

Artículos

Eduardo Urlandeta R.
Pediatra
Unidad de Inmunología Hospital Dr. Domingo Luciani IVSS Caracas

Introducción
Fase temprana o inmediata de la respuesta alérgica
Consideraciones para evitar los alérgenos
Mediadores de mastocitos, acciones y tratamiento
Fase tardía de la respuesta alérgica
Tratamiento de la rinitis alérgica
Bibliografía

Pediatría
Tratamiento racional de la alergia respiratoria
Fecha de recepción: 31/12/2000
Fecha de aceptación: 31/12/2000

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes, por lo que todos los médicos atienden pacientes con alguna de ellas. Este hecho justifica ampliamente el conocimiento de la inmunopatología de la respuesta frente a alérgenos...

Introducción

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes, por lo que todos los médicos atienden pacientes con alguna de ellas. Este hecho justifica ampliamente el conocimiento de la inmunopatología de la respuesta frente a alérgenos...

El presente número lo dedicaremos a revisar la patogénesis de la inflamación alérgica y vincular a este proceso con la conducta terapéutica con la finalidad de racionalizar la intervención que ejercemos sobre nuestros pacientes.

Para explicar un proceso fisiológico es conveniente tomar un modelo y poder realizar consideraciones y ejemplos en el mismo. Así, abordaremos el tema Rinitis Alérgica (RA), fisiopatología y tratamiento.

Aún cuando no existe una definición universal de la RA, consideraremos 3 elementos diagnósticos indispensables

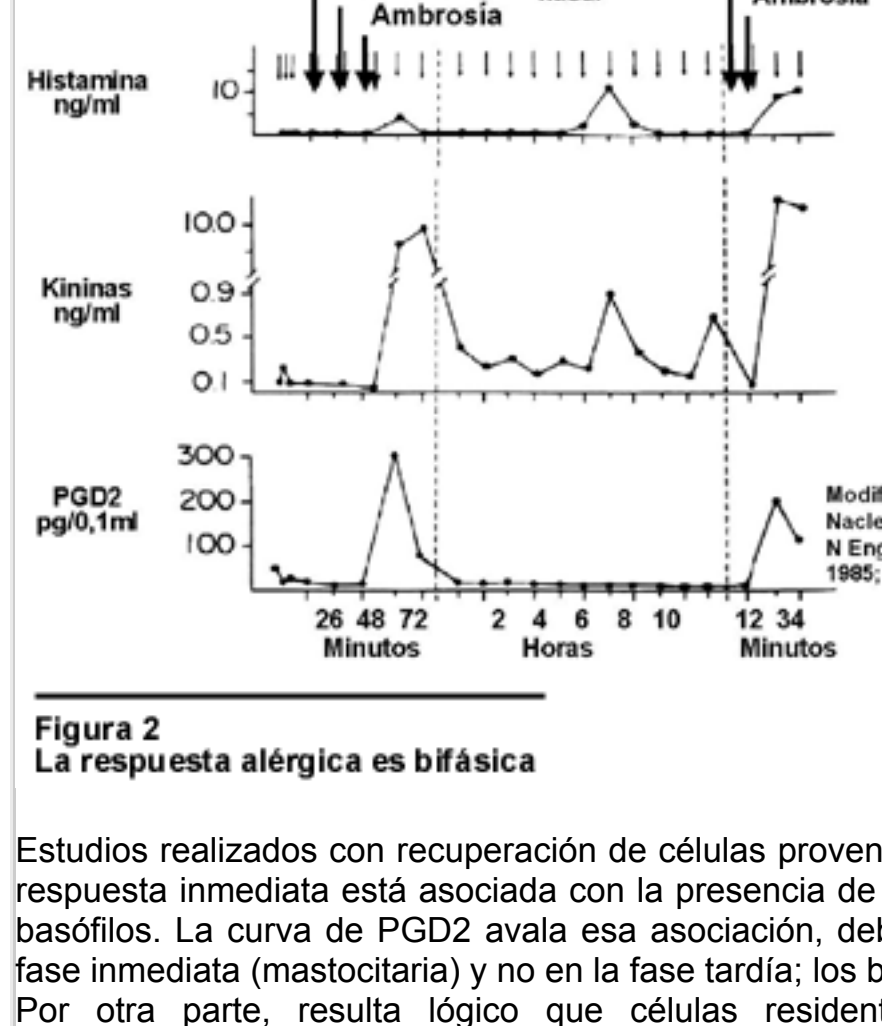


Figura 1 Rinitis Alérgica
a) La presencia de las manifestaciones clínicas de RA.
b) El mecanismo fisiopatológico debe involucrar la inmunoglobulina E (IgE).
c) Existe una alteración inflamatoria mediada por eosinófilos.

