

# FARMACOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

L Moral Gil, T Toral Pérez

Unidad de Alergología y Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario. Alicante.

Moral Gil L, Toral Pérez T. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:107-19

## INTRODUCCIÓN

La farmacoterapia constituye, junto con la inmunoterapia y las medidas de evitación alérgica, la tríada básica del tratamiento de las enfermedades alérgicas. Los fármacos suelen tener un efecto rápido y bastante predecible en el control de los síntomas, aunque no alteran la evolución natural de la enfermedad. En este capítulo se hace un repaso de los fármacos empleados en las enfermedades alérgicas desde un punto de vista pragmático, dirigido al médico clínico. Se resumen las características farmacológicas más relevantes de los diversos grupos de medicamentos y se comentan las propiedades específicas de los fármacos más representativos. Tres grandes grupos, los antihistamínicos, los corticoides y los simpaticomiméticos, acaparan la mayor parte de los medicamentos útiles en casi todas las manifestaciones de la enfermedad alérgica. Se abordan también otros fármacos de grupos menos extensos y con indicaciones más restringidas.

Se han revisado los fármacos comercializados en España y autorizados para niños (a efectos farmacológicos, se considera así a los menores

de 12 años, salvo que se indique lo contrario), obviando aquellos de uso exclusivo en adolescentes y adultos. No se hace referencia a los medicamentos no autorizados en nuestro país. Las fichas técnicas de los medicamentos autorizados en España se han obtenido del Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. En muchas de esas fichas se indica que la seguridad y la eficacia no se han comprobado suficientemente en los niños más pequeños. En otros casos, según los medicamentos, la forma farmacéutica, el motivo de prescripción o la duración del tratamiento, pueden no estar recomendados para diversas edades por debajo de los seis años. Tanto las restricciones por edad como los esquemas de dosificación varían según los países o las fuentes consultadas (fichas técnicas de los medicamentos y bibliografía internacional). La dosificación precisa en cada paciente y la utilización en edades no recomendadas dependerá de las circunstancias particulares del paciente (tratamiento de rescate o de mantenimiento, alternativas terapéuticas...), de la experiencia del clínico y de la bibliografía específica. Es responsabilidad del médico valorar la conveniencia de administrar un medica-

mento a un paciente fuera de las recomendaciones aprobadas, cuando la relación entre los posibles beneficios y riesgos pueda justificarlo, y atendiendo a las normas regulatorias para este tipo de uso. Pese al esfuerzo por comprobar todos los datos contenidos en el artículo y las tablas, no puede descartarse la existencia de algún error en la confección del trabajo o en su transcripción editorial. Además, los datos farmacéuticos están sometidos a posibles cambios y revisiones desde el momento de su redacción. Cualquier discordancia entre el contenido de este trabajo y los datos conocidos por el clínico debe ser comprobada antes de ser aceptada. A lo largo del texto y en las tablas se indican, en *cursiva*, los nombres comerciales más conocidos de los medicamentos correspondientes.

## ANTIISTAMÍNICOS

Constituyen el grupo más genuino de la farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. Se han reconocido cuatro tipos de receptores de histamina. Aquí nos interesa el receptor H<sub>1</sub>, que se localiza especialmente en las células de músculo liso del aparato respiratorio, del tubo digestivo y de las paredes vasculares, así como en las neuronas, leucocitos y otras células. Cuando es activado por histamina induce un intenso efecto espasmódico y vasoactivo, que se traduce en broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, prurito e inflamación. Los antihistamínicos H<sub>1</sub> (AH1) estabilizan el receptor en estado inactivo (agonistas inversos), inhibiendo la acción de la histamina. En la **Tabla 1** se resume la dosificación de los principales AH1.

### 1. AH1 de primera generación (clásicos o sedantes)

La primera generación de AH1 se emplea desde hace 70 años, pero su uso clínico se ve ensombrecido por varias limitaciones<sup>1,2</sup>:

- Atravesan con facilidad la barrera hemoencefálica y producen efectos no deseados sobre el sistema nervioso central.
- Tienen escasa selectividad, provocando efectos adversos antimuscarínicos, antiserotoninérgicos y anti- $\alpha$ -adrenérgicos.
- Los datos sobre farmacocinética y farmacodinámica son insuficientes.
- Son escasos los ensayos clínicos de buena calidad realizados con estos fármacos.
- Tienen un bajo índice terapéutico y un alto riesgo de toxicidad por sobredosificación.

