclonal antiIgE (omalizumab) representa otra alternativa de tratamiento; en una investigación, esta modalidad de terapia se asoció con reducción

del 50% de los síntomas, pero el agente no está aprobado para el tratamiento de la RA y, además, es un fármaco costoso. Otros abordajes experimentales incluyen el empleo de fármacos que estimulan el sistema inmunitario innato a través de receptores símil Toll especializados, por ejemplo TLR9 y TLR4. El primero ha sido empleado en forma aislada o conjugado con alérgenos. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer la eficacia y seguridad de estas nuevas modalidades de terapia.

### Recomendaciones

En primer lugar, en todos los casos debe verificarse la causa de los síntomas y luego se debe reducir la exposición a alérgenos responsables.

El tratamiento puede iniciarse con corticoides nasales, antiH1 de segunda generación o ambos. En pacientes con síntomas refractarios puede agregarse un antagonista de los receptores de leucotrienos y en sujetos con conjuntivitis importante, antiH1 ocular, estabilizantes de células cebadas o drogas antiinflamatorias no esteroides. La inmunoterapia debe considerarse cuando los síntomas persisten a pesar de las medidas señaladas, para evitar la progresión de la enfermedad o cuando se observan enfermedades asociadas. La azelastina nasal es una alternativa a los antiH1 orales.

### Resumen y conclusiones

Los síntomas de RA leve suelen mejorar fácilmente con antiH1 oral o corticoides tópicos nasales. En pacientes con manifestaciones moderadas o graves, por lo general, la terapia se inicia con estos últimos agentes que también pueden emplearse en combinación con un antiH1 de segunda generación. El tratamiento debe persistir durante el período de exposición a alérgenos. Por último, debe contemplarse el inicio de inmunoterapia específica, concluyen los autores.

### Fuente

Plaut M, Valentine MD. Allergic Rhinitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda; Division of Allergy and Immunology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore; EE.UU. New England Journal of Medicine 353(18):1934-1944, Nov 2005.



Desde hace más de **135**  
 **CASASCO** ANOS  
[www.casasco.com.ar](http://www.casasco.com.ar)