

Fisiopatología

En las manifestaciones alérgicas se puede distinguir una fase temprana que dura 1-2 horas, en la que se liberan diversas sustancias vasoactivas preformadas: histamina, triptasa, quinasa, heparina y otras sustancias formadas de novo: leucotrienos, prostaglandina D2 y factor activador de plaquetas, todas las cuales producen aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, aumento de la motilidad intestinal y quimiotaxis de neutrófilos. La fase tardía se inicia 2-4 horas después de la exposición y se observa acumulación de células inflamatorias: basófilos, eosinófilos, neutrófilos y células Th2. El contacto de los mastocitos con el antígeno provoca su degranulación, la liberación de mediadores selectos, y el reclutamiento subsiguiente de otros fenotipos celulares inflamatorios. Se liberan mediadores adicionales proinflamatorios incluyendo histamina, prostaglandinas, cisteinil leucotrienos, proteasas y una variedad de citocinas, quimioquinas y factores de crecimiento^{5, 10}. En la rinitis alérgica la histamina, bradiginina, leucotrienos y factor activador de las plaquetas causan vasodilatación nasal y aumentan las secreciones nasales y la permeabilidad vascular, lo cual ocasiona rinorrea acuosa y congestión nasal¹⁰⁻¹². La histamina irrita las terminaciones locales lo que resulta en estornudos y prurito. Estos síntomas son parte de la reacción de fase temprana, la cual ocurre en minutos luego de la exposición y puede durar hasta dos horas. Hasta el 50% de los pacientes puede manifestar posteriormente la reacción de fase tardía, cerca de 6 horas luego de la exposición, con síntomas tales como rinorrea profusa, estornudos, prurito nasal y de la orofaringe, goteo post nasal y síntomas oculares. Esta fase se debe fundamentalmente a los factores quimiotácticos, y puede durar días, aún sin exposición continua al alérgeno¹⁰.

| | |
|--|---|
| Histamina | Permeabilidad capilar, vasodilatación broncoespasmo, hipersecreción |
| PGE | Permeabilidad capilar, vasodilatación broncodilatación |
| PGD | Permeabilidad capilar, vasodilatación broncoespasmo |
| LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ | Broncoespasmo, hipersecreción permeabilidad capilar, vasodilatación |
| Kininas | Permeabilidad capilar |
| PAF | Permeabilidad capilar (1000X) |

Figura 4
Efecto de los mediadores de la respuesta alérgica

Tomado de: Urdaneta E., 2012 (12)

En rinitis alérgica, las biopsias nasales demuestran acumulación de mastocitos, eosinófilos y basófilos en el epitelio y acumulación de eosinófilos en el epitelio más profundo (es decir, la lámina propia). El examen del tejido bronquial, aún en asma leve, muestra inflamación linfocítica enriquecida

por eosinófilos. En asma severa, el patrón predominante de inflamación cambia, con incremento en el número de neutrófilos y en muchos casos, una extensión de los cambios para involucrar las vías aéreas pequeñas (es decir, los bronquiolos). Las alteraciones estructurales (es decir, el llamado remodelado) de los bronquios en el asma leve incluyen fragilidad epitelial y engrosamiento de su membrana reticular de basamento. Al aumentar la severidad del asma, puede haber incremento en la masa muscular lisa de la vía aérea, aumento de la vascularización, colágeno intersticial y glándulas secretoras de moco. El remodelado en la nariz es menos extenso que el de las vías aéreas, pero la membrana reticular del basamento epitelial puede estar engrosada ligera, pero significativamente¹⁰.

Ante todo este cuadro fisiopatológico se derivan consecuencias importantes para un enfoque terapéutico, ya que el alivio de los síntomas es importante en el cuadro agudo, pero no afecta la inflamación que está presente durante los períodos libres de síntomas, lo que se conoce como inflamación mínima persistente (MPI)¹³. La inflamación mínima persistente puede tener un efecto cebador, que resulta en un estado de hiperreactividad por lo cual se reduce el umbral de dosis del alérgeno para producir la respuesta y esta incrementa su severidad y duración. Esto sugiere que las estrategias terapéuticas para rinitis alérgica deben revisarse a fin de procurar reducir los fenómenos inflamatorios y los síntomas por medio de un tratamiento continuo más que sintomático.