Pese a estas limitaciones, algunos AH1 clásicos se utilizan con escaso respaldo científico:

- Dexclorfeniramina: es el único AH1 disponible para uso parenteral para el tratamiento de las reacciones alérgicas sistémicas, como la urticaria y la anafilaxia.
- Hidroxizina: destaca por su efecto sedante, por lo que se emplea en la urticaria o la dermatitis que se acompaña de prurito intenso.
- Ketotifeno: se ha empleado en niños por su discreta utilidad en la prevención secundaria del asma, a costa de algunos efectos adversos propios de este grupo de AH1.

**Tabla 1. Antihistamínicos sistémicos**

Nombre genérico <i>Nombre comercial</i>	Presentación farmacéutica	Dosificación en adultos	Dosificación pediátrica	Uso recomendado (por edad) Observaciones
<b>Dexclorfeniramina</b> <i>Polaramine</i>	Comp. 2 mg y 6 mg Jarabe 2 mg/5 ml Ampollas 5 mg/ml	2 mg/4-6 h, vo 6 mg/8-12 h, vo 5-10 mg, iv o im	Vo: 0,04 mg/kg/6 h 6-12 a: 1-2 mg/6-8 h 2-6 a: 0,5-1 mg/6-8 h	Mayores de 2 a Vía parenteral en mayores de 30 meses
<b>Hidroxizina</b> <i>Atarax</i>	Comp. 25 mg Jarabe 10 mg/5 ml	25 mg/6-24 h	1-2 mg/kg/día en 3-4 dosis, o bien: 6-12 a: 15-25 mg/6-8 h 1-6 a: 5-20 mg/6-8 h	Mayores de 1 a
<b>Keotifeno</b> <i>Zastén</i>	Comp. 1 mg Jarabe 1 mg/5 ml	1-2 mg/12 h	>3 a: 1 mg/12 h (según tolerancia) 0,5-3 a: 0,05 mg/kg/12 h	Mayores de 6 meses
<b>Cetirizina</b> <i>Zyrtec, Alerisín</i>	Comp. 10 mg Jarabe 5 mg/5 ml Gotas 10 mg/ml	10 mg/día	6-12 a: 5 mg/12 h 2-6 a: 2,5/12 h	Mayores de 2 a, aunque hay datos clínicos desde 6 meses de edad 1 gota = 0,5 mg
<b>Levocetirizina</b> <i>Xazal</i>	Comp. 5 mg Jarabe 2,5 mg/5 ml Gotas 5 mg/ml	5 mg/día	>6 a: 5 mg/día 2-6 a: 2,5 mg/día, en 2 dosis: 5 gotas/12 horas o 2,5 ml/12 h	Mayores de 2 a, aunque hay datos clínicos desde 6 meses de edad 1 gota = 0,25 mg
<b>Loratadina</b> <i>Civerán</i>	Comp. 10 mg Jarabe 5 mg/5 ml	10 mg/día	>6 a (>30 kg): 10 mg/día 2-6 a (<30 kg): 5 mg/día	Mayores de 2 a
<b>Desloratadina</b> <i>Aerius, Azomyr</i>	Comp. 5 mg Jarabe 2,5 mg/5 ml	5 mg/día	6-12 a: 2,5 mg/día 1-6 a: 1,25 mg/día	Mayores de 1 a, aunque hay datos clínicos desde 6 meses de edad
<b>Ebastina</b> <i>Bactil, Ebastel</i>	Comp. 10 y 20 mg Jarabe 5 mg/5 ml	10-20 mg/día	6-12 a: 5 mg/día 2-6 a: 2,5 mg/día	Mayores de 2 a Efecto lento, no para uso en cuadros agudos
<b>Rupatadina</b> <i>Rupafin</i>	Comp. 10 mg Jarabe 5 mg/5 ml	10 mg/día	6-12 a: 5 mg/día	Mayores de 6 a

## 2. AH1 de segunda generación (no sedantes)

Estos fármacos, desarrollados en los últimos 30 años, son más selectivos, apenas atraviesan la barrera hematoencefálica, tienen mínimos efectos adversos y escasa toxicidad, incluso en dosis altas, y han sido bien estudiados desde el punto de vista farmacológico y clínico. Su prolongado efecto facilita su administración en una o dos dosis diarias. Estas características favorecen su uso en el tratamiento de la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica y la urticaria crónica, donde han demostrado su utilidad en numerosos ensayos clínicos. En otras indicaciones, como la dermatitis atópica, el asma o la anafilaxia, el uso de los AH1 no está respaldado por estudios adecuados. Los AH1 de este grupo mejor estudiados y más utilizados en Pediatría son la cetirizina, la desloratadina y la levocetirizina, con experiencia clínica publicada en lactantes desde seis meses de edad.

