

# ALLERGYWATCH®

*Sinopsis de la literatura de la alergia y del asma, producto de una lectura imparcial y exhaustiva de diecinueve importantes publicaciones médicas.*

Publicación de The American College of Allergy, Asthma & Immunology [Colegio Estadounidense de Alergia, Asma e Inmunología]

Volumen 10, Número 1

Enero y febrero de 2008

## Para reducir su riesgo de asma... ¡coma pescado!

**H**AY datos que sugieren que una dieta rica en pescado y de aceite de bacalao podría reducir el riesgo de asma y de enfermedades atópicas. Los estudios relativos al tema han brindado resultados contradictorios y no han enfocado el efecto protector a largo plazo del consumo de pescado en la niñez. Para evaluar la asociación entre el consumo de pescado y aceite de bacalao y el asma en la edad adulta se emplearon datos provenientes de un estudio de gran magnitud basado en población.

En el estudio RHINE de salud respiratoria del norte de Europa (Respiratory Health in Northern Europe), 16.187 sujetos de cinco países del norte de Europa respondieron a un cuestionario postal. La encuesta incluyó datos sobre el consumo de pescado en la niñez y de pescado y aceite de bacalao en la vida adulta, así como sobre el asma y los síntomas de asma. Para evaluar las asociaciones entre el consumo de pescado y aceite de

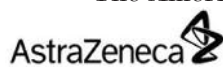
bacalao y los resultados relativos al asma se efectuó un análisis de regresión logística múltiple, con ajustes para la edad, sexo, índice de masa corporal, presencia de fiebre del heno en la adultez, tipo de vivienda, tabaquismo y centro de estudio. Una submuestra de 2.459 sujetos que participaron en la Encuesta de la Salud Respiratoria de la Comunidad Europea proporcionó datos relativos a antecedentes familiares de fiebre del heno y asma y tabaquismo de los progenitores durante el embarazo.

El consumo de pescado de los participantes era mucho más alto en Islandia y Noruega que en Suecia, Estonia y Dinamarca. Los adultos que comían pescado menos de una vez por semana presentaban más síntomas de asma. Pero no hubo un efecto protector evidente a niveles más altos de consumo de pescado. Los sujetos que informaron no haber consumido pescado en la niñez tenían un mayor riesgo de asma, y el comienzo de su asma fue más temprano. Aparte de esto, no hubo una asociación dosis-respuesta entre el consumo de pescado en la niñez y el asma en la adultez. La curva de la >>>

## TABLA DE MATERIAS

- |  |  |
|--|--|
| 1 Para reducir su riesgo de asma... ¡coma pescado!   | 9 ¿Justifica su costo el omalizumab?   |
| 2 Tasas altas de alergia a la avena en niños con dermatitis atópica  | 9 Vinculación entre la colonización de las vías respiratorias y el asma infantil temprana                                    |
| 3 Los polimorfismos del receptor beta-2 afectan la respuesta al salbutamol en la EPOC                          | 10 La producción de citocinas en el primer año de vida predice el riesgo de respiración sibilante posteriormente en la niñez |
| 3 Un inhibidor de la interleucina-4Ra reduce las respuestas asmáticas de fase tardía                           | 10 La atopía explica la mayoría de los casos de asma   |
| 4 Los preescolares con respiración sibilante presentan características patológicas propias del asma            | 11 ¿Cuántas jeringas de epinefrina necesitan los pacientes bajo riesgo de anafilaxis alimentaria?                            |
| 4 Los aerosoles de limpieza doméstica están vinculados con el asma en los adultos                              | 11 Las alergias pueden desempeñar un papel causal en las enfermedades crónicas del oído medio                                |
| 5 La rinitis alérgica aumenta el riesgo de una nueva hiperreactividad bronquial                                | 12 BREVES CLÍNICOS   |
| 5 La mayor frecuencia de exacerbaciones conduce a una remodelación más rápida                                  | 12 La experiencia revela el valor del concentrado de C1-INH humano en el angioedema hereditario                              |
| 6 ¿Puede la intervención dietética temprana alterar el curso del ecema?  | 12 El montelukast reduce las reacciones locales a la inmunoterapia   |
| 7 La epidemia de obesidad impacta nuevamente sobre el asma infantil  | 13 ¿Afectan a la conducta los aditivos alimentarios?   |
| 8 Los niveles de anticuerpos podrían no reflejar la actividad de la enfermedad en la granulomatosis de Wegener | 14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR   |

The American College of Allergy, Asthma & Immunology expresa su agradecimiento a



por su subvención sin restricciones en apoyo de la publicación de *Allergy Watch*®.

**DIRECTOR**

Anthony Montanaro, MD.  
Portland, Oregon

**DIRECTOR ADJUNTO**

Stephen A. Tilles, M.D.  
Seattle, Washington

**DIRECTORES ASISTENTES**

Bradley E. Chipps, M.D.  
Sacramento, California

Stanley M. Fineman, M.D.  
Marietta, Georgia

Marianne Frieri, MD.  
East Meadow, Nueva York

Dennis K. Ledford, M.D.  
Tampa, Florida

Kathleen R. May, MD.  
Cumberland, Maryland

Richard J. Morris, M.D.  
Minneapolis, Minnesota

Steven F. Weinstein, MD.  
Huntington Beach, California

En la preparación del material que aparece en "AllergyWatch®" se han enfocado principalmente las siguientes publicaciones.

