EDUCACIÓN SANITARIA

Alergias primaverales y antihistamínicos

ANTONIETA GARROTE[a] y RAMON BONET[b]
[a]Farmacéutica.
[b]Doctor en Farmacia.

Las alergias primaverales tienen una alta incidencia en la población, con los consecuentes trastornos dermatológicos y respiratorios. En el presente trabajo se abordan los tipos de hipersensibilidad y de alergia, así como el tratamiento inmunoterápico y farmacológico, con especial atención a los diferentes antihistamínicos (sedantes y no sedantes).

El sistema inmune actúa dotando al organismo de una capacidad defensiva frente a cualquier organismo extraño. Este complejo sistema en la mayoría de los casos da lugar a efectos beneficiosos, ya que protege al organismo de posibles infecciones (bacterianas, virales, etc.), pero en otras ocasiones puede provocar efectos no deseados, serían los casos de hipersensibilidad o alergia. En ambos casos, el sistema inmunitario actúa como un todo, es decir, todos los componentes que median una respuesta inmunitaria operan en conjunto.

Una reacción alérgica puede definirse como un estado patológico provocado por una reacción específica y desproporcionada por parte del sistema inmunológico al entrar en contacto éste con una determinada sustancia, normalmente inocua, conocida como antígeno. Las manifes-

taciones más características son de tipo inflamatorio y presentan importantes variaciones según el órgano o tejido afectado: rinitis, conjuntivitis, urticaria, dermatitis, asma, etc., que veremos descritas más adelante.

Tipos de hipersensibilidad

Hacer una clasificación de los tipos de hipersensibilidad es una tarea complicada, ya que hay algunas que se basan en el tiempo necesario para que aparezcan los síntomas tras ponerse en contacto con el antígeno (hipersensibilidad inmediata o retardada); otras en el tipo de antígeno o en el tejido u órgano afectado o en otros criterios. Aquí se ha decidido reflejar la adoptada por Gell y Coombs, que comprende cuatro tipos: los tres primeros corresponden a una hipersensibilidad inmediata, y el cuarto a una hipersensibilidad retardada.

Tipo I

Son reacciones que necesitan un proceso previo de sensibilización con el antígeno. En ellas intervienen anticuerpos —inmunoglobulinas tipo IgE— específicos que se hallan unidos a receptores de membrana en los mastocitos tisulares y en leucocitos basófilos. Estas células liberarán tras establecer contacto con el antígeno unas sustancias denominadas mediadoras, las cuales son hormonas locales o autacoides, este proceso es conocido como degranulación. Como principal representante cabe nombrar a la histamina, aunque también juegan un papel importante los leucotrienos, prostaglandinas, interleucinas, bradicininas, etc. Estos mediadores además de intentar destruir al antígeno y atraer nuevas células defensivas producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar provocando edema, inflamación, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso e inflamación tisular por eosinófilos y otras células inflamatorias. Este tipo de reacciones de hipersensibilidad son las responsables de muchas y también de las más frecuentes reacciones alérgicas: urticarias, dermatitis atópica, asma bronquial, rinitis alérgica y shock anafiláctico.

Tipo II

Son reacciones citotóxicas en las que intervienen IgG, IgM o IgA. Estos anticuerpos reaccionan con un antígeno unido a la membrana celular; una vez formado este complejo interviene el llamado complemento, el resultado será la lisis de la célula. La anemia hemolítica sería un representante de este tipo de reacciones.

Tipo III

Son reacciones mediadas por inmunocomplejos y que dan lugar a un proceso inflamatorio. La unión del antígeno soluble a un anticuerpo circulante provoca la formación de un complejo que precipita y se deposita en el endotelio de pequeños vasos y tejidos. Este tipo de reacciones explican procesos tan dispares como la enfermedad del suero, los exantemas y urticarias, y la vasculitis alérgica.