## 3. AH1 para uso tópico ocular y nasal

Tienen la ventaja de su rápida acción local, aunque son absorbidos y pasan a la circulación sistémica en cierta medida, y no han sido muy estudiados en niños. Son especialmente útiles para la conjuntivitis alérgica, donde el uso de corticoides está más restringido. Se aplican habitualmente cada 8-12 horas. Su uso por debajo de los 3-4 años suele no estar recomendado (varía según el medicamento). La azelastina y la levocabastina tienen presentaciones para uso oftálmico y nasal. También existen preparados oftálmicos para uso pediátrico con olopatadina, emedastina, ketotifeno, epinastina y clorfenamina.

## 4. Antihistamínicos-H<sub>2</sub>

Los antihistamínicos-H<sub>2</sub> se han recomendado como tratamiento adicional en la urticaria crónica y en el choque anafiláctico que no responde a las medidas habituales, aunque el respaldo científico es pobre. La dosis de ranitidina es de 1 mg/kg, intramuscular o intravenosa, sin superar los 50 mg.

## GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son medicamentos análogos a las hormonas adrenocorticales, pero casi desprovistos de acción mineralcorticoide. Ejercen, entre otras, una potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora, que es utilizada para controlar la inflamación que subyace en las enfermedades alérgicas. Su mecanismo de acción es complejo y múltiple<sup>3</sup>. Al penetrar en la célula se unen a un receptor citoplasmático y la interacción del complejo resultante con el ADN nuclear induce la activación o supresión de diversos genes. Por ello, el inicio de su acción se demora unas horas y el efecto máximo se obtiene tras varios días o semanas de tratamiento. Sin embargo, los glucocorticoides ejercen algunos efectos a través de una vía no genómica, de rápido inicio de acción, cuyos detalles no son tan bien conocidos. La potencia inmunosupresora y la amplia gama de efectos secundarios limita su uso, por lo que se utiliza la dosis y el tiempo de empleo mínimo necesario para obtener el resultado esperado. Tanto la respuesta terapéutica como la indeseada varían de unos pacientes a otros. La administración local sobre la piel o las mucosas afectadas permite disminuir la dosis y reducir muchas de las acciones derivadas de su distribución sistémica. La industria

farmacéutica desarrolla nuevas moléculas con la finalidad de reducir esos efectos adversos, aunque los supuestos progresos resultan difíciles de comprobar en la práctica clínica.

## 1. Corticoides sistémicos

La variedad e importancia de los efectos adversos de los corticoides depende del uso prolongado, produciendo inmunodepresión, alteraciones del metabolismo celular, con repercusión en variados tejidos y funciones, y la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (H-H-S). Dado que la administración de dosis altas durante periodos cortos raramente da problemas, en Alergología pediátrica los corticoides sistémicos suelen usarse de esta manera para controlar las reagudizaciones. Los corticoides de potencia y

duración de acción intermedia (12-36 horas) son los más empleados, aunque algunos corticoides de acción corta (hidrocortisona) o de elevada potencia (dexametasona) también pueden ser útiles (Tabla 2).

Suelen emplearse tres pautas de dosificación:

- Tanda corta con supresión rápida: tratamientos de hasta cinco días, incluso en dosis altas, raramente provocan supresión del eje H-H-S, por lo que pueden interrumpirse sin reducción. Suele administrarse 1-2 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalente de otros fármacos, en 2-4 dosis al día, por vía oral o parenteral.
- Tanda intermedia con reducción progresiva: cuando el tratamiento dura más de 5-7

**Tabla 2.** Glucocorticoides sistémicos

Nombre genérico Nombre comercial	Presentación farmacéutica	Dosis equivalente a 1 mg de prednisona (mg)	Observaciones
Dexametasona Fortecortin	Comp. 1, 4 y 8 mg Ampollas 4 y 40 mg	0,15	
Metilprednisolona SoluModerin, Urbasón	Ampollas 8, 20, 40, 125, 250, 500 y 1000 mg Comp. 4, 16 y 40 mg	0,8	Menor coste. Amplia experiencia Especialmente recomendables para tratamientos cortos
Prednisona Dacortin	Comp. 2,5, 5, 10, 30 y 50 mg	1	En la única formulación líquida del grupo ( <i>Estilisona</i> ), 1 ml (40 gotas) contiene 13,3 mg de esteaglatol de prednisolona, que libera 7 mg de prednisolona; aproximadamente 1 mg de prednisolona por cada 6 gotas
Prednisolona Estilisona	Gotas: 7 mg/ml (1 mg/6 gotas)	1	
Deflazacort Dezacor, Zamene	Gotas 22,75 mg/ml (1 mg/1 gota) Comp. 6 y 30 mg	1,2	Podría producir menos efectos secundarios en tratamientos prolongados, aunque se desconoce la magnitud del beneficio Por el contrario, el coste es mucho mayor y la experiencia más limitada, especialmente en menores de 2 meses
Hidrocortisona Hidroaltesona Actocortina	Comp. 20 mg Ampollas 100, 500 y 1000 mg	4	

días hay que reducir las dosis de manera progresiva para evitar la insuficiencia suprarrenal por supresión del eje H-H-S. Suele aplicarse en tratamientos de varias semanas. La reducción será más lenta cuanto mayor haya sido la dosis y la duración del tratamiento.