- Annals of Allergy, Asthma and Immunology
- Journal of Allergy and Clinical Immunology
- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
- Chest
- Clinical Experimental Allergy
- Allergy
- International Archives of Allergy and Immunology
- Annals of Internal Medicine
- Pediatrics
- Journal of Pediatrics
- Thorax
- Archives of Pediatric and Adolescent Medicine
- New England Journal of Medicine
- JAMA
- Lancet
- British Medical Journal
- American Journal of Medicine
- European Respiratory Journal
- Pediatric Allergy and Immunology

"AllergyWatch®" es una publicación oficial y una marca registrada de The American College of Allergy, Asthma & Immunology y se publica seis veces al año en un volumen. Precios de suscripción: Individual EE.UU., \$90.00; fuera de los EE.UU. \$120.00, Residentes, colegas, y estudiantes dentro de los EE.UU.: \$65.00; fuera de los EE.UU., agregar \$18.00; para suscripciones múltiples, solicitar precio de los editores. Solicitar información relativa a suscripciones a AllergyWatch®, 85 West Algonquin Road, Suite 550, Arlington Heights, IL, 60005. Para cuestiones editoriales dirigirse a: AllergyWatch®, c/o Anthony Montanaro, M.D., Editor, The Oregon Health Sciences University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, PV 320, Portland, Oregon 97201-3098. Teléfono (503) 494-8531. Se prohíbe la reproducción de esta publicación o de cualquiera de sus partes por cualquier medio, ya sea en forma escrita o por sistemas de manejo de datos, sin permiso escrito de la Editorial. Las reseñas y comentarios que aparecen en esta publicación corresponden exclusivamente al consejo de redacción y no a la ACAAI; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2008 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

asociación entre el consumo de aceite de bacalao en la adultez y el asma tenía forma de U: las tasas de asma más elevadas correspondieron a los que nunca tomaron aceite de bacalao y a los que lo tomaban diariamente.

En los adultos, comer pescado al menos una vez por semana se asocia con una menor tasa de síntomas de asma. Es posible que los niños que nunca comen pescado tengan un riesgo más elevado de asma en la adultez. Se necesitan estudios prospectivos con datos alimentarios más completos para evaluar este posible efecto umbral del consumo de pescado.

**COMENTARIO:** Los hallazgos proporcionados por el estudio RHINE revelan una fuerte relación inversa entre el asma y el consumo de pescado, particularmente en los pacientes que nunca han comido pescado durante la niñez. Estos resultados se ven fortalecidos por la gran magnitud del estudio y por el ajuste por variables de confusión. Sin embargo, se necesita un estudio prospectivo para confirmar estas observaciones.

S. A. T.

Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, et al: Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma.

Clin Exp Allergy. 2007;37:1616-1623.



## Tasas altas de alergia a la avena en niños con dermatitis atópica

**A**LGUNOS de los emolientes y humectantes empleados en los tratamientos coadyuvantes de la dermatitis atópica (DA) tienen ingredientes con posibles propiedades antiinflamatorias, tales como las proteínas de la avena. Han aparecido varios informes de pacientes con alergia por contacto a las proteínas de la avena presentes en los humectantes. Se evaluó la prevalencia y la significación clínica de la sensibilización a la avena en un numeroso grupo de niños con DA.

Este estudio prospectivo incluyó 302 niños con DA derivados a pruebas de alergia en un período de 3,5 años. Además de recibir la serie europea estándar, los niños fueron sometidos a pruebas con parche y pruebas epicutáneas con miras a determinar la sensibilización a las proteínas de la avena a una concentración del 1%, 3% y 5%. Treinta y dos pacientes con indicios de sensibilización a la avena fueron sometidos a provocación alimentaria oral y 25 a pruebas abiertas de aplicación repetida.

La prueba con parche fue positiva para la sensibilización a la avena en 14,6% de los niños, y la prueba epicutánea fue positiva en 19,2% de los niños. En los niños de 2 años de edad o menos, la tasa de resultados positivos para la prueba con parche fue del 45,5%. En los niños con sensibilización a la avena, la provocación alimentaria oral fue positiva en un 15,6% y la prueba de aplicación abierta repetida lo fue en un 28,0%. La prueba con parche fue positiva a la sensibilización con avena en un 32% de los niños que usaban productos para la piel que contenían avena, y en ninguno de los que no lo hacían.

El estudio documenta una alta prevalencia de sensibilización en los niños con DA derivados a pruebas de alergia. Esto podría reflejar el uso repetido de productos que contienen avena en niños predispuestos con deficiencia de la barrera epidérmica. Las tasas de sensibilización son particularmente elevadas en los niños de 2 años de edad o menos; los autores recomiendan evitar el uso de productos de aplicación tópica que contengan proteínas de avena en niños de esa edad con DA.

**COMENTARIO:** El estudio documenta una alta prevalencia de sensibilización en los niños con DA derivados a pruebas de alergia. Esto podría reflejar el uso repetido de productos que contienen avena en niños predispuestos con deficiencia de la barrera epidérmica. Las tasas de sensibilización son particularmente elevadas en los niños de 2 años de edad o menos; los autores recomiendan evitar el uso de productos de aplicación tópica que contengan proteínas de avena en niños de esa edad con DA.