Tipo IV

Son reacciones de hipersensibilidad tipo celular o retardadas, mediadas por linfocitos T sensibilizados tras haber establecido contacto con un antígeno específico. Los anticuerpos circulantes que encontrábamos en las reacciones anteriores no serán necesarios y por consiguiente no participarán en este tipo de reacciones. Un ejemplo clínico sería las dermatitis de contacto y las lesiones resultantes de un enfermo tuberculoso a la prueba de la tuberculina.

Tipos de alergias

A continuación vamos a describir algunas de las alergias que más frecuentemente se manifiestan en la estación primaveral.

Asma alérgica o extrínseca

Tiene su origen en la infancia, generalmente antes de los 10 años, y muy raras veces se manifiesta cumplidos los 30 años. Su incidencia en los últimos años ha aumentado considerablemente sin existir una causa objetiva, aunque es muy frecuente en pacientes que desarrollan este tipo de alergia que posean antecedentes familiares. Los alergenos responsables de esta patología respiratoria pueden ser de muy diversa índole, aunque en el caso concreto del asma estacional (primaveral), los pólenes son la causa más frecuente y pelos, plumas, caspa, etc. de animales domésticos también juegan un papel importante en esta alteración respiratoria.

El paciente afectado de asma presenta una serie de signos y síntomas que evidencian la enfermedad, como la disnea: dificultad respiratoria debida a una vasoconstricción de la musculatura lisa bronquial y a la existencia de mucosidad bronquial espesa, tos y respiración entrecortada.

Rinitis alérgica

Es una reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por inmunoglobulinas tipo IgE que afecta a la mucosa nasal. La predisposición genética y el nivel de exposición a pólenes u otros alergenos responsables son factores determinantes en la aparición y desarrollo de esta patología. La manifestación de la sintomatología empieza en la niñez y adolescencia, disminuyendo la incidencia a medida que aumenta la edad del paciente.

La forma estacional aguda de la rinitis alérgica se conoce también con el nombre de polinosis o fiebre del heno. En este caso el agente causal suele ser polen vehiculizado por el viento, siendo los más frecuentes en la estación primaveral los de olivo, roble, olmo, arce, aliso, abedul y enebro. Dependiendo de la localización geográfica existirán importantes diferencias y predominio de un polen sobre otro. La nariz, paladar, faringe y ojos, una vez iniciada la estación del polen, empiezan a experimentar una sensación de picor, la cual puede aparecer gradual o bruscamente. La sintomatología consistente en estornudos, lagrimeo, rinorrea seromucosa abundante, congestión nasal, prurito, a veces se acompaña de conjuntivitis, faringitis, cefaleas, irritabilidad y fatiga. Estas manifestaciones remiten de forma natural a medida que se evita el contacto con el alergeno. Si esto no es posible y el tratamiento farmacológico no es bien tolerado o se necesitan glucocorticoides sistémicos para su remisión, es recomendable

siempre que se conozca el alergeno responsable, la instauración de un tratamiento de inmunoterapia. Este tipo de tratamiento deberá empezar poco después de finalizar la estación polínica para así poder preparar al paciente para la próxima temporada.

Conjuntivitis alérgica

Consiste en una inflamación de la conjuntiva bulbar o parpebral, o de ambas al mismo tiempo, pudiéndose desarrollar en uno o en los dos ojos. Este tipo de patología puede aparecer sola como consecuencia del contacto directo con el alergeno vehiculizado por el aire, o ser parte integrante de un síndrome alérgico más amplio, como por ejemplo la fiebre del heno. En esta situación la conjuntiva ocular se muestra edematosa e hiperémica, a la vez que se padece de una intensa sensación de prurito y de quemazón en los ojos, lagrimeo, secreción serosa o fibrinosa por lo que los párpados se suelen pegar el uno con el otro, fotofobia y sensación de cuerpo extraño. Si la exposición al alergeno ha sido muy importante puede desarrollarse en la región de los párpados una reacción urticariforme. La conjuntivitis alérgica estacional (primavera, verano) afecta con mayor frecuencia a pacientes de corta edad: niños y jóvenes y también a aquellos pacientes que presenten antecedentes de enfermedades atópicas.