- Uso prolongado a la dosis mínima eficaz. Raramente necesario en Alergología infantil, consiste en administrar la dosis mínima eficaz para controlar los síntomas, en administración única matutina, si es posible a días alternos. Presenta un alto riesgo de supresión del eje H-H-S y de aparición de un síndrome de Cushing.

## 2. Corticoides inhalados

Los corticoides inhalados (CI) constituyen la piedra angular del tratamiento del asma persistente. La posibilidad de administrar corticoides directamente en la mucosa bronquial mediante sistemas de inhalación ha permitido disminuir las dosis administradas de manera que los efectos secundarios sistémicos se reducen al mínimo. El empleo de cámaras espaciadoras o de dispositivos de polvo seco y el enjuague bucal tras la inhalación disminuyen la absorción sistémica y los efectos secundarios locales. Incluso con dosis bajas y medias de corticoides se han comprobado efectos sobre el eje H-H-S y el metabolismo, aunque desde el punto de vista clínico solo se ha podido observar una reducción de la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento, con escasa pero apreciable repercusión sobre la talla final<sup>4</sup>. Si se emplean dosis altas o se asocian corticoides por otras vías (nasal, tópica...) pueden aparecer, ocasionalmente, signos clínicos de insuficiencia suprarrenal, a menudo en forma

de hipoglucemia, por lo que es preferible asociar otros fármacos para evitar las dosis altas de CI. La industria farmacéutica se esfuerza por desarrollar moléculas con la menor biodisponibilidad sistémica, aunque todos los fármacos de este grupo pueden producir efectos adversos. La budesonida y la fluticasona son los mejor estudiados en la infancia. Los CI comercializados en España se muestran en la **Tabla 3**. Las dosis equivalentes de estos fármacos no están bien establecidas y pueden variar ampliamente según autores o guías, ya que pueden diferir para su efecto terapéutico o adverso y depender del modo de administración, la edad y los factores individuales. Especialmente en los niños más pequeños, varios factores contribuyen a una menor respuesta a los CI.<sup>5</sup> La dosis adecuada para cada paciente será aquella que permita el control de la enfermedad con el menor riesgo de efectos adversos.

## 3. Corticoides nasales

Los corticoides nasales son los fármacos más eficaces para el control de la rinitis alérgica, aunque en Pediatría se utilizan como tratamiento de segunda línea, tras los AH1, para evitar sus posibles efectos adversos en caso de administración prolongada. Los estudios muestran su escasa biodisponibilidad sistémica y su alto perfil de seguridad<sup>6</sup>. Su empleo es especialmente eficaz cuando el síntoma más prominente es la obstrucción nasal, más resistente a los AH1. Los corticoides comercializados en *spray* nasal en España se muestran en la **Tabla 4**.

## 4. Corticoides tópicos (cutáneos)

Los corticoides tópicos se emplean para el tratamiento de la dermatitis atópica que no me-

**Tabla 3.** Glucocorticoides inhalados

Nombre genérico Nombre comercial	Presentación farmacéutica	Dosis equivalentes (µg) en: niños / adultos*			Recomendaciones por edad según ficha técnica
		Bajas	Medias	Altas	
<b>Beclometasona</b> <i>Becotide, Becloforte</i>	Aerosol: 50 y 250 µg/puls.	<u>100-150</u>	<u>150-300</u>	<u>&gt;300</u>	Becotide: no se especifica Becloforte: no en niños
		100-250	250-500	>500	
<b>Budesonida</b> <i>VARIOS</i>	Aerosol: 50 y 200 µg/puls.	<u>200-400</u> <u>200-600</u>	<u>400-800</u> <u>600-1200</u>	<u>&gt;800</u> <u>&gt;1200</u>	Mayores de 2 a
	Polvo seco: 100, 200 y 400 µg/inh.				
	Sol. nebulización: 250 y 500 µg/ml	<u>250-500</u>	<u>500-1000</u>	<u>1000-2000</u>	Mayores de 6 meses
<b>Fluticasona</b> <i>Flixotide, Inalacor, Flusonal, Trialona</i>	Aerosol: 50 y 250 µg/puls.	<u>100-200</u>	<u>200-400</u>	<u>&gt;400</u>	Mayores de 1 a
	Polvo seco: 100, 500 µg/inh.	100-300	300-500	>500	

\*Dosis diaria comparable, adaptada del NAEPP Expert Panel Report 3 de 2007. En cualquier caso, la dosis se ha de ajustar en cada paciente en función de la respuesta clínica y reducirse hasta la dosis mínima eficaz para controlar la enfermedad.

jora con medidas hidratantes y con la evitación de irritantes y desencadenantes. En la mayoría de las ocasiones se usan en tandas cortas (1-3 semanas) para tratar las reagudizaciones. En los casos más graves y en los corticodependientes puede ser necesario el empleo más prolongado, debiéndose utilizar la dosis mínima eficaz para reducir el riesgo de aparición de los efectos indeseados.