S. A. T.

Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, et al: *Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors.* Allergy. 2007;62:1251-1256. ◆◆

## Los polimorfismos del receptor beta-2 afectan la respuesta del salbutamol en la EPOC

La reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo en respuesta a los broncodilatadores es una preocupación clínica fundamental frente a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se ha demostrado que dos polimorfismos comunes del gen del receptor adrenérgico  $\beta_2$  (*ADRB2*)—Arg16Gly y Gln27Gln—afectan las repuestas a los agonistas  $\beta_2$  en los pacientes con asma. Se estudiaron los efectos de este polimorfismo sobre las repuestas de broncodilatación a corto plazo en pacientes con EPOC.

El estudio incluyó 246 pacientes japoneses con EPOC registrados en un estudio longitudinal de cohorte. En todos ellos se hizo la determinación genotípica del *ADRB2* a nivel de los codones 16 y 27. Se compararon las repuestas de broncodilatación a corto plazo en pacientes de distintos grupos genotípicos.

La prevalencia del polimorfismo Arg16Gly y Gln27Gln fue similar al número esperado. Los pacientes con el alelo Arg16 presentaron una respuesta disminuida al salbutamol. El promedio de las diferencias en las cifras de FEV<sub>1</sub> antes y después de la administración de broncodilatador fue de 2,19 en los homocigotos Gly16, frente a 2,09 en los heterocigotos Arg16Gly16 y 2,01 en los homocigotos Arg16. El polimorfismo Arg16Gly se asoció a una respuesta de broncodilatación disminuida independientemente de la gravedad de la limitación del flujo aéreo, la edad y el tabaquismo. Las repuestas al salbutamol también estaban reducidas en los sujetos con el haplotipo Arg16-Gln27, el más común.

Los polimorfismos comunes del *ADRB2* afectan a las repuestas de broncodilatación a corto plazo al salbutamol en los pacientes con EPOC. Estos factores genéticos podrían ser una fuente importante de variabilidad de la respuesta a los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  en pacientes con enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias.

**COMENTARIO:** No es sorprendente que el polimorfismo Arg/Arg de los receptores  $\beta_2$  de los pulmones de pacientes con EPOC presenten una respuesta disminuida similar a la observada en asmáticos. Sin embargo, este es el primer estudio que investiga el polimorfismo del receptor  $\beta_2$  en la EPOC. Si bien el efecto es de poca magnitud, las consecuencias terapéuticas son importantes. Además de las decisiones terapéuticas en la EPOC, la respuesta disminuida a los beta-agonistas de acción corta aumenta nuestros conocimientos acerca de los polimorfismos en el asma.

S. F. W.

Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, et al:  $\beta_2$ -Adrenergic

receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. Chest. 2007;132:1485-1492. ◆◆

## Un inhibidor de la interleucina-4Ra reduce las respuestas asmáticas de fase tardía

Se ha asociado el asma alérgica a la regulación ascendente de las citocinas T-colaboradoras 2 (Th2), tales como la interleucina (IL)-4 y la IL-13, que pueden participar en la respuesta fisiológica a la provocación por el alérgeno. La pitrakinra es una nueva variante de la IL-4 humana desarrollada por recombinación que inhibe la fijación a los complejos receptores IL-4R $\alpha$ , y en consecuencia interfiere con la actividad de ambas IL (IL-4 e IL-13). Se estudiaron los efectos de la pitrakinra sobre las repuestas de fase tardía a la provocación con alérgeno en pacientes con asma atópica.

Los autores presentan datos provenientes de dos ensayos clínicos aleatorizados, de diseño doble ciego de fase 2a, de la pitrakinra en pacientes con asma atópica. El primer estudio incluyó 24 pacientes, los cuales recibieron una vez al día un tratamiento subcutáneo con pitrakinra, 25 mg, o placebo. En el segundo estudio, 32 pacientes recibieron dos veces al día un tratamiento con pitrakinra por nebulización, 60 mg, o placebo. Se evaluaron las repuestas a la provocación con alérgeno inhalado antes y después de las 4 semanas de tratamiento. En el primer estudio, el resultado principal de interés fue el porcentaje máximo de disminución del FEV<sub>1</sub> a lo largo de las 4 a 10 horas subsiguientes a la provocación con alérgeno. En el segundo estudio, el resultado de interés principal fue el promedio del porcentaje de disminución del FEV<sub>1</sub>.

En el primer estudio, la disminución porcentual máxima del FEV<sub>1</sub> fue del 17,1% en los pacientes que recibieron pitrakinra, en comparación con un 23,1% en el grupo placebo. En el segundo estudio, la disminución porcentual promedio del FEV<sub>1</sub> fue del 4,4% con la pitrakinra, frente a un 15,9% con el placebo. Este resultado de interés fue 3,7 veces más bajo con la pitrakinra que con el placebo.

La pitrakinra administrada subcutáneamente se asoció con reducciones significativas de los eventos adversos relacionados con asma y de los eventos que requirieron medicación con agonistas  $\beta$ . En el estudio con pitrakinra nebulizada, el número de eventos adversos relacionados con asma fue demasiado bajo para el análisis.

El tratamiento con pitrakinra, un inhibidor de la IL-4R $\alpha$ , se asocia con reducciones significativas de las repuestas de fase tardía a la provocación con alérgeno en pacientes con asma atópica. Se necesitan más estudios para determinar si los efectos de la pitrakinra se deben a la inhibición de la IL-13 sola o a la inhibición de ésta y de la IL-4.