Dermatitis

Las enfermedades alérgicas relacionadas con la piel son numerosas y de diferente etiología. Así tenemos desde la dermatitis atópica, trastorno inflamatorio crónico de la piel con marcado componente hereditario, pasando por la dermatitis de contacto (respuesta inflamatoria a numerosos alergenos de muy distinta naturaleza), hasta las típicas urticarias resultado del contacto directo con un alergeno o sustancia irritante. Si nos ceñimos al carácter estacional de las patologías que se tratan en esta revisión, sólo citaremos la dermatitis de contacto y las urticarias.

Dermatitis de contacto alérgica

También conocida como eccema de contacto, es una reacción de hipersensibilidad retardada consecuencia del contacto de un alergeno externo con la piel. Una vez ha tenido lugar el primer contacto, el individuo se halla sensibilizado, de forma que tras establecer un segundo contacto con el alergeno los síntomas de esta alteración se pondrán de manifiesto, en un plazo de 24 a 96 horas. Su evolución consta de una primera fase o estadio agudo en el que se observa un enrojecimiento de la zona afectada (eritema), acompañado de prurito y edema. Cuando el edema se acentúa, aparecen una serie de vesículas que se pueden romper, pasando entonces a la fase exudativa. Si la dermatitis evoluciona a un estadio subagudo se produce desecación del exudado con la consiguiente aparición de costras amarillas. Una vez se han eliminado estas lesiones, la piel se muestra brillante y se produce la fase descamativa.

La duración de esta patología oscila entre una y 4 semanas, siendo su extensión variable. Puede afectar únicamente la zona concreta en la que se ha establecido contacto con el alergeno o manifestarse en una zona mucho más amplia y con intenso prurito

Urticaria

Así se denomina la erupción cutánea caracterizada por la presencia de habones de color rosado y eritema localizado en la dermis superficial. Es una reacción de tipo inmediato, es decir, los síntomas aparecen inmediatamente o como máximo tras las ocho primeras horas de establecer contacto con el alergeno. La primera manifestación de la urticaria es el prurito, al cual le sigue de forma rápida la aparición de los característicos habones. Estas lesiones urticariformes pueden tener distinto tamaño, las más grandes suelen desaparecer en su centro, pudiéndose observar entonces como anillos grandes. Suelen tener forma redondeada y bien delimitada, aunque también pueden haber de forma irregular.

En general, los brotes de habones aparecen y desaparecen, es decir, las lesiones suelen presentar corta duración, aunque van apareciendo nuevas lesiones, las cuales pueden diseminarse. Esta situación se puede prolongar varias horas e incluso días tras la primera manifestación clínica, pero por lo general, no perdura más de 7 días. Si la tumefacción es más profunda, difusa y dolorosa debido a la existencia de áreas edematosas en la dermis profunda y tejido subcutáneo, la afección se llama angioedema; se suele manifestar en mucosas, genitales, labios, párpados y dorso de manos y pies.

Tratamiento inmunoterápico

Frente a un cuadro alérgico, es fundamental identificar cuál es el alergeno responsable de la patología y eliminarlo. Los hábitos cotidianos, laborales, el tipo de alimentación, lugares que frecuenta el paciente, así como la localización de las lesiones cutáneas en los casos que cursan con lesiones de este tipo serán indicadores que facilitarán la identificación del agente causal de la alergia.

Una vez conocido el alergeno, su supresión puede suponer un cambio en los hábitos y actividades del paciente. Si esto no es posible, éste deberá protegerse por medio de barreras físicas (guantes, mascarillas) y someterse a técnicas de inmunoterapia o hiposensibilizantes. Esta técnica consiste en inyectar el alergeno por vía subcutánea a dosis crecientes con el fin de cesar, o al menos disminuir, los signos y síntomas de la reacción alérgica. Las dosificaciones iniciales del alergeno son bajas, administrándose de una a dos veces por semana. Estas dosis se van incrementando cada una o 2 semanas hasta alcanzar la concentración máxima tolerada. Esta dosis es individual para cada paciente y depende de la sensibilidad de éste al alergeno. Una vez se ha alcanzado esta dosis de mantenimiento, las inoculaciones del alergeno se van espaciando en el tiempo, se administra un inyectable cada 4 a 6 semanas durante todo el año, puesto que en las alergias estacionales esta pauta da mejor resultado que el tratamiento preestacional o coestacional.