Estudios realizados con bifasación de células provenientes de la mucosa, demuestran que la respuesta inmediata está asociada con la presencia de mastocitos y la respuesta sólo durante la fase inmediata (mastocitaria) y no en la fase tardía; los basófilos no son una fuente de PGD2...

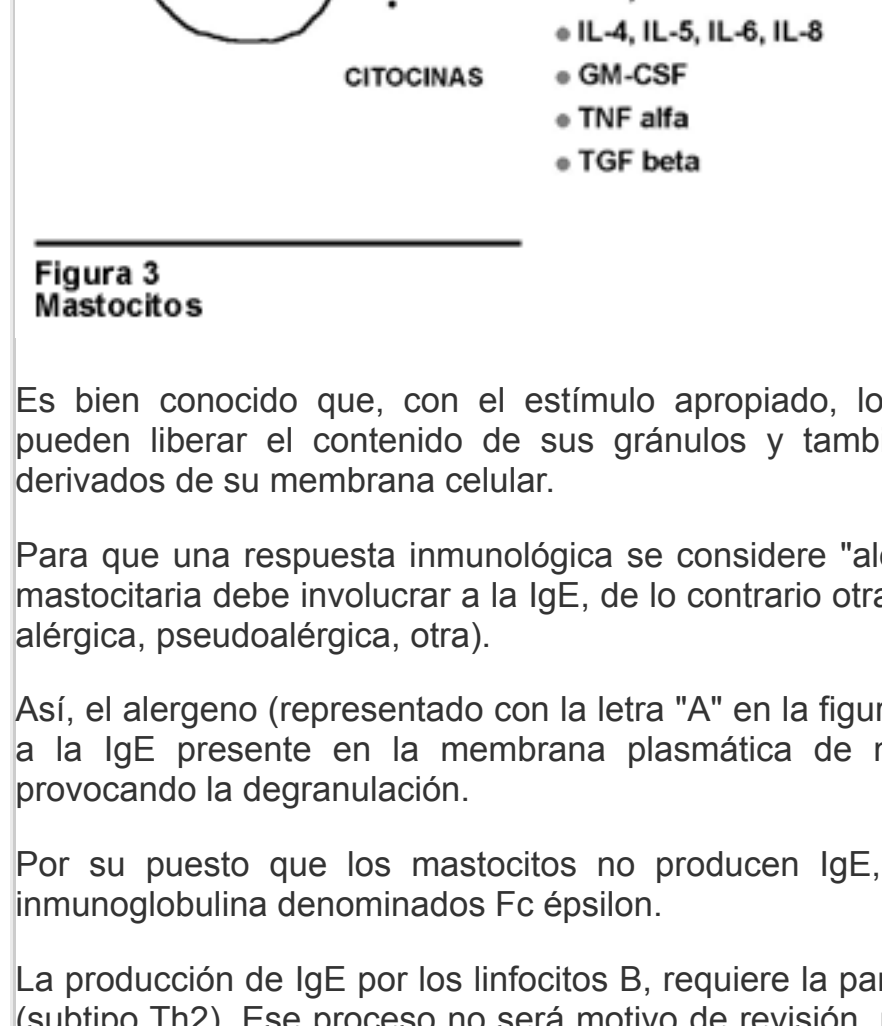


Figura 2 La respuesta alérgica es bifásica

Para que una respuesta inmunológica se considere "alérgica", el mecanismo de degranulación mastocitaria debe involucrar a la IgE, de lo contrario otra terminología resulta más apropiada (no alérgica, pseudoalérgica, otra).

Así, el alérgeno (representado con la letra "A" en la figura 3) penetra a la mucosa nasal y se une a la IgE presente en la membrana plasmática de mastocitos previamente sensibilizados, provocando la degranulación.

Por su puesto que los mastocitos no producen IgE, sino que portan receptores para esa inmunoglobulina denominada IgE epsilon 1.

La producción de IgE por los linfocitos B, requiere la participación moduladora de los linfocitos T (subtipo CD4) que expresan antígenos CD4 y CD28.

En consecuencia, los factores que expresan el carácter hereditario de las enfermedades alérgicas, resulta obvio que sustancias exógenas (alérgenos) deben participar como agentes desencadenantes de la respuesta alérgica en individuos susceptibles.