**COMENTARIO:** Este pequeño estudio con pitrakinra, un inhibidor de la IL4R $\alpha$ , es una interesante ➤➤

demonstración de las características fisiológicas del asma atribuibles a la remodelación de las vías respiratorias y a las exacerbaciones. Después de la inhalación de pirakinra, se observó en especial una supresión de las cifras de la obstrucción de las vías respiratorias de fase tardía y del óxido nítrico exhalado inducidos por alérgeno. La administración subcutánea también reveló tener efecto. La posibilidad de modificar la enfermedad suprimiendo la activación de la IL4R $\alpha$  por la IL-4 y la IL-13 es seductora. Esto podría ser esclarecido por estudios de mayor magnitud y con más objetivos de interés.

S. F. W.

Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al: Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies.

Lancet. 2007;370:1422-1431. ◆◆

## Los preescolares con respiración sibilante presentan características patológicas propias del asma

SE ha descrito la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, una característica patológica fundamental del asma, en niños de apenas 3 años de edad. No se sabe con certeza cuándo se desarrolla el engrosamiento de la membrana basal reticular (MBR) epitelial—en los lactantes con respiración sibilante no se observa inflamación eosinofílica ni remodelación de la pared de las vías respiratorias. Se evaluaron estas características asmáticas en preescolares con respiración sibilante grave recurrente.

El estudio incluyó la obtención de muestras endobronquiales para biopsia de niños de 3 meses a 5 años de edad sometidos a broncoscopia por indicación médica. En 16 de los niños la respiración sibilante se confirmó por videocuestionario (mediana de edad: 29 meses) y en 14 por informes de los padres. Un total de 10 niños no asmáticos con estridor sirvieron como controles. Se examinaron muestras para biopsia para comparar la inflamación eosinofílica (fracción de volumen de las células inflamatorias inmunológicamente distintas) y el espesor de la MBR entre grupos.

La mediana del espesor de la MBR fue de 4,6  $\mu$ m en los niños con respiración sibilante confirmada, frente a 3,5  $\mu$ m en los que la comunicaron y 3,8  $\mu$ m en los controles. La mediana de las cifras de densidad de eosinófilos fue del 1,07% en los casos de respiración sibilante confirmada, 0,72% en los casos por referencia, y 0,0% en los controles. Ambas cifras fueron más altas en los casos confirmados de sibilancia que en los controles no asmáticos. Los porcentajes de otras células inflamatorias fueron similares entre grupos.

En los niños con respiración sibilante recurrente grave confirmada, es posible observar indicios patológicos de asma ya en la edad de 1 a 3 años. Esto concuerda con la cronología de las anomalías iniciales de la función pulmonar en los preescolares con respiración sibilante. El tratamiento durante este período crítico podría ser capaz de afectar la historia natural del asma infantil.

**COMENTARIO:** En este estudio se observan las características patológicas del asma alérgica en preescolares de 1 a 3 años de edad. Los hallazgos concuerdan con los datos comunicados anteriormente que plantean que la sensibilización temprana y la exposición intensa predicen el desarrollo de asma persistente (ver Illi et al, Lancet. 2006;368:763-770). Esto presupone que los cambios inmunopatológicos del asma alérgica comienzan muy temprano, lo que sugiere la necesidad de intervenciones tempranas enérgicas para modular la diátesis alérgica.

B. E. C.

Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al: Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers.

Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:858-864. ◆◆

## Los aerosoles de limpieza doméstica están vinculados con el asma en los adultos

ESTUDIOS anteriores han demostrado que los trabajadores de limpieza, especialmente los dedicados a la limpieza doméstica, tienen un riesgo aumentado de asma. El empleo de determinados productos de limpieza, tales como blanqueadores y aerosoles, puede contribuir a este riesgo. Este estudio evaluó los posibles efectos sobre la respiración del empleo de productos de limpieza doméstica comunes.

El análisis, parte del seguimiento de la Encuesta de la Salud Respiratoria de la Comunidad Europea, incluyó 3.503 sujetos adultos que refirieron hacer la limpieza y el lavado en sus hogares y que estaban libres de asma al inicio del estudio. Más de la mitad eran mujeres, la edad promedio era de 43 años. En entrevistas de seguimiento, se les preguntó a los sujetos acerca del empleo de 15 productos de limpieza. Se evaluaron las asociaciones entre el empleo de productos de limpieza y el asma—definida por el diagnóstico del médico, los síntomas de asma, o el empleo de medicamentos para el asma.

Un 42% de los que respondieron usaban aerosoles para limpieza doméstica al menos una vez por semana. Los integrantes de este grupo presentaban tasas aumentadas de síntomas de asma o de uso de medicamentos, riesgo relativo (RR) de 1,49, y de respiración sibilante, RR de 1,39. Usar aerosoles para la limpieza del hogar al menos 4 veces por semana se asoció con un aumento de más del doble de la incidencia de asma diagnosticada por médico, RR 2,11. La relación entre productos de limpieza y asma se mantuvo constante entre los subgrupos y no fue modificada por la atopía. El riesgo aumentó no solamente con la frecuencia del uso, sino también con el número de productos aerosoles empleados. Gran parte del aumento estaba relacionado con el uso de limpiadores de vidrio, aerosoles para muebles y desodorantes de ambiente.