Con la administración de productos inmunoterápicos se consigue un aumento del título de anticuerpos IgG (inmunoglobulinas

que neutralizan el antígeno) y en un inicio, también, de las IgE circulantes, aunque estas últimas con el tiempo disminuyen, llegando a alcanzar concentraciones más bajas que las existentes antes de empezar el tratamiento.

Las reacciones adversas son frecuentes cuando se realiza esta terapia, es por ello muy importante que se ajuste la dosis a las necesidades de cada paciente. Si reciben un exceso de alergeno tenemos desde reacciones locales en el lugar de la administración del inyectable, tos leve, estornudos, urticaria generalizada, hasta asma grave, shock anafiláctico y, en muy raras ocasiones, la muerte del paciente. Para evitar estas reacciones graves de carácter sistémico, y dado que las mismas se desencadenan en un período muy corto de tiempo, el paciente deberá permanecer en observación los primeros treinta minutos en el centro médico, donde en caso de aparecer la sintomatología característica de una anafilaxia será tratado de forma inmediata y derivado posteriormente a un centro hospitalario para su recuperación.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de alergias con fármacos antihistamínicos es sintomático. La denominación de antihistamínicos clásicos o antagonistas H_1 se utiliza para agrupar a aquellos principios activos que ejercen su función bloqueando los receptores H_1 de histamina, es decir, antagonizan los efectos H_1 propios de este autacoide por inhibición competitiva. Aunque este grupo de fármacos no tiene acción sobre otro tipo de receptores de la histamina (H_2 y H_3) situados en la pared estomacal y sistema nervioso central, con frecuencia sí que ejercen algún tipo de acción sobre receptores colinérgicos periféricos y centrales, serotoninérgicos y otros. De estas interacciones derivan muchos de los efectos secundarios que presentan y que más tarde se describirán.

La histamina es un mediador ampliamente distribuido en los tejidos de los mamíferos y, en particular, en el hombre, en el cual se alcanzan los valores más altos en pulmones, piel y en mucosa gastrointestinal. Principalmente está presente en los gránulos intracelulares de los mastocitos: la ruptura de estos gránulos de almacenamiento, ya sea por la ruptura física de un tejido, acciones de sustancias químicas y, sobre todo, por las reacciones antígeno-anticuerpo dan lugar a la liberación de histamina. Los efectos que este mediador provoca forman parte de los mecanismos de defensa comunes de nuestro organismo. Cuando existe una reacción desproporcionada al estímulo que provoca la liberación de histamina, se obtiene una respuesta desagradable (reacción alérgica) que deberá ser contrarrestada. A partir de este momento los fármacos antihistamínicos H_1 son eficaces, puesto que al bloquear el receptor de histamina impedirán que este mediador se una y ejerza su acción.

Este grupo de fármacos antagonistas de los receptores H_1 los podemos dividir en dos grandes grupos: antihistamínicos clásicos o sedantes y antihistamínicos de segunda generación o no sedantes.

Antihistamínicos clásicos o sedantes

La acción terapéutica de esta familia de principios activos es casi la misma, y si existe alguna ligera diferencia puede ser solventada ajus-

tando la dosis. Donde sí radica la diferencia es en el tipo e intensidad de los efectos secundarios característicos de este grupo.

En general, cuando son administrados por vía rectal o por vía oral presentan buena absorción, pero su biodisponibilidad suele ser inferior al 50% por verse sometidos al fenómeno del primer paso. El inicio de sus efectos suele manifestarse entre los primeros quince a treinta minutos tras su administración, siendo máximos los mismos al cabo de una hora. La duración de la acción se prolonga de tres a seis horas, pudiendo ser más larga en el caso de compuestos que posean metabolitos activos. Se metabolizan mayoritariamente en hígado y se eliminan con la orina. Muchos de ellos pueden ser eliminados por la leche materna, por lo que están desaconsejados en madres en periodo de lactancia; son capaces también de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria.