Consideraciones para evitar los alérgenos
La eliminación de los alérgenos presenta algunas dificultades y requiere el desarrollo de destrezas por parte del médico y del paciente.

No todos los alérgenos son la causa de enfermedad en todos los pacientes. De lo anterior se deduce que deben individualizarse las recomendaciones según cada caso. Es inusual que los alimentos sean causantes de rinitis o asma en ausencia de manifestaciones alérgicas gastrointestinales o cutáneas.

La identificación de los alérgenos responsables puede realizarse mediante un interrogatorio acucioso, que establezca el vínculo entre la exposición y la aparición de síntomas "inmediatamente" (10-30 min.), con la determinación de IgE específica.

Otros productos orientados a evitar la fase temprana de la respuesta alérgica como el cromoglicato y el nedrocromil (zromonas), interfieren con la degranulación mastocitaria a través del bloqueo de canales de cloro, impidiendo la hiperpolarización de la célula, necesaria para permitir la entrada de calcio hacia el citoplasma.

Algunos antihistamínicos han demostrado, igualmente, la capacidad de interferir con la degranulación de los mastocitos.

Además de los mediadores mostrados en la figura 4, los mastocitos producen y liberan al tejido circundante varias enzimas y citoquinas de gran importancia.

Tabla con mediadores de mastocitos: Histamina, PGE, PGD, LTC4, LTD4, LTE4, Kininas, PAF. Efectos: Permeabilidad capilar, vasodilatación, broncoespasmo, hipersecreción, etc.

Figura 4 Efecto de los mediadores de la respuesta alérgica

La histamina es un mediador inflamatorio de gran importancia, debido a sus múltiples efectos y la gran cantidad que es liberada por los mastocitos (2-5 picogramos por cada célula).

Los antihistamínicos son considerados por la mayoría de los autores como la primera línea de tratamiento en las enfermedades alérgicas y especialmente en la RA.

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 equitativamente. Para esta segunda modalidad se recomienda emplear antihistamínicos no sedantes y de larga psicología (una vez al día).

Los leucotrienos, particularmente los cistolilny leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4), son importantes por la potencia que exhiben, su efecto sobre la permeabilidad vascular y el edema e incluso en la atracción de eosinófilos.

Actualmente se está evaluando la asociación de un antihistamínico con antagonistas de receptores de leucotrienos para mejorar la eficacia del tratamiento en la RA.

Otros productos orientados a evitar la fase temprana de la respuesta alérgica como el cromoglicato y el nedrocromil (zromonas), interfieren con la degranulación mastocitaria a través del bloqueo de canales de cloro, impidiendo la hiperpolarización de la célula, necesaria para permitir la entrada de calcio hacia el citoplasma.

Algunos antihistamínicos han demostrado, igualmente, la capacidad de interferir con la degranulación de los mastocitos.

Además de los mediadores mostrados en la figura 4, los mastocitos producen y liberan al tejido circundante varias enzimas y citoquinas de gran importancia.