Clínica

Estudios clínicos, epidemiológicos e inmunológicos atestiguan el nexo que existe entre rinitis y asma, y existen razones anatómicas, fisiológicas e inmunológicas para considerar ambos procesos como manifestaciones distintas de la misma enfermedad respiratoria. Sin embargo, frecuentemente los pacientes son evaluados y tratados por diferentes especialistas: el neumonólogo, el especialista en ORL, el inmunólogo. Epidemiológicamente, hasta el 40% de los pacientes con rinitis alérgica también tienen asma, y hasta 80% de los pacientes con asma experimentan síntomas nasales^{1, 10, 13-17}. Los pacientes con rinitis alérgica tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar asma comparados con aquellos sin rinitis alérgica, y en estos niños el asma llega a ser más severa¹⁶. En niños que desarrollan rinitis dentro del primer año de vida, los chances de desarrollar asma son el doble de aquellos que desarrollan rinitis más tarde en la vida. Nuevamente, la rinitis precede al asma, y el tratamiento de la rinitis alérgica tiene efectos beneficiosos en el asma, sugiriendo que la enfermedad aérea respiratoria superior es un factor de riesgo para asma.

La rinitis alérgica se caracteriza por episodios de estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal; 50% de los pacientes pueden manifestar además síntomas de conjuntivitis alérgica. Su intensidad puede ser leve, moderada o grave. Afecta el aprendizaje y rendimiento escolar y laboral, altera el sueño, la productividad y ocasiona cambios en la conducta

y comportamiento de los pacientes, afectando su calidad de vida. Resulta útil subdividirla según la duración de sus síntomas y así la OMS ha recomendado dejar de usar los términos estacional y perenne, y reemplazarlos por rinitis alérgica intermitente cuando los síntomas duran menos de 4 días por semana y menos de 4 semanas, y rinitis alérgica persistente cuando los síntomas duran más de 4 días por semana y más de 4 semanas. Se acepta el uso de rinitis alérgica estacional para describir los síntomas cuando son relacionados con las estaciones de más altos niveles de polinización como es el caso de la rinitis alérgica inducida por polen.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual participan varios tipos celulares, en particular mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, tos u opresión torácica, particularmente durante la noche o al amanecer. Estos síntomas se asocian habitualmente a limitación variable del flujo aéreo, a lo menos parcialmente reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa hiperreactividad bronquial asociada a una variedad de estímulos. El asma resultante de reacciones inmunológicas se denomina asma alérgica; en la mayoría de los casos es iniciada por anticuerpos del tipo IgE, la que representa alrededor del 80% de los casos de asma en niños y cerca del 40-50% de los adultos.

Estos hallazgos resaltan el potencial para mejorar los desenlaces del asma al seguir un enfoque terapéutico combinado ante el asma y la rinitis alérgica co-mórbida, más que enfocado a cada condición por separado^{5, 10}.

Aunque la relación entre rinitis alérgica y asma se conoce desde hace más de un siglo, no ha sido sino hasta los últimos 10 a 12 años en que ha sido estudiada con más profundidad, culminando con la publicación del ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹⁸, documento de consenso de la OMS, basado en una extensa revisión bibliográfica sobre el tema, que ha afianzado definitivamente el concepto unitario de “una misma vía aérea, una misma enfermedad”, enfatizando así la importancia de una aproximación unitaria global en la rinitis alérgica y el asma^{5, 18}.