En los adultos que usan frecuentemente aerosoles de limpieza doméstica el riesgo de asma podría estar aumentado. Se necesitan estudios de confirmación, incluso esfuerzos para lograr identificar las sustancias químicas responsables y otros factores que afectan la exposición. ➤➤

**COMENTARIO:** Este estudio apoya nuevamente la evidente asociación entre la presencia de irritantes en ambientes interiores como precursora del asma y como un factor de riesgo de la persistencia de los síntomas. Esto concuerda con datos publicados provenientes del Consejo de Recursos Aéreos (Air Resources Board) de California acerca del aumento de la incidencia del asma infantil en poblaciones que habitan áreas con alta contaminación atmosférica.

B. E. C.

Zock J-P, Plana E, Jarvis D, et al: The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study.

Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:735-741. ◆◆

## La rinitis alérgica aumenta el riesgo de una nueva hiperreactividad bronquial

**E**STUDIOS de sección transversal demuestran que la rinitis alérgica está fuertemente ligada a la hiperreactividad bronquial (HRB), aun en personas sin asma. Esto sugiere que la disfunción de las vías respiratorias superiores y de las inferiores ocurren a menudo juntas y pueden compartir muchos de los factores de riesgo. Para entender estas asociaciones, se necesita realizar estudios de seguimiento en sujetos con rinitis alérgica, incluso determinaciones de la reactividad bronquial. Se monitorizó un grupo numeroso de sujetos con y sin rinitis alérgica para determinar el desarrollo de HRB en el seguimiento a largo plazo.

El análisis incluyó datos de seguimiento de 3.719 sujetos correspondientes a la Encuesta sobre salud respiratoria en la comunidad europea que no presentaban HRB al inicio del estudio. La definición de rinitis alérgica utilizada en el estudio consistió en antecedentes de alergia nasal y de IgE específica contra alérgenos comunes.

A los 9 años de seguimiento, habían desarrollado HRB un 9,7% de los individuos con rinitis alérgica, un 7,0% de los que tenían atopía sin rinitis alérgica, y un 5,5% de los que no presentaban ninguno de estos dos trastornos. En comparación con este último grupo, el cociente de probabilidad (CP) de la HRB fue de 2,44 en los sujetos con rinitis alérgica y de 1,35 en aquellos con atopía solamente, después de realizar los ajustes por sexo, tabaquismo, índice de masa corporal y FEV<sub>1</sub>. En los sujetos con rinitis alérgica, el riesgo de HRB fue particularmente elevado en los monosensibilizados al gato, CP de 7,90; o al ácaro del polvo, CP de 2,84.

En un grupo de 372 individuos con HRB al inicio del estudio, el 35,3% de los que tenían rinitis alérgica no presentaron más HRB durante el seguimiento, en comparación con el 51,8% de los que no tenían rinitis alérgica—CP de 0,51. Los pacientes con rinitis que fueron tratados con esteroides nasales tenían más probabilidades de que su HRB entrase en “remisión”, CP de 0,33.

Este estudio de seguimiento de largo plazo revela que los sujetos con rinitis alérgica tienen más probabilidades de desarrollar HRB de nuevo comienzo, aun en comparación con los individuos atópicos sin rinitis alérgica. El tratamiento de la rinitis alérgica aumenta las

probabilidades de que la HRB se resuelva. Los resultados corroboran nuevamente la asociación entre la rinitis alérgica y la inflamación de las vías respiratorias inferiores.

**COMENTARIO:** Este estudio de gran magnitud nos permite entender mejor la hipótesis del carácter unitario de las vías respiratorias, y la corrobora, al preceder la rinitis a la HRB. Esta tendencia es mayor en las alergias ambientales, lo que apoya los datos provenientes de estudios recientes en niños (ver Illi et al, Lancet 2006;308:763-770). La intervención con esteroides nasales también permitió una reducción significativa de la HRB.

B. E. C.

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al: Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study.

Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:659-666. ◆◆

## La mayor frecuencia de exacerbaciones conduce a una remodelación más rápida

**S**E cree que el empeoramiento de la inflamación de las vías respiratorias asociado con las exacerbaciones del asma conduce a un aumento de los cambios estructurales de las vías respiratorias o remodelación. Pero queda sin esclarecer si los pacientes con asma con exacerbaciones más frecuentes presentan un deterioro más rápido de la función pulmonar. Se siguieron los pacientes con asma de moderada a grave para evaluar la relación entre las exacerbaciones y la tasa de deterioro de la función pulmonar.

El estudio incluyó una cohorte histórica de pacientes no fumadores que tenían asma de moderada a grave antes de comenzar el tratamiento con corticoesteroides inhalados. A lo largo de un período de seguimiento de 11 años (mediana), el 60,2% de los sujetos presentaron una o más exacerbaciones graves (que requirió la hospitalización o que causó una reducción significativa y reversible del FEV<sub>1</sub>). Se compararon los resultados relativos a la función pulmonar en los pacientes con cifras de exacerbación por encima y por debajo de la mediana de 0,10 por año.

Los pacientes que tomaron corticoesteroides orales y aquellos con obstrucción más grave al inicio del estudio tuvieron tasas de exacerbación más elevadas. Los pacientes con exacerbaciones más frecuentes presentaban una disminución más rápida del FEV<sub>1</sub>—mediana de la diferencia: 16,9 ml/año—en comparación con aquellos con exacerbaciones menos frecuentes. La diferencia fue independiente de los factores de riesgo de exacerbación grave. Una exacerbación grave por año se asoció con una disminución anual adicional de 30,2 ml del FEV<sub>1</sub>.