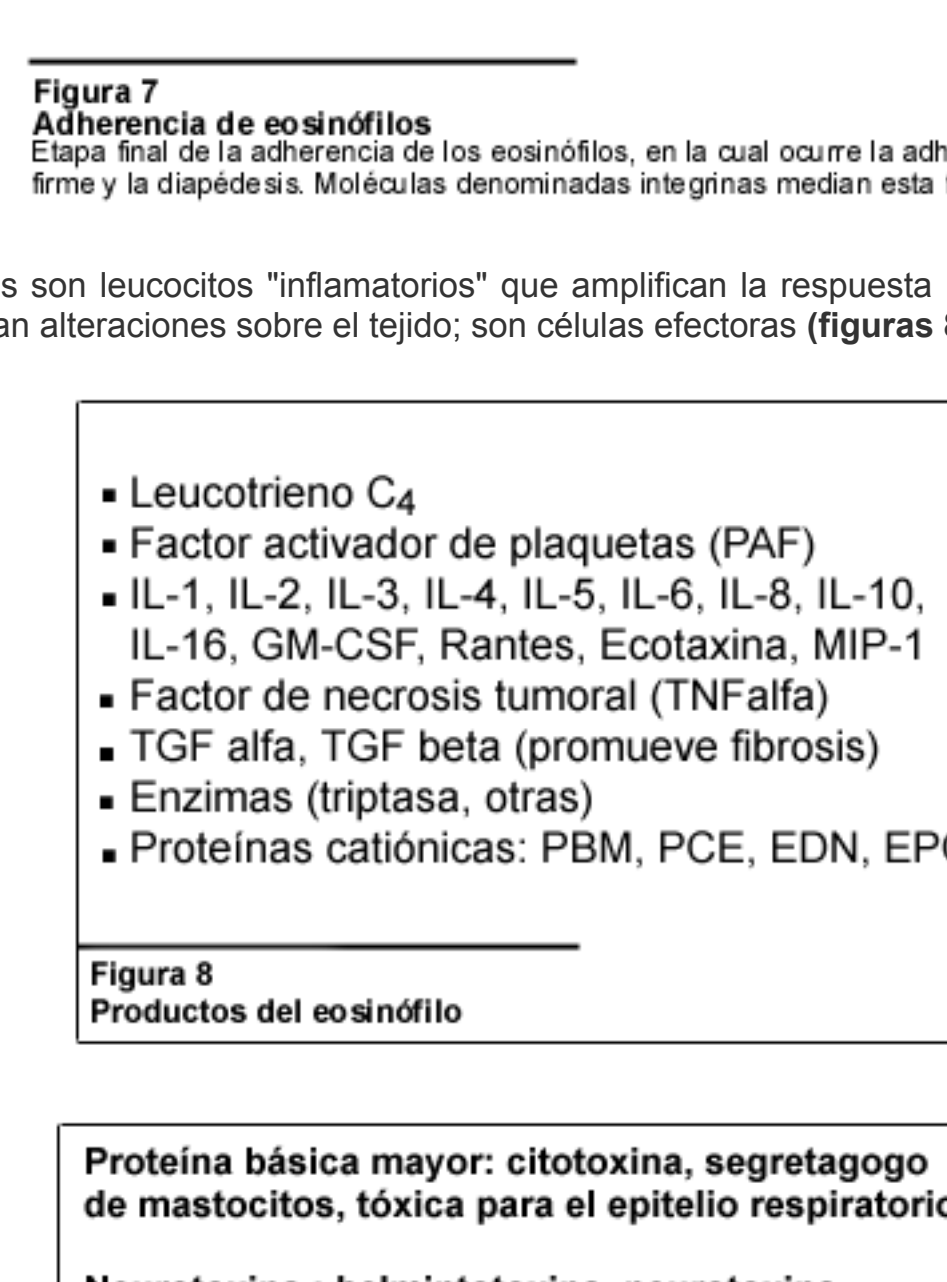


Figura 5 Fase efectora de la respuesta alérgica

Las Interleucinas IL-5 y GM-CSF ejercen efecto sobre los eosinófilos (ver más adelante) y la IL-1 y IL-4 actúan en células endoteliales promoviendo la expresión de algunas moléculas que permiten la adhesión y migración de eosinófilos y otros leucocitos desde la circulación.

El control ambiental orientado a cada paciente es la única forma de curar la alergia de la vía respiratoria. Las recomendaciones pertinentes deben acompañar a cualquier modalidad terapéutica seleccionada.

Algunos antihistamínicos han demostrado, igualmente, la capacidad de interferir con la degranulación de los mastocitos.

Además de los mediadores mostrados en la figura 4, los mastocitos producen y liberan al tejido circundante varias enzimas y citoquinas de gran importancia.