Como otra enfermedad alérgica de gran impacto tenemos la urticaria, la cual se caracteriza por la presencia de placas eritematosas levantadas y pruriginosas, que habitualmente aparecen y desaparecen en minutos u horas o pueden permanecer por 1 o más días. Cuando la urticaria es mediada por un mecanismo inmunológico debe ser denominada urticaria alérgica, la que con frecuencia se relaciona con IgE y se denomina urticaria mediada por IgE. También hay una forma de urticaria aguda mediada por complejos inmunes. La urticaria aguda se puede deber a hipersensibilidad a alimentos, fármacos, picadura de insectos, contacto con látex, asociada a infecciones virales, bacterianas y parasitarias y por mecanismos físicos.

La urticaria aguda dura menos de 6 semanas y la forma crónica es la que excede ese tiempo, y debe ser denominada

urticaria no alérgica hasta la comprobación de algún tipo de mecanismo inmunológico. La urticaria crónica se ha relacionado a mecanismos autoinmunes, urticaria física y vasculitis urticariana. También se ha asociado a infecciones crónicas y ha sido descrita una forma idiopática. Se han encontrado anticuerpos anti-IgE en algunos pacientes con urticaria crónica.

Los mecanismos patogénicos de la urticaria son variables, pero entre ellos se cuenta la activación cutánea de células cebadas, que condiciona la liberación de histamina y de leucotrienos. La histamina desempeña un papel fundamental en la reacción inflamatoria inmediata y tardía, junto con los leucotrienos, que actúan en la fase aguda pero son realmente protagónicos en la urticaria crónica^{5, 10, 12}.

Enfoque terapéutico

El enfoque terapéutico medicamentoso de los procesos alérgicos en los niños abarca una variedad importante de grupos farmacológicos, sin embargo en esta corta revisión nos referiremos a tres grupos fundamentales: corticosteroides intranasales o inhalados, antihistamínicos y antileucotrienos.

Los corticosteroides intranasales ejercen efectos antiinflamatorios que impiden y alivian los síntomas de rinitis alérgica; los corticosteroides inhalados tienen un papel fundamental en el tratamiento preventivo y de control del asma. Los corticoides disminuyen la migración de leucocitos polimorfonucleares y fibroblastos, revierten la permeabilidad capilar y estabilizan las membranas lisosomales¹⁰. Son más efectivos si se utilizan antes de la exposición al alérgeno. Los agentes administrados una vez al día (budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) son preferibles a los que se usan varias veces al día (flunisolida, beclometasona) en los niños, fundamentalmente por razones de facilidad de administración y cumplimiento. Siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva. Los efectos adversos más comunes de los corticoides inhalados o intranasales incluyen irritación nasal, estornudos, epistaxis y cefalea. Puede desarrollarse raramente crecimiento de *Candida albicans*.

Los antihistamínicos son considerados por la mayoría de los autores como la primera línea de tratamiento en las enfermedades alérgicas. Se pueden describir dos modalidades para su utilización. Una forma es administrar el antihistamínico poco tiempo después de la aparición de los síntomas, con la finalidad de brindar alivio de los mismos. En este caso se recomienda emplear antihistamínicos con rápido inicio de acción. Sin embargo, los antihistamínicos son más eficaces como agentes profilácticos, para lo cual, se requiere administrarlos regularmente. Para esta segunda modalidad se recomienda emplear antihistamínicos no sedantes y de cómoda posología (una vez al día).

Una de las clasificaciones de los anti-H1 se basa en su función y en el perfil de seguridad: primera, segunda y tercera generación. Los anti-H1 de primera generación (clorfeniramina, hidroxicina y clemastina, entre otros) tienen escasa selectividad por los receptores H1 y son capaces de atrave-

sar la barrera hematoencefálica. Este fenómeno explica los efectos sobre el sistema nervioso central -sedación y acción anticolinérgica-. Los anti-H1 de primera generación se absorben y metabolizan rápidamente de forma tal que deben ingerirse 3 a 4 veces por día.