Los corticoides tópicos pueden producir efectos adversos locales (especialmente atrofia cutánea) y sistémicos. Estos efectos dependen de varios factores:

- Las características de la molécula: los corticoides normalmente se clasifican por su potencia en varios grupos. Pueden utilizarse fármacos de potencia baja, intermedia o

**Tabla 4.** Glucocorticoides nasales

Nombre genérico Nombre comercial	Presentación farmacéutica	Dosificación recomendada en ficha técnica (en cada fosa nasal)	Recomendaciones por edad según ficha técnica
<b>Budesonida</b> <i>Rhinocort</i>	<i>Spray</i> nasal: 50, 64 y 100 µg/puls.	50-200 µg/día en 1-2 dosis	Niños mayores de 6 a
<b>Triamcinolona</b> <i>Nasacort</i>	<i>Spray</i> nasal: 55 µg/puls.	1-2 nebulizaciones, una vez al día	Niños mayores de 6 a No más de 3 meses en niños 6-12 a
<b>Mometasona</b> <i>Nasonex, Rinelón</i>	<i>Spray</i> nasal: 50 µg/puls.	6-12 a: 1 nebulización cada 24 h > 12 a: 1-4 nebulizaciones cada 24 h	Niños mayores de 6 a
<b>Fluticasona (propionato)</b> <i>Flixonase, Fluinol, Nasotricin, Rinosone</i>	<i>Spray</i> nasal: 50 µg/puls.	4-12 a: 1 nebulización cada 12-24 h >12 a: 2 nebulizaciones cada 12-24 h	Niños mayores de 4 años
<b>Fluticasona (furoato)</b> <i>Avamys</i>	<i>Spray</i> nasal: 27,5 µg/puls.	1-2 nebulizaciones cada 24 h	Niños mayores de 6 años

alta para el tratamiento de una reagudización, pero deben emplearse los de menor potencia en los tratamientos prolongados.

- La concentración del preparado.
- El vehículo empleado: los ungüentos consiguen una mayor absorción debido a la oclusión que producen, frente a las pomadas, cremas y lociones, por este orden. Debe administrarse una capa fina del producto. La oclusión física con otras cremas, apósitos, ropa o pañales aumenta igualmente la absorción.
- La superficie corporal: tanto la superficie total sobre la que se aplica el medicamento como las características de la piel afectada (cara, párpados, escroto y periné, pliegues como axilas y cuello, mucosas...) favorecen una mayor absorción.
- La duración del tratamiento: en tratamientos prolongados, ha de reducirse la administración mediante el uso a días alternos, en fines de semana, interrupciones de 1-2 semanas... hasta alcanzar el control con la menor frecuencia posible de administración.
- Por diversos motivos, los niños, especialmente los lactantes con lesiones intensas, son especialmente susceptibles a los efectos adversos sistémicos.

Resulta muy difícil intentar clasificar los numerosos corticoides tópicos comercializados dado que la potencia varía, como se ha comentado, con el tipo de medicamento, su concentración y el vehículo que lo contiene. Además, las clasificaciones detalladas en diferentes

textos no coinciden completamente y pueden no incluir medicamentos comercializados en España. Por ello, desde un punto de vista práctico, es más fácil dividir los medicamentos en dos grupos:

1. Hidrocortisona base, acetato o aceponato. Son los de potencia más baja y, por ello, los preferidos para tratamientos prolongados y en zonas extensas.
2. Otros ésteres de hidrocortisona, como el propionato o el butirato, y el resto de los corticoides tópicos pertenecen al grupo de potencia intermedia y alta. Escogeremos los fármacos de este grupo con los que estemos más familiarizados y de los que conozcamos estudios en niños. Se evitarán los de mayor potencia (clobetasol). Se utilizarán las concentraciones y vehículos adecuados según el caso y por periodos de tiempo lo más limitados posible.