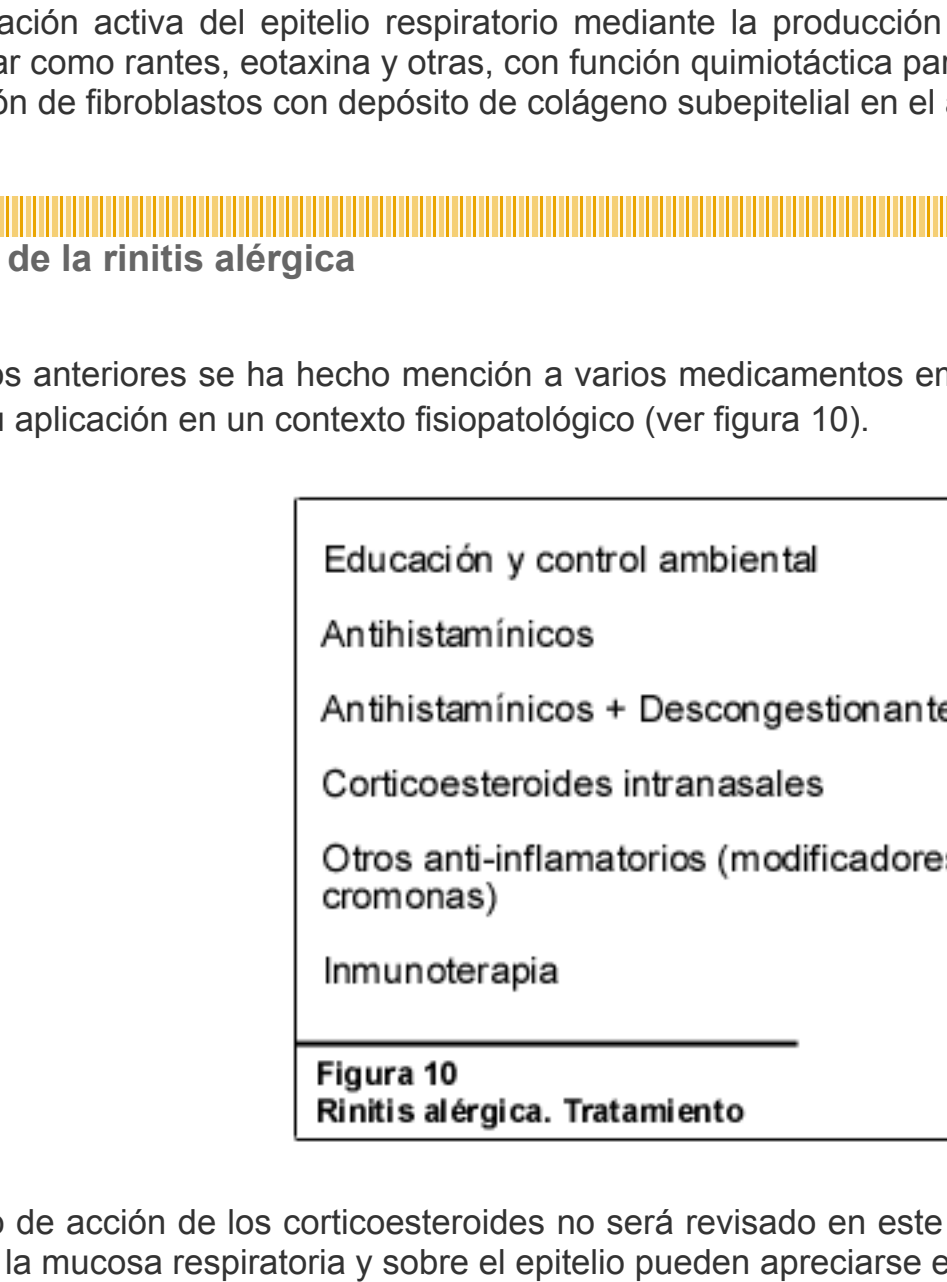


Figura 6 Adherencia de eosinófilos. Etapa inicial de la adherencia de los eosinófilos, en la cual ocurre la marginación y el entrecruzamiento.