En las últimas 2 décadas se desarrollaron fármacos con un mejor perfil de tolerancia: los anti-H1 de segunda generación. Estos agentes son más eficaces y tienen un efecto más rápido y más sostenido. Además, por su incapacidad de pasar al sistema nervioso central, el efecto sedante es mínimo o nulo. Sin embargo, algunos agentes de este grupo, por ejemplo la cetirizina y la azelastina, pueden ocasionar sedación sustancial.

Los anti-H1 de primera generación y muchos de los de segunda generación son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 y por ello cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas, en ocasiones relevantes. La cardiotoxicidad no es un efecto de clase, pero algunos fármacos (astemizol y terfenadina) son particularmente riesgosos en este sentido, lo que llevó a que fueran discontinuados en muchos países.

Por su parte, los llamados anti-H1 de tercera generación son metabolitos o enantiómeros de los anti-H1 de primera o de segunda generación (levocetirizina, fexofenadina, desloratadina). No obstante, un panel de expertos concluyó recientemente que debido a las características de estos fármacos, no se justifica la consideración de una tercera generación de anti-H1.

Los leucotrienos son mediadores inflamatorios que se producen por el metabolismo del ácido araquidónico, mediante la vía de la 5-lipooxigenasa. Los LTC₄, D₄ y E₄ se denominan cisteinil LT (Cis-LT). Los leucotrienos, particularmente los Cis-LT, son importantes por la potencia que exhiben, su efecto sobre la permeabilidad vascular y el edema e incluso en la atracción de eosinófilos. En la respuesta alérgica, los mastocitos, eosinófilos y basófilos son la principal fuente de estos mediadores. Los cisteinil leucotrienos producen inflamación en las vías aéreas superiores, y tienen una función importante en la patogénesis de la rinitis alérgica (RA) y enfermedades concomitantes (poliposis nasal y rinosinusitis), así como en muchas otras enfermedades alérgicas, como la urticaria. Numerosos estudios revelaron que en el fluido nasal de pacientes con RA hay mayor concentración de Cis-LT. Durante la primera fase de la reacción inflamatoria en respuesta a un alérgeno, los basófilos y las células cebadas sintetizan Cis-LT. En la fase tardía, los eosinófilos y los macrófagos producen Cis-LT. Los Cis-LT ocasionan aumento de la permeabilidad vascular, mayor producción de moco y de secreciones, estimulación neuronal, contracción del músculo liso y proliferación de las células inflamatorias. Además, los LT modulan la formación de muchos otros mediadores inflamatorios. Es por ello que la inhibición de los LT surgió como una interesante alternativa de tratamiento para los trastornos alérgicos.

La síntesis de leucotrienos se puede inhibir por el bloqueo de la vía de la 5-lipooxigenasa o por antagonistas específicos de los receptores de los cisteinil leucotrienos (montelukast, pranlukast y zafirlukast). Los antagonistas de los LT se absorben rápidamente, sufren metabolismo hepático y se excretan principalmente por la bilis. Habitualmente son fármacos bien tolerados. Los efectos adversos más comunes incluyen cefalea, dolor abdominal, erupción cutánea, angioedema, eosinofilia pulmonar y artralgias. Aunque se suscitó cierta preocupación por la posibilidad de que los antagonistas de los LT pudieran inducir el síndrome de Churg-Strauss en pacientes asmáticos, los estudios más recientes no confirman esta teoría; en estos casos, el síndrome obedecería a la interrupción del tratamiento con corticoides. En otras palabras, los antagonistas de los LT podrían desenmascarar un síndrome existente de antemano.

El zafirlukast y el zileutón son inhibidores selectivos del CYP; en cambio, el montelukast no se asocia con interacciones farmacológicas importantes cuando se lo utiliza en las dosis recomendadas. La vida media de eliminación del montelukast es de 5 horas; se administra 1 vez por día en dosis de 10 mg en adultos, 5 mg en niños de 6 a 14 años y 4 mg en pacientes de 2 a 5 años.