En los pacientes con asma de moderada a grave, un aumento de la tasa de exacerbación se asocia con una disminución más rápida de la función pulmonar en el seguimiento a largo plazo. De esta manera, las exacerbaciones corresponden a períodos de remodelación acelerada de las vías respiratorias. La prevención ➤➤

de las exacerbaciones es un resultado importante en los ensayos clínicos del tratamiento del asma.

**COMENTARIO:** Esta reseña y el artículo editorial escrito por Malcom Sears (*Eur Respir J.* 2007;30:411-413) que la acompaña—ambos excelentes—respaldan los datos que indican que las exacerbaciones graves del asma son un factor significativo de riesgo de una mayor pérdida de la función pulmonar con el tiempo. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los ataques recurrentes de inflamación grave de las vías respiratorias predicen una disminución de la función pulmonar.

B. E. C.

Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM: *Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma.*

*Eur Respir J.* 2007;30:452-456. ◆◆

## ¿Puede la intervención dietética temprana alterar el curso del eccema?

EL mecanismo por el cual la lactancia materna protege contra la alergia todavía no se ha esclarecido. Evitar la leche de vaca y otros alérgenos potenciales podría influir en este mecanismo. Este estudio evaluó los antecedentes maternos de alergia como posible factor modificador del efecto protector de la lactancia materna contra las enfermedades alérgicas tempranas.

El análisis incluyó datos correspondientes a 2.705 niños holandeses que participaban en el estudio de cohorte de nacimiento KOALA. Las madres proporcionaron información acerca de las manifestaciones de enfermedad atópica en cuestionarios completados a la semana 34 de la gestación y entre 3 y 24 meses después del nacimiento. Se recogieron muestras de sangre para medir la IgE total y específica. Se comparó la relación entre la lactancia materna y el desarrollo de enfermedad alérgica durante los primeros 2 años de vida en tres grupos definidos por el estado materno relativo a la alergia y el asma: sin antecedentes maternos, alergia materna sin asma, y asma materna.

En los niños cuyas madres no tenían alergia ni asma, una lactancia materna más prolongada se asoció con una reducción del riesgo de eccema. También hubo una tendencia significativa en los hijos de madres con alergia pero sin asma. Pero la duración de la lactancia materna no afectó el riesgo de eccema de los niños cuyas madres tenían asma. Dentro de cada grupo materno, los niños alimentados a pecho durante más tiempo tenían un riesgo menor de presentar respiración sibilante recurrente.

La reducción del riesgo de eccema asociada con la lactancia materna prolongada es afectada por los antecedentes maternos de alergia y asma. El efecto protector es más débil en los lactantes de madres con antecedentes de alergia pero sin asma, y desaparece en los lactantes de madres asmáticas. Independientemente del estado materno relativo a la alergia y el asma, la lactancia materna prolongada protege contra la respiración sibilante recurrente posiblemente al reducir la frecuencia de las infecciones respiratorias.

*Snijders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, et al: Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA Study).*

*J Pediatr.* 2007;151:347-351. ◆◆

**P**ARA reducir el riesgo de enfermedad alérgica, las directrices acerca de la alimentación de los lactantes recomiendan la lactancia materna exclusivamente durante los primeros 6 meses de vida, antes de la introducción de alimentos sólidos. Sin embargo, no hay datos científicos firmes que demuestren que demorar los alimentos sólidos previene las enfermedades atópicas. Este estudio de cohorte analizó la relación entre la edad de introducción de los alimentos sólidos y el desarrollo de eccema.

El Programa alemán de intervención nutricional en lactantes incluyó una cohorte de nacimiento de 5.991 lactantes registrados entre 1995 y 1998. A las familias con antecedentes de alergia se les pidió que participasen en un estudio de intervención, en el cual se alentaba a las madres a amamantar al hijo durante al menos 6 meses. Se les aconsejó además a las madres no introducir alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad, y luego solamente en forma gradual evitando posibles alimentos alérgicos durante el primer año. Las familias sin antecedentes de alergia y las que rehusaron participar en el estudio constituyeron un subgrupo de no intervención. Los principales resultados de interés fueron el eccema diagnosticado por el médico y los síntomas de eccema.

Se recogieron datos de seguimiento de 4.753 niños. Además de los antecedentes familiares de alergia, los grupos de intervención y de no intervención diferían en cuanto a las prácticas de alimentación. Los lactantes del grupo de no intervención tenían más probabilidad de ser amamantados, más probabilidad de que se iniciara la alimentación sólida dentro de los primeros 4 meses, y más probabilidad de recibir alimentos alérgicos durante el primer año.

Las tasas de eccema diagnosticado por médico a los 2 años fueron de 12,9% en el grupo de intervención y de 9,5% en el grupo de no intervención. Ninguno de los grupos presentó relación alguna entre el eccema y el momento de introducción de alimentos sólidos o la diversidad de éstos. En los niños del grupo de intervención, demorar los alimentos potencialmente alérgicos hasta después de los 6 meses no redujo el riesgo de eccema. Evitar la soja y las nueces se asoció con una reducción del riesgo de eccema en el grupo de no intervención. Sin embargo, la tasa de eccema aumentó en los niños del grupo de no intervención que no recibieron huevo durante el primer año.