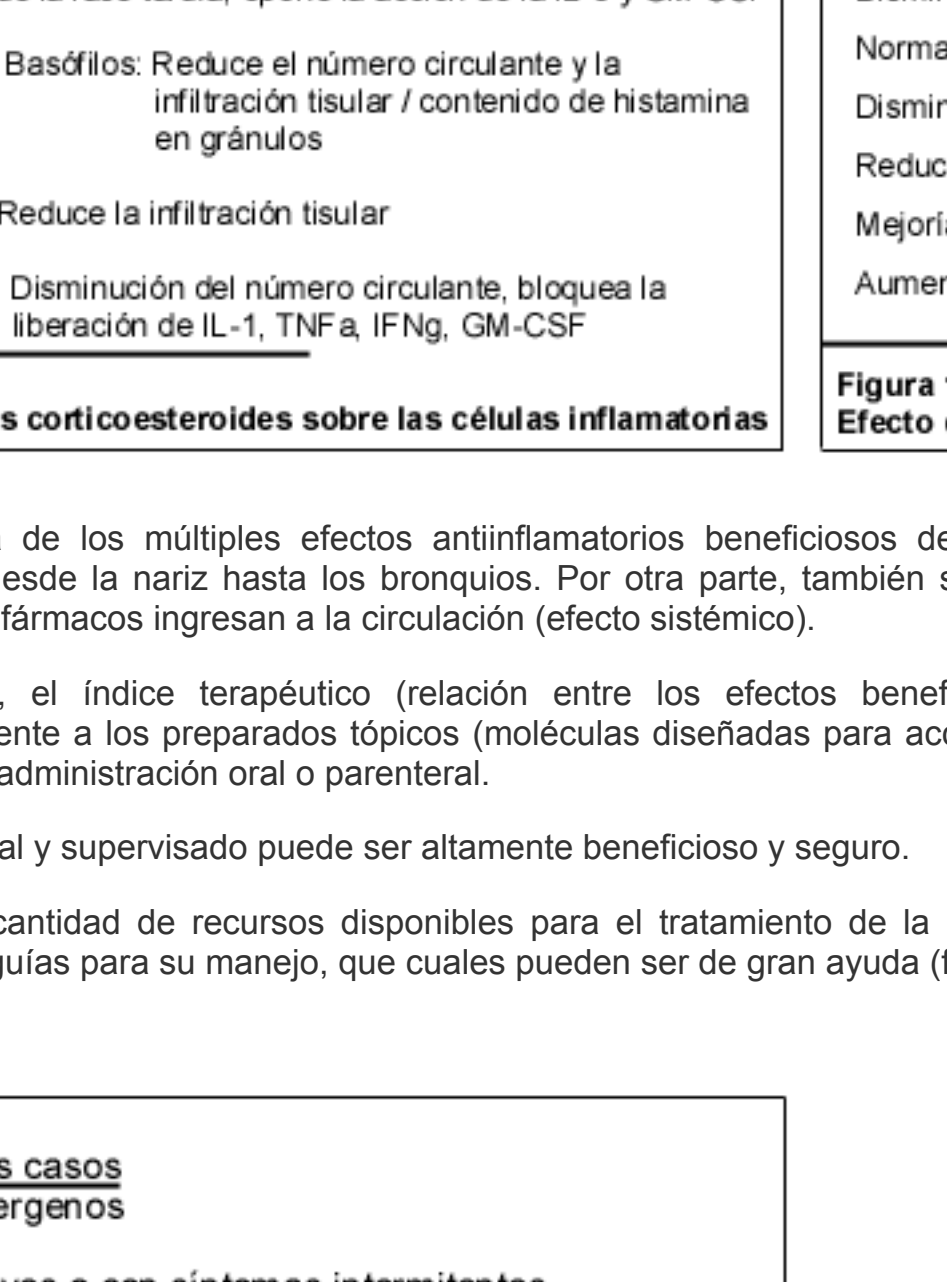


Figura 7 Adherencia de eosinófilos. Etapa final de la adherencia de los eosinófilos, en la cual ocurre la adherencia firme y la diapédesis. Moléculas denominadas integrinas median esta fase.

Los eosinófilos son leucocitos "inflamatorios" que amplifican la respuesta inicial, la prolongan y además causan alteraciones sobre el tejido; son células efectoras (Figuras 6 y 7).

- Leucocitrieno C4
Factor activador de plaquetas (PAF)
IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, GM-CSF, Rantes, Eotaxina, MIP-1, MIP-2, TGF alfa, TGF beta (promueve fibrosis)
Enzimas (triptasa, otras)
Proteínas catiónicas: PBM, PCE, EDN, EPO

Figura 8 Productos del eosinófilo

- Proteína básica mayor: citotoxina, segregador de mastocitos, tóxica para el epitelio respiratorio
Neurotoxina: helmintoxina, neurotoxina
Proteína catiónica: neurotoxina
Proteína catiónica: microbicida y tóxica en presencia de H2O2 puede dañar el epitelio respiratorio directamente
Charcot-Leyden: Lisosofolipasa

Figura 9 Actividad de las proteínas del eosinófilo

La activación de los eosinófilos y la prolongación de su vida media (efecto anti-apoptosis) son una parte importante del mecanismo de esta forma de inflamación: La IL-5 y el GM-CSF son las interleucinas responsables de este fenómeno.

La modulación de la expresión de las moléculas de adhesión, fundamentalmente de ICAM-1, se ha logrado con algunos antihistamínicos de segunda generación y con corticosteroides. Esta propiedad novedosa de los antihistamínicos resulta atractiva, aún cuando la importancia clínica de la misma requiere mayor definición.

Los corticosteroides son los medicamentos más potentes y eficaces sobre las diferentes manifestaciones de esta etapa tardía, por su efecto sobre las células inflamatorias, el endotelio, la restauración vascular y tisular. Algunos aspectos de los corticosteroides serán ampliados más adelante.