La participación conjunta de la histamina y los leucotrienos en gran parte de las manifestaciones alérgicas ha llevado a que se diseñen estrategias terapéuticas dirigidas a tratar ambos tipos de mediadores. Por otra parte, el concepto de una vía aérea, y la asociación frecuente de rinitis y asma como factores de riesgo para la incidencia y severidad una de la otra ha llevado a considerar alternativas terapéuticas para este grupo de patologías.

En una encuesta llevada a cabo en cuatro países en la región de Asia-Pacífico y Europa (17) se evidenció que la comorbilidad de asma y rinitis alérgica impacta sustancialmente el bienestar del paciente y de sus padres, y el empeoramiento de los síntomas de rinitis alérgica en pacientes con asma puede estar asociado con peores síntomas asmáticos. Muchos de los padres (60%) indicaron dificultad en tratar de manera efectiva ambas condiciones, y 72% estaban preocupados acerca de usar excesivos medicamentos. Estos hallazgos resaltan la necesidad para los médicos que tratan pacientes con asma de evaluar opciones terapéuticas para mejorar los síntomas de rinitis alérgica y asma cuando se presentan de forma concomitante.

Creemos que sería muy conveniente disponer de asociaciones de un antagonista de receptor histamínico y un antagonista de receptor de leucotrieno para el tratamiento de enfermedades alérgicas en los niños, tales como la rinitis alérgica, asma alérgica y urticaria. La desloratadina y el montelukast son fármacos que exhiben características muy favorables en cada una de sus clases respectivas en cuanto a efectividad y seguridad. Su utilización conjunta ha demostrado ampliamente en adultos mejor efectividad que cada uno de

los dos agentes por separado para el tratamiento de las manifestaciones alérgicas. Si bien la combinación montelukast-desloratadina o montelukast-cetirizina ha sido evaluada en adultos con rinitis, asma y urticaria con excelentes resultados en cuanto al alivio de los síntomas, impacto sobre los mediadores y mejora notoria de calidad de vida (19-24), en niños los estudios con estas asociaciones son muy escasos o inexistentes. A pesar de esta situación, la comprensión fisiopatológica de los procesos alérgicos permite sugerir que el tratamiento combinado con ambos tipos de fármacos ayudará a tratar las manifestaciones alérgicas de manera efectiva y segura. La combinación permite, en muchos casos, evitar la necesidad de recurrir a tratamientos con esteroides sistémicos o reducir su dosis, lo cual implica disminuir la posibilidad de efectos adversos por estos últimos medicamentos. Además, en muchos casos la vía nasal o inhalada de administración resulta incómoda para los padres y desagradable para los niños, por lo que se prefiere la vía oral, lo cual redundará en un mejor cumplimiento de la terapia. La combinación mencionada permite tratar los síntomas de asma y rinitis alérgica, que como ya hemos visto, muchas veces coinciden en un mismo paciente, y ameritan un tratamiento simultáneo. Se puede tener así un tratamiento que permite actuar en la fase temprana y en la fase tardía de la alergia. La mejora en la calidad de vida, actividades de la vida diaria y el sueño también ha sido manifiesta, y se debe apreciar también una mejora en el cumplimiento del tratamiento.

En conclusión, la combinación montelukast-desloratadina representa un tratamiento integral ante el proceso alérgico en los niños, ya que está dirigido a dos de los mediadores que juegan un papel definido en el proceso alérgico; por otra parte su forma de administración es sencilla y aceptada tanto por los niños como por sus padres, lo cual, junto con el alivio sintomático evidente, redundará en una mejor calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Referencias