## SIMPATICOMIMÉTICOS

Los simpaticomiméticos (SM) son fármacos que actúan sobre diversos receptores adrenérgicos. De una manera resumida, la estimulación de los receptores  $\alpha 1$  provoca vasoconstricción y aumento de la tensión arterial; la estimulación de los receptores  $\beta 1$  provoca un aumento del inotropismo y cronotropismo cardiaco, con aumento del automatismo; la estimulación de los receptores  $\beta 2$  provoca relajación del músculo liso con broncodilatación y vasodilatación. Debido a sus rápidos efectos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, los SM tienen una gran utilidad en las enfermedades alérgicas.



## 1. Adrenalina

Es un potente SM natural que estimula los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la anafilaxia debido a la rapidez de su efecto que puede revertir los síntomas graves (bajo gasto cardiaco, hipotensión, edema de glotis y broncoconstricción). Puede emplearse por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea. Con el mismo fundamento se utiliza en la crisis asmática grave en la que está dificultada la inhalación de broncodilatadores. La dosis recomendada es de 10  $\mu$ g (0,01 mg) por kg de peso (0,01 ml de la solución 1/1000 habitualmente comercializada) con un máximo de 0,5 mg por dosis. Para uso intravenoso se recomienda la dilución 1/10 000 (1 ml de adrenalina 1/1000 con 9 ml de suero salino), para una administración más lenta (alrededor de un minuto), correspondiendo en este caso la dosis de 0,1 ml por kg. Además de la presentación habitual en ampollas de 1 ml (1 mg), se comercializa en forma de jeringuilla precargada (*Adrenalina Level 1/1000*, jeringuilla con 1 ml). Existen dos sistemas autoinyectables comercializados (*Altellus* y *Jext*) para ser utilizados por el paciente fuera del ámbito sanitario con dosis fija: 0,15 mg (pediátrico) y 0,30 mg (adultos).

## 2. Beta-2 agonistas

Ejercen una acción broncodilatadora, mediante la relajación del músculo liso bronquial, por lo que se emplean en el asma<sup>7</sup>. En dosis altas o por idiosincrasia pueden producir efectos adversos como vasodilatación periférica, temblor o taquicardia. Los principales representantes de este grupo se mencionan a continuación:

- Salbutamol: es el miembro más genuino del grupo. Puede emplearse por vía inhalatoria, oral o parenteral. La vía inhalatoria es la preferida por producir un rápido efecto con la mínima dosis. Puede administrarse nebulizado, aerosolizado en dosis fija o en dispositivo de polvo seco para el tratamiento de la crisis asmática. La vía oral es una alternativa cuando hay problemas con la vía inhalatoria (niños pequeños, mala técnica o carencia de sistemas de inhalación), mientras que la vía parenteral se emplea en el estado asmático grave. La terbutalina es un fármaco de características similares al salbutamol que puede administrarse por vía oral o ser inhalado en polvo seco.
- Salmeterol y formoterol: se emplean por vía inhalatoria y se diferencian del salbutamol por la duración más prolongada de su efecto (hasta 12 horas). No se aconseja su uso en monoterapia por haberse relacionado con efectos adversos infrecuentes pero graves, incluyendo el fallecimiento. No deben emplearse si no se administran simultáneamente con un CI. Los estudios y la experiencia en niños son escasos. Por ello, su papel en el asma en Pediatría no está bien definido y es controvertido. Suelen reservarse para los casos más graves con mala respuesta a los fármacos de primera línea. Las combinaciones de CI con beta2-agonistas inhalados para uso pediátrico se muestran en la **Tabla 5**.

## 3. Descongestivos nasales

Por su efecto vasoconstrictor mediado por los receptores  $\alpha$ , se utilizan en la rinitis alérgica para tratar la obstrucción nasal que no responde a otras medidas. Se emplean por perio-

**Tabla 5.** Corticoides inhalados asociados a beta-2 agonistas

Nombre genérico Nombre comercial	Presentación farmacéutica	Dosificación	Uso recomendado (por edad)
Budesonida + Formoterol <i>Symbicort, Rilast</i>	Polvo seco 80 + 4,5, 160 + 4,5 y 320 + 9 µg/dosis	1-2 inhalaciones/12 h	Mayores de 6 a
Fluticasona + Salmeterol <i>Anasma, Seretide, Inhaladuo, Plusvent, Brisair</i>	Aerosol 50 + 25, 125 + 25 y 250 + 25 µg/dosis Polvo seco 100 + 50, 250 + 50 y 500 + 50 µg/dosis	1-2 inhalaciones/12 h	Mayores de 4 a

dos cortos de tiempo para aliviar la congestión y permitir la acción de otros fármacos administrados por vía nasal. Sin embargo, la eficacia de los descongestivos nasales apenas se ha estudiado en pacientes pediátricos, mientras que los efectos adversos posibles y notificados pueden ser graves. Por ello, en menores de seis años apenas se recomiendan y en menores de dos años están contraindicados. Pueden dividirse en dos grupos:

- Uso oral: pseudoefedrina, fenilefrina y fenilpropanolamina. Son eficaces y no provocan efecto de rebote, pero están sometidos al riesgo de interacciones farmacológicas y efectos sistémicos, como taquicardia, agitación, insomnio y alucinaciones, especialmente en niños. Su uso no debe prolongarse más de 7-10 días, por el riesgo de efectos adversos y de tolerancia farmacológica. Suelen asociarse farmacéuticamente a un AH1.
- Uso nasal: pueden provocar congestión nasal de rebote si su uso se prolonga más de una semana. Además pueden producir efectos sistémicos por su absorción a través de la mucosa nasal (sistema cardiovascular y sistema nervioso central) y no suelen utilizarse en pediatría, estando contraindicados en menores de seis años.

## OTROS

Analizaremos en último lugar varios grupos de fármacos de familias menos extensas que los anteriores.

### 1. Antileucotrienos

Los leucotrienos constituyen una familia de productos del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipoxigenasa. Los leucotrienos cisteinílicos, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>, son responsables de la actividad biológica que anteriormente se atribuía a la sustancia de la anafilaxia de acción lenta. Los leucotrienos se fijan a receptores de membrana de células estructurales e inflamatorias, provocando una alteración de diversas actividades celulares. El receptor tipo 1 de los leucotrienos cisteinílicos interviene en la broncoconstricción prolongada, la secreción mucosa y el edema de las vías aéreas, y sus antagonistas selectivos bloquean estos efectos asmógenos. Los leucotrienos intervienen también en la migración de los leucocitos a los tejidos y en la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Los antileucotrienos constituyen una familia de fármacos que han demostrado su eficacia en el asma y, en menor medida, en la rinitis alérgica. Su utilidad en otras enfermedades alérgicas no está bien establecida. En España están comercializados dos antagonistas selec-

tivos del receptor tipo 1 de los leucotrienos cisteínicos, el zafirlukast y el montelukast, pero solo este último se ha autorizado para uso pediátrico (sobres de 4 mg y comprimidos de 4, 5 y 10 mg, para niños entre 6 meses y 2 años, de 2 a 5 años, de 6 a 14 años y mayores de 14 años, respectivamente). El montelukast ha mostrado su eficacia en el asma en niños de todas las edades, independientemente de su relación con virus o con alérgenos, así como en el asma desencadenada por ejercicio<sup>8</sup>.

Su principal indicación es el tratamiento de mantenimiento del asma y su uso puede considerarse en cualquier escalón terapéutico, tanto en monoterapia en asma no grave, como en asociación con otros fármacos en el asma de difícil control. Los ensayos indican que su eficacia es menor que la de los CI. Sin embargo, a su favor juega la comodidad de administración, que favorece el cumplimiento, y la escasez de efectos adversos, lo que lo hace especialmente atractivo en los niños más pequeños. Además, la respuesta individual no es predecible y algunos pacientes responden a montelukast igual o mejor que a los CI. Por todo ello, la elección de este u otros medicamentos en el asma en Pediatría debe seguirse de una atenta observación de la respuesta al tratamiento, para mantener, modificar o retirar el medicamento en función de la misma.

## 2. Cromonas

Estos medicamentos inhiben la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores de la inflamación. Su eficacia es menor que la de los CI pero están desprovistos casi por completo de efectos secundarios. Su principal enemigo es el escaso cumplimiento relacionado con una administración engorrosa (varias

veces al día por vía inhalatoria) junto con una eficacia limitada y condicionada por el tratamiento continuado. El cromoglicato sódico y el nedocromilo pueden utilizarse por vía inhalatoria en la profilaxis del asma. Existen preparados oftálmicos de cromoglicato, ácido espáglúmico, nedocromilo y lodoxamida. También hay preparados de cromoglicato para uso nasal y digestivo.

## 3. Anticolinérgicos

El bloqueo de los receptores muscarínicos produce un efecto broncodilatador y antisecretor en el aparato respiratorio. El bromuro de ipratropio es el principal representante de este grupo. Su eficacia en el tratamiento de la crisis de asma, donde suele utilizarse asociado a los beta-miméticos, es solo marginal, por lo que su empleo se recomienda en las crisis de asma moderadas o graves. Existen presentaciones para inhalación mediante nebulización o en aerosol de dosis fija para mayores de seis años.