Demorar la introducción de alimentos sólidos hasta después de los 4 primeros meses de vida no reduce el riesgo de eccema en los niños de poca edad. Tampoco tiene un efecto protector evitar alimentos potencialmente alérgicos después de los primeros 6 meses. Los resultados ponen en tela de juicio las recomendaciones actuales que indican demorar la introducción de alimentos sólidos para prevenir la alergia. ➤➤

Filipak B, Zutavern A, Koletzko S, et al: Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study.

J Pediatr. 2007;151:352-358. ◆◆

SE informa que más del 80% de los lactantes con eccema atópico de moderado a grave tienen sensibilización alimentaria mediada por IgE a la leche de vaca, huevo y/o maní. Sin embargo, estos hallazgos podrían estar influidos por el hecho de que los lactantes fueron derivados a evaluación en un servicio de alergia. Se evaluaron las tasas de sensibilización alimentaria mediada por IgE en un grupo consecutivo de lactantes con eccema atópico moderado derivados a una clínica dermatológica.

Este estudio prospectivo incluyó a 51 lactantes consecutivos derivados a un servicio de dermatología afiliado a una universidad para la evaluación de su eccema atópico moderado. Treinta y nueve eran varones y 12 niñas, la mediana de edad era de 34 semanas. La evaluación de la alergia alimentaria incluyó pruebas epicutáneas en 51 pacientes, y medición de anticuerpos IgE específicos mediante la prueba CAP-FEIA en 41 pacientes. Se formuló el diagnóstico de sensibilización alimentaria mediada por IgE cuando los resultados de cualquiera de las dos pruebas fueron superiores al valor límite pronosticador del 95% para resultados positivos en la provocación alimentaria.

La prueba epicutánea condujo al diagnóstico de sensibilización alimentaria mediada por IgE en el 86% de los lactantes. Un 73% de los lactantes estaban sensibilizados al huevo, un 51% al maní y un 16% a la leche de vaca. Según la prueba CAP-FEIA, la sensibilización alimentaria mediada por IgE estaba presente en el 83% de los lactantes: 80% al huevo y 23% a la leche de vaca. A un 90% de los lactantes se les diagnosticó sensibilización mediada por IgE a al menos un alimento basándose en los resultados de cualquiera de las dos pruebas.

Al igual que los lactantes derivados para evaluación de su alergia, los lactantes con eccema atópico moderado atendidos en un servicio de dermatología tienen tasas muy elevadas de sensibilización alimentaria mediada por IgE. Los autores recomiendan la detección rutinaria de la sensibilización y la alergia alimentaria en los lactantes de 6 a 12 meses de edad con eccema atópico moderado. Se necesitan estudios adicionales para demostrar los beneficios clínicos de las modificaciones de la dieta en los lactantes con eccema.

**COMENTARIO:** *A pesar de carecer de datos definitivos, se han formulado distintas recomendaciones a lo largo de los años acerca de la alimentación de los lactantes—más notablemente por la Organización mundial de la salud y la Academia estadounidense de pediatría—en un intento por reducir o demorar el desarrollo de enfermedades atópicas. Estos tres artículos consecutivos provenientes del Journal of Pediatrics continúan explorando la relación entre las prácticas dietéticas tempranas y el eccema.*

*Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que las*

*modificaciones dietéticas recomendadas en la actualidad no previenen la progresión natural de la dermatitis atópica temprana. Debe mitigarse el sentimiento de culpa de algunos padres de haber “causado” la dermatitis de sus hijos por falta de cumplimiento de una dieta preventiva determinada. Seguir restricciones dietéticas más enérgicas, ya sea durante el embarazo o durante la lactancia materna podría (o no) lograr los resultados deseados, pero tales restricciones no deberían llevar a una limitación excesiva de la dieta materna. Desde luego, se necesita más investigación sobre este tema antes de que se puedan formular recomendaciones específicas.*

K. R. M.

Hill DJ, Heine RG, Hosking CS, et al: IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department.

J Pediatr. 2007;151:359-363. ◆◆

## La epidemia de obesidad impacta nuevamente sobre el asma infantil

EL sobrepeso y la obesidad, por un lado, y el asma por otro presentan un patrón complejo de relaciones recíprocas. Datos anteriores provenientes del programa de manejo del asma infantil CAMP (Childhood Asthma Management Program) han vinculado el aumento de peso con una disminución de la función pulmonar en niños con asma de leve a moderada. Este estudio analizó la relación entre el peso corporal y el funcionamiento psicológico en niños asmáticos del CAMP.

El estudio incluyó 1.005 niños, de 5 a 12 años de edad, con asma de leve a moderada. Los pacientes fueron evaluados con regularidad a lo largo de un período de 4,5 años de seguimiento. La evaluación psicológica incluyó medidas del funcionamiento cognitivo y de las emociones y la conducta (Child Behavior Checklist). Se evaluaron las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC), las características psicológicas y los factores demográficos.

Las tasas de sobrepeso al inicio del estudio, definido como un IMC igual o superior al percentil 95 para la edad, no eran significativamente diferentes en los niños que presentaban asma de leve a moderada en comparación con las de la población general: 14,1% frente a 14,5%. Sin embargo, los niños asmáticos tenían tasas más altas de “riesgo de sobrepeso”, definido como un IMC ubicado entre los percentiles 85 y 95: 17,1% frente a 14,1%, respectivamente. No hubo aumento en ninguna de las dos categorías durante el seguimiento. Los niños negros e hispanos con asma tenían tasas de sobrepeso y de riesgo de sobrepeso más altas, pero no más que los niños de los mismos grupos raciales en la población general.