1. F. Álvarez B. F., Álvarez C. La enfermedad alérgica respiratoria como unidad nosológica. *Bol Pediatr* 2007; 47: 15-24
2. González P., Arancibia J. C. La marcha atópica. Disponible en www.neumologia-pediatrica.cl
3. Lozano A., Saranz R. J., Croce J. S., Croce V. H. Enfermedades Alérgicas en Pediatría. *Sep.* 2007; 15 (5): 3-6
4. Del Río Navarro B. E., Mitsutoshi Ito-T. F., Zepeda-Ortega B. Rinitis, sinusitis y alergia. *Revista Alergia Mexico* 2009; 56 (6): 204-16
5. Jeffery P. K., Haahtela T. Rinitis alérgica y asma: Inflamación en una vía aérea. *BMC Pulmonary Medicine* 2006, 6 (Suppl 1): S5.
6. ISAAC: <http://www.isaac.auckland.ac.nz/>
7. Chong Neto HJ, Rosario NA, Sole D. Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: How different are they from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 March; 4(2): 62-67.
8. Perdomo-Ponce D. Asma y rinitis en Sur América: lo diferentes que son de otras partes del mundo (Comentario). *Boletín ANM Venezuela* 2012; 4 (41)
9. GINA en: http://www.ginasthma.org/pdf/translations/GINAR-report06_Spanish.pdf
10. Hagemann T. Terapia Medicamentosa de la Rinitis Alérgica Pediátrica *J Pediatr Health Care* 2005; 19 84): 238-244
11. Pawankar R. Rinitis Alérgica y Asma: La Asociación, La Nueva Clasificación ARIA, y Enfoques Globales al Tratamiento. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4 (1)
12. Urdaneta E. Tratamiento racional de la alergia respiratoria. *VITAE Acad. Bioméd. Digital* abril-junio 2012/ N° 50
13. Canonica G.W., Compalati E. Inflamación mínima persistente en rinitis alérgica: Implicaciones para las estrategias actuales de tratamiento. *Clinical and Experimental Immunology* 158: 260-271
14. Thomas M. Rinitis Alérgica: evidencia por su impacto en el asma *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6 (Suppl I): S4
15. Pérez Lu J. E., Centeno Huaman J., Chiarella Ortigoza P., Pérez Lu L. E., Sialer Ch. S. T. Prevalencia de rinitis alérgica en pacientes pediátricos que acuden al servicio de emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia por crisis de asma. *Rev Med Hered* 2003; 14: 111-116
16. Solé D., Carmelo-N. I.C., Wandalsen G.F., Rosario N.A., Sarinho E.C. Grupo ISAAC Brasileiro. ¿Es la rinitis alérgica una enfermedad trivial? *CLINICS* 2011; 66 (9): 1573-1577
17. Valovirta E., Pawankar R. Encuesta sobre el impacto de rinitis alérgica co-mórbida en pacientes con asma *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6 (Suppl 1): S3
18. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 5): S147-334
19. Ciebiada M., Ciebiada G., Kmiecik T., DuBuske LM, Gorski P. Calidad de Vida en Pacientes Con Rinitis Alérgica Persistente Tratada con Montelukast Solo o en Combinación con Levocetirizina o Desloratadina *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(5): 343-349
20. Ciebiada M., Ciebiada G., Kmiecik T., DuBuske LM, Gorski P. Montelukast con Levocetirizina o Desloratadina para el Tratamiento de Rinitis Alérgica Persistente *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 664-671
21. Davis B. E., Todd D. C., Cockcroft D. W. Efecto de montelukast y desloratadina combinados en la respuesta asmática temprana a alérgenos inhalados *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 768-72
22. Davis B. E., Illamperuma C., Gauvreau G. M., Watson R. M., O'Byrne P. M., Deschesnes F., Boulet L. P., Cockcroft D. W. Desloratadina y montelukast a dosis única en la respuesta aérea tardía inducida por alérgeno *Eur Respir J* 2009; 33: 1302-1308
23. Nettis E., Colanardi M., Paradiso M. T., Ferrannini A. Desloratadina en combinación con montelukast en el tratamiento de urticaria crónica: un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401-1407
24. Nettis E., Colanardi M., Soccio A., Ferrannini A. Vacca A. Desloratadina en combinación con montelukast suprime la prueba de la pápula por la provocación con el dermatógrafo, y es efectiva en el tratamiento de urticaria retardada por presión: un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo *British Journal of Dermatology* 2006; 155: 1279-1282