En algunos casos, cuando el paciente a tratar es un niño, la dosificación deberá ser administrada con mayor frecuencia, ya que en niños el fármaco posee una vida media más corta que cuando se administra a adultos. En estos casos no son infrecuentes los síntomas excitadores como efecto secundario al tratamiento.

Sus efectos secundarios son numerosos y se presentan con elevada frecuencia. Sus manifestaciones clínicas dependerán de la sensibilidad individual del paciente y del grupo químico al que pertenece el fármaco. Los efectos más frecuentes son los derivados de la depresión del sistema nervioso central y del bloqueo colinérgico, son: somnolencia, sopor, cansancio, debilidad, dificultad en la coordinación de pensamientos, ataxia, hiporreflexia, acúfenos, vértigos, visión borrosa, dilatación de la pupilas, sequedad de boca, náuseas, trastornos gastrointestinales, etc. En ocasiones, el efecto sedante puede ser tan intenso que provoque la incapacidad para conducir vehículos o realizar actividades peligrosas que requieran atención mental.

Dentro de esta familia, y atendiendo a su estructura química, se puede realizar la siguiente clasificación:

Etanolaminas
Presentan una potente y eficaz actividad antagonista de la histamina. Tienden a producir intensa sedación y somnolencia y poseen una baja incidencia de trastornos gatrointestinales.

Representantes de este grupo son: difenhidramina, dimenhidrinato y clemastina.

Etilendiaminas
Son también eficaces antagonistas H_1 y aunque producen sedación, ésta es algo menor que la producida por los fármacos pertenecientes al grupo anterior. Causan molestias gastrointestinales.

A este grupo pertenecen los siguientes principios activos: clemizol y oxatomida entre otros.

Las etanolaminas tienden a producir intensa sedación y somnolencia y poseen una baja incidencia de trastornos gatrointestinales

Alquilaminas
Pueden considerarse como los antagonistas más activos, y resultan muy eficaces a dosis bajas. Este grupo produce menos sedación y somnolencia, aunque provocan con mayor frecuencia efectos estimulantes centrales.

Los representantes de este grupo son: clorfenamina, dexclorfeniramina, tripolidina y bromofeniramina.

Fenotizinas
La administración de este grupo de fármacos, cuyo principal representante es la prometazina, presenta mayor tendencia a ser utilizado como medicación depresora del sistema nervioso central que como antihistamínico.

Piperidinas
De los grupos vistos hasta el momento, las piperazinas poseen una duración de la acción algo más prolongada. La dosificación necesaria para poder obtener un resultado satisfactorio es menor que en otros grupos, por lo que también disminuirá la capacidad de producir efectos secundarios derivados de su administración.

Como representantes de esta familia de fármacos tenemos la azatidina.

Antihistamínicos de segunda generación o no sedantes

Este grupo está compuesto por una serie de principios activos sintetizados, con la finalidad de tener una mayor selectividad a los receptores H_1 y de poseer la capacidad de no atravesar la barrera hematoencefálica o hacerlo muy escasamente. De esta forma, se consigue eliminar la acción sedante y anticolinérgica central que sí posee el grupo anterior.

La farmacocinética característica de este grupo de fármacos también difiere sensiblemente; en estos casos únicamente es necesaria una sola administración al día puesto que su acción se prolonga de 12 a 24 horas. Las dosis necesarias para obtener buenos resultados terapéuticos es menor que en los fármacos anteriores, hecho que también contribuye a disminuir la capacidad de producir efectos secundarios.

Según su estructura química, podemos diferenciar dos grupos: piperazinas y piperidinas.

Piperazinas
Como representante está la cetirizina, que se caracteriza por carecer casi de acción sedante y porque, además de su acción bloqueadora H_1, inhibe la liberación de histamina durante la respuesta de hipersensibilidad. El efecto antiH_1 de este fármaco es rápido y presenta una duración adecuada para tratar indicaciones tales como la rinitis estacional, asma polínica, urticarias, etc.