Finalmente, es importante mencionar que in vivo, se pueden superponer ambas etapas y el proceso inflamatorio es más complejo e involucra a otras células. A manera de ejemplo citamos:

- a) La participación activa del epitelio respiratorio mediante la producción de citoquinas de bajo peso molecular como rantes, eotaxina y otras, con función quimiotáctica para los eosinófilos y b) La activación de fibroblastos con depósito de colágeno subepitelial en el asma.

Tratamiento de la rinitis alérgica

En los párrafos anteriores se ha hecho mención a varios medicamentos empleados en el tratamiento de la respuesta alérgica, justificando su aplicación en un contexto fisiopatológico (ver figura 10).

Tabla de Educación y control ambiental: Antihistamínicos, Corticosteroides intranasales, Otros anti-inflamatorios, Inmunoterapia.

Figura 10 Rinitis alérgica. Tratamiento

El mecanismo de acción de los corticosteroides no será revisado en este número. Los efectos de estos medicamentos sobre las células de la mucosa respiratoria y sobre el epitelio pueden apreciarse en las figuras 11 y 12.

Tabla de efectos de los corticosteroides: Figuras 11 (Efecto de los corticosteroides sobre las células inflamatorias) y Figuras 12 (Efecto de los corticosteroides en la mucosa respiratoria).

No hay duda de los múltiples efectos antiinflamatorios beneficiosos de los corticosteroides en la mucosa del aparato respiratorio, desde la nariz hasta los bronquios. Por otra parte, también son conocidos los efectos secundarios indeseables cuando estos fármacos ingresan a la circulación (efecto sistémico).

Sin embargo, el índice terapéutico (relación entre los efectos beneficiosos sobre los efectos secundarios) favorece significativamente a los preparados tópicos (moléculas diseñadas para acción fundamentalmente local) en comparación a los productos de administración oral o parenteral.

Su uso racional y supervisado puede ser altamente beneficioso y seguro.

Debido a la cantidad de recursos disponibles para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, un grupo de consenso ha desarrollado guías para su manejo, que cuales pueden ser de gran ayuda (Figuras 13 y 14).

Tabla de Guía para el tratamiento: Evitar alérgenos, Corticosteroides intranasales, Cromoglicato sódico intranasal, Antihistamínico oral no sedante, etc.

Figura 13 Rinitis alérgica. Guía de tratamiento

Tabla de Guía para el tratamiento: Evitar alérgenos e irritantes, Cromoglicato sódico intranasal, Antihistamínico oral no sedante, etc.

Figura 14 Rinitis alérgica en niños

Recientemente, estos esquemas han recibido el aval por parte de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, acompañado de una excelente revisión del tema. En este trabajo se sugiere la combinación de fármacos en las enumeradas siguientes situaciones:

- Dos o más agentes antiinflamatorios pueden ser severos o diversos (e), no solo y ocularmente es suficiente para producir alivio de los síntomas.
Cuando los síntomas son moderadamente severos o diversos (e), el uso de medicamentos (e), no solo y ocularmente es suficiente para producir alivio de los síntomas.
Ante síntomas intensos o de larga duración.
En caso de complicaciones de la rinitis.

Un aspecto orientador y de interés adicional, vincula las manifestaciones clínicas de la RA con la eficacia de cada categoría de fármaco.

Tabla de Eficacia relativa de los medicamentos en la rinitis alérgica: Cromoglicato sódico, Antihistamínicos orales, Descongestionantes tópicos, Corticosteroides tópicos, Corticosteroides orales.

Figura 15 Eficacia relativa de los medicamentos en la rinitis alérgica

Se recomienda restringir los descongestionantes tópicos a 7 días. Los descongestionantes orales son una alternativa. Otra modalidad terapéutica muy utilizada en el pasado es la Inmunoterapia, la cual ha demostrado ser eficaz. Su uso, según la mayoría de los especialistas en los Estados Unidos y Europa, debe limitarse a las siguientes condiciones:

- El tratamiento farmacológico es insuficiente o produce efectos indeseables.
Las medidas de control ambiental de alérgenos intradomiciliarios fracasan en lograr el control de los síntomas.
Existe historia de rinitis alérgica estacional al menos en dos estaciones o durante 6 meses en rinitis alérgica perenne.
Se demuestra positividad en las pruebas cutáneas de IgE, y correlación de las mismas con los síntomas de rinitis.

Finalmente, la evaluación de la respuesta puede realizarse con mayor objetividad mediante el empleo de sistemas de puntuación clínica y medición de la calidad de vida.