## 4. Xantinas

Estos fármacos relajan la musculatura bronquial, inhiben la inflamación y estimulan la respiración por un mecanismo no esclarecido, que incluye la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa. Han sido ampliamente utilizadas en el asma pediátrica, pero actualmente han caído en desuso por el estrecho margen terapéutico y las amplias variaciones de su metabolismo debido a idiosincrasia, enfermedades intercurrentes o interacciones farmacológicas (macrólidos, anticomiciales, cimetidina...), lo que dificulta su utilización. La teofilina se puede utilizar como adyuvante en el tratamiento de la crisis asmática grave o en el tratamiento de fondo del asma persistente que

no se controla con CI y otros fármacos. Los niveles plasmáticos terapéuticos se sitúan entre 5 y 15 µg/ml, aunque no predicen la respuesta individual. Por encima de 20 µg/ml aumenta el riesgo de efectos tóxicos. En la crisis de asma grave se administra una dosis de 4-5 mg/kg en infusión intravenosa durante 20-30 minutos, seguido por una perfusión continua de 0,6-1 mg/kg/hora (*Eufilina*, solución inyectable, viales de 200 mg en 10 ml). En niños mayores de seis años puede usarse para el tratamiento de mantenimiento del asma a una dosis de mantenimiento entre 10-24 mg/kg/día, aunque debe ajustarse en función de la edad, los fármacos y otros factores que alteran el aclaramiento, los niveles séricos y la respuesta terapéutica.

## 5. Inmunomoduladores

El tacrolimus y el pimecrolimus son dos fármacos inmunomoduladores de uso tópico, con escasa biodisponibilidad sistémica, que han mostrado su eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica. Están indicados como fármacos de segunda línea, tras los corticoides tópicos. Ejercen su acción inhibiendo la calcineurina, enzima que induce la activación de los linfocitos T y la expresión de citocinas proinflamatorias. El tacrolimus está indicado en el control de la dermatitis atópica moderada y grave (*Protopic 0,03%* para mayores de dos años y *0,1%* para mayores de 16 años). El pimecrolimus al 1% está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica leve o moderada en niños mayores de dos años (*Elidel, Rizan*). Pese a que no parecen presentar los efectos secundarios asociados al uso de corticoides tópicos, se ha expresado la preocupación por sus efectos a largo plazo, especialmente por su potencial carcinogénico.

La ciclosporina por vía oral está autorizada para el tratamiento de la dermatitis atópica grave corticodependiente, pero sus efectos adversos limitan su uso para casos seleccionados. Otros fármacos inmunomoduladores como el metotrexato y la azatioprina también se han empleado aunque esta indicación no está contemplada en su ficha técnica.

## 6. Omalizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la fracción Fc de la molécula de IgE, con la que se liga formando inmunocomplejos. Ello induce una disminución de la IgE libre, de los receptores celulares de IgE y de la IgE fijada a la superficie de las células. Los estudios han demostrado su utilidad en el tratamiento del asma alérgica moderada o grave, en adultos y niños a partir de seis años de edad, disminuyendo la gravedad de los síntomas y reduciendo la necesidad de corticoides inhalados<sup>9</sup>. Está indicado en el asma alérgica moderada o grave insuficientemente controlada con las medidas habituales. Se ha estudiado su utilidad en otras enfermedades, como la rinitis alérgica, la dermatitis atópica o las enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal, pero es en la urticaria crónica donde los ensayos clínicos están resultando más favorables.

Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas y tanto la dosis como la frecuencia de administración dependen de la concentración de IgE sérica y del peso del paciente. Generalmente es bien tolerado, aunque pueden aparecer molestias locales o sistémicas leves. Pese a su infrecuencia, el efecto más preocupante es la anafilaxia tras su administración, lo que obliga a tomar algunas precauciones referen-

tes al tiempo de observación tras la inyección y a la educación para el reconocimiento y el tratamiento de la anafilaxia al paciente tratado con omalizumab.

Todavía se está definiendo su papel dentro del arsenal terapéutico del asma, sus efectos a largo plazo y su utilidad en otras indicaciones, especialmente teniendo en cuenta su elevado coste. *Xolair*, solución inyectable, viales de 75 y de 150 mg.

## 7. Otros fármacos

Otros muchos fármacos pueden utilizarse ocasionalmente en relación con las enfermedades alérgicas. Entre ellos destacan los macrólidos (por su efecto antiinflamatorio y antibacteriano) y otros antibióticos, los probióticos y las medicinas alternativas. La inmunoterapia con alérgenos queda fuera del ámbito de esta revisión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139-50.e4.
2. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, *et al*. Risk of first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines: a GALEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459-66.
3. Rehn T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711-23.
4. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, *et al*. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367:904-12.
5. Amirav I, Newhouse MT, Minocchieri S, Castro-Rodríguez JA, Schüepf KG. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1206-11.
6. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:1-12.
7. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. D<sub>2</sub>-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:690-6.
8. Montuschi P, Peters-Golden MLP. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1732-41.
9. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodríguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139:28-35.