No presenta efectos secundarios relevantes ni específicos, y tampoco se han detectado efectos tóxicos.

Piperidinas

A continuación citaremos las propiedades más características de los principios activos que componen este grupo. Sus representantes son altamente selectivos para los receptores H_1, especialmente los periféricos:

– Astemizol. Es el bloqueador H_1 más potente de este grupo y el que presenta una farmacocinética más diferente, puesto que tiene una vida media de 9 días, lo que provoca que su máximo efecto se manifiesta varios días después de empezar el tratamiento. Atraviesa muy escasamente la barrera hematoencefálica por lo que casi está exento de efectos secundarios sedantes y anticolinérgicos.

– Azelastina. Se puede considerar como el único antagonista H_1 que además de tener acción sistémica cuando se administra por vía oral, posee una acción local si se administra vía inhalatoria. Posee una vida media larga (25-35 horas) y cuando se aplica a través de un nebulizador nasal, especialmente útil para paliar los síntomas de la rinitis alérgica, puede provocar efectos secundarios indeseables como sensación de quemazón nasal y sabor amargo.También está disponible en forma de solución oftálmica para el tratamiento y prevención de la conjunvitis alérgica.

– Ebastina. Es un antihistamínico útil en el tratamiento de alergias estacionales. Su acción alcanza su máximo efecto al cabo de 1-3 horas tras su administración, razón por la que su prescripción no está especialmente indicada para el tratamiento de casos agudos. Puede presentar somnolencia, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, aunque el porcentaje de fármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica es muy bajo.

– Loratadina. Se trata de un antialérgico casi desprovisto de efectos anticolinérgicos y sedantes, aunque muy excepcionalmente puede provocar cuadros de somnolencia, fatiga, sedación, etc. Es útil en el tratamiento de casos agudos por presentar un inicio rápido de la acción.

– Terfenadina. Al igual que el representante anterior, es un fármaco adecuado para tratar crisis agudas. Su vida media es de 4,5 horas. Se le considera como el primer bloqueador H_1 que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, de carecer por completo de acción sedante.

Estos son los fármacos más representativos del grupo y pueden hallarse en el mercado farmacéutico solos o en asociaciones. Si bien, cuando son formulados en asociación de analgésicos y simpaticomiméticos, su acción va encaminada al tratamiento sintomático de la gripe y resfriados.

Existen otros principios activos que actúan interaccionando a distintos niveles de la reacción alérgica; entre ellos citaremos los siguientes:

– Cromoglicato disódico. Es un inhibidor de la degranulación mastocitaria, por lo que impide la liberación de los mediadores almacenados en los mastocitos. Su modo de acción no esta aún bien establecido, ya que puede actuar estabilizando la membrana del mastocito al inhibir el flujo de iones calcio del exterior al interior del mismo o formando complejos con los iones calcio bloqueando así el canal de entrada. Presenta acción preventiva, no terapéutica, puesto que es útil antes de que se libere la histamina y una acción local, especialmente en tejido pulmonar (vía inhalatoria), pero no en piel. Existen otros fármacos que también poseen una cierta capacidad inhibidora de la liberación de histamina, entre los cuales podemos citar: ketotifeno, azatidina, mequitazina, cetirizina y azclastina. Todos ellos presentan una potente acción antihistamínica H_1.

– Tritoqualina. Es un inhibidor de la síntesis de histamina que presenta un efecto preventivo si se administra antes de la exposición al alergeno. Actúa inhibiendo una enzima, la histidin-decarboxilasa, que interviene en la biosíntesis de la histamina. Esta enzima no es limitante de la reacción, por lo que el efecto antialérgico que provocará es parcial.

– Corticoides, agentes desinfectantes y secantes, emolientes, agentes refrescantes (mentol, alcanfor). Son agentes que pueden ayudar a aliviar la sintomatología derivada de efectos alérgicos dérmicos. □