Bibliografía

1. Naclerio R, Proud D, Topp A, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 1985;313:65-70.
2. Naclerio R. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. Allergy 1997;52(suppl36):S7-S13.
3. Sampson H. Adverse Reactions to Foods. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. Allergy: St. Louis: Mosby, 1998:1162-1182.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Food Allergy and Intolerances. January 1999.
5. Platts-Mills T, Woodcock J, Vaughan J. Allergen Avoidance What Work, What Doesn't? Proceedings of the 54th Am. Academy of Allergy, Asthma and Immunology: 1998 Mar 13-18, Birmingham, Alabama.
6. Church M, Holgate S, Shute J, Walls A, Sampson A. Mast Cells-Derived Mediators. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. Allergy: St. Louis: Mosby, 1998:18-67.
7. Dykewicz M, Fineman S, Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:463-68.
8. Simons E, Simons K. The Pharmacology and Use of H1 Receptor-Antagonist Drugs. New Eng J Med 1994;330: 1863-70.
9. Simons E. H1-Receptor Antagonist. Comparative Tolerability and Safety. Drug Safety 1994;10 (5):350-80.
10. Songtao An, Gaozhi E. Lipid Mediators of Hypersensitivity and Inflammation. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. Allergy: St. Louis: Mosby, 1998:168-182.
11. Wenzel S. Arachidonic Acid Metabolites. Pharmacotherapy 1997;17:533-512.
12. Taylor I. Measurements of Leukotrienes in Asthma. In: Holgate S, Dahlén S, editors. SRS-A to Leukotrienes. London: Blackwell Science Ltd, 1997:203-234.
13. Roudaf P, Naclerio R. Leukotrienes as Mediators in the Nose. In: Holgate S, Dahlén S, editors. SRS-A to Leukotrienes. London: Blackwell Science Ltd, 1997: 301-300.
14. Perner B. The Potential Benefits of Leukotriene Antagonist and Antihistamines on the Upper Airway. Proceedings of the 55th Am. Academy of Allergy, Asthma and Immunology: 1999 Feb 27; Orlando FL: AAAAI, 1999.
15. Norris A, Holgate S. Cromolyn Sodium and Nedocromil Sodium. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. Allergy: St. Louis: Mosby, 1998:661-677.
16. Letari O, Miozzo A, Folco G, Belloni P, Sala A, et al. Effects of Loratadine on Cytosolic Ca2+ Levels and Leucotriene Release: novel mechanism of action imparted by the antihistaminic activity. Eur J Pharmacol 1994;266:219-227.
17. Patel G, Cresswell G, Pablos C, Spadaro G, Marone G. Loratadine and Desethoxy/carbonyl-loratadine inhibit the Immunological Release of Mediators from Human FcεR1 Cells. Clin Exp Allergy 1997;27:559-567.
18. Katayoi O, Adalberto G, Sekeres B, Tuncer A. The Effects of Cetirizine on Sulfidoleukotriene Production by Blood Leukocytes in Children with Allergic Rhinitis. Allergy 1995;50:964-969.
19. Church M, Levi-Straffer F. The Human Mast Cell. J Allergy Clin Immunol 1997;99:155-60.
20. Howarth P. Allergic Mechanisms in Rhinitis. Proceedings of the 53th Am. Academy of Allergy, Asthma and Immunology: 1997 Feb 24; San Francisco: AAAAI.
21. Aisley O. Medications of Allergic Rhinitis. Publicación Centro Nacional de Inmunología Clínica (MASAUCV). Instituto de Inmunología UCV, Caracas 1998.
22. Galli S, Lantz C. Allergy. In: Paull W, editor. Fundamental Immunology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999:1127-1174.
23. Canonica G, Cipriani G, Passalacqua G, Pesce G, et al. Molecular Events in Allergic Inflammation: Experimental Models and Possible Modulation. Allergy 1997;52 (suppl 34):25-30.
24. Bousquet J, Czarlewski W, Danzli M. Antiallergic Properties of Loratadine: A Review. Advances in Therapy 1995;12(5):283-288.
25. Barnes P, Pedersen S, Busse W. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 1999;157(S):S5.
26. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994;49 (suppl) 19:1-34.
27. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. The Impact of Allergic Rhinitis on Quality of Life and Other Airway Diseases. Allergy 1998;53 (suppl) 41:7-31.
28. Metzger E. Evaluating Rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1988;82:900-8.
29. Juniper E. Impact of Upper Respiratory Allergic Diseases on Quality of Life. J Allergy Clin Immunol 1998;101: S386-391.

NOTA: Toda información que se encuentre en este artículo es de carácter general y no sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.