Los niños asmáticos con sobrepeso al inicio del estudio tenían cocientes de inteligencia (CI) más bajos, puntuaciones de retraimiento social más altas, y niveles más altos de sufrimiento psicológico internalizado. Había también una tendencia a una mayor frecuencia de depresión. A medida que crecían, los niños con sobrepeso y asma presentaban tasas más altas de problemas de >>>

conducta y menores niveles de actividad física.

Los niños con asma de leve a moderada tienen tasas de "riesgo de sobrepeso" más elevadas que los niños de la población general. Los niños asmáticos con sobrepeso parecen tener más problemas psicológicos, incluso sufrimiento psicológico. En la adolescencia pueden aparecer problemas de salud mental adicionales. Los autores advierten que sus resultados podrían subestimar la verdadera comorbilidad psicológica asociada con el asma y el sobrepeso, ya que su estudio excluyó a los niños con asma grave y los que vivían en la pobreza.

*Bender BG, Fuhlbrigge A, Walders N, Zhang L: Overweight, race, and psychologic distress in children in the Childhood Asthma Management Program. Pediatrics. 2007;120:805-813. ♦♦*

**L**A estancia de los niños hospitalizados debido a asma es más prolongada en los que tienen sobrepeso. Pero los efectos del sobrepeso sobre el riesgo de hospitalización por asma queda aún por esclarecer. Este estudio comparó las tasas de hospitalización en niños atendidos en el departamento de emergencia (DE) con motivo de asma, según tuviesen o no sobrepeso.

Este análisis retrospectivo abarcó a todos los niños de más de 2 años de edad atendidos con motivo de exacerbación de su asma en el DE de un hospital pediátrico durante el año 2005. Se excluyó a los pacientes con otras afecciones crónicas además de asma. Se compararon las tasas de admisión hospitalaria en los niños según tuviesen o no sobrepeso (por encima del percentil 95 de peso por edad).

Durante el año del estudio, 813 niños hicieron un total de 884 visitas por asma al departamento de emergencia. La tasa de hospitalización fue del 27%, con una tasa de admisión a la UCI del 4%. El riesgo de hospitalización fue más alto en los niños con una puntuación clínica de asma más alta, pero no fue afectado por factores como edad, sexo o pobreza del paciente.

En el 23% de las visitas, el niño tenía sobrepeso. Los niños con sobrepeso tenían más edad que los que no lo tenían: 8,5 años frente a 7,3; y tenían más probabilidad de vivir en una zona pobre: 37% frente a 28%. Según un análisis ajustado, los niños con sobrepeso tenían más probabilidades de ser hospitalizados que los otros: cociente ajustado de probabilidad (CP) de 1,76. Esto fue así aun a pesar de una falta de diferencia en las puntuaciones clínicas de asma o de las intervenciones terapéuticas en el DE. Los niños que no pertenecían a la raza blanca tenían menos probabilidades de ser hospitalizados: CP de 0,62 para los de raza negra y de 0,52 para los hispanos.

En los niños atendidos en el DE con motivo de exacerbaciones del asma, los que presentaban sobrepeso tenían más probabilidades de ser hospitalizados. Quedan sin esclarecer las razones de esta asociación, pero ésta pone de relieve otro sector clave en el que tener sobrepeso afecta desfavorablemente la salud de los niños en los Estados Unidos.

**COMENTARIO:** *La obesidad infantil es de por sí una tragedia; este problema agrava la dificultad de tratar el asma en los Estados Unidos. En el estudio CAMP, tener un sobrepeso límite se identificó como un factor de riesgo en el asma de leve a moderada. Como el estudio excluyó a los pacientes con asma grave, probablemente subestimó el riesgo global. No es de sorprender que en esos participantes se notaran efectos psicológicos adicionales. Otro estudio revela que el sobrepeso en la niñez empeora las exacerbaciones del asma y aumenta las probabilidades de hospitalización por asma y la admisión a la UCI. Nuestros empeños diarios están enfocados a prevenir las consecuencias negativas del asma, pero estamos perdiendo terreno. Enfrentar el problema de la obesidad requiere una motivación seria por parte del paciente y de su familia.*

*K. R. M.*

*Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, et al: Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. Pediatrics. 2007;120:734-740. ♦♦*

## Los niveles de anticuerpos podrían no reflejar la actividad de la enfermedad en la granulomatosis de Wegener

**E**N los pacientes con granulomatosis de Wegener, monitorizar la actividad de la enfermedad y predecir las recaídas constituyen aspectos fundamentales del manejo clínico. La determinación de los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) es una técnica de diagnóstico establecida, pero hay un debate en marcha acerca del empleo de los niveles de ANCA como guía del tratamiento. Este estudio comparó dos componentes de los ANCA: la pro-proteínasa 3 (PR3)-ANCA y la PR3-ANCA madura, para detectar asociaciones con la actividad y la recidiva de la enfermedad en la granulomatosis de Wegener.

Este estudio prospectivo incluyó 156 pacientes provenientes de ocho centros de los Estados Unidos que participaban en un estudio clínico del etanercept. Todos los pacientes fueron registrados durante episodios de enfermedad activa. La actividad de la enfermedad se midió por medio de la puntuación de Birmingham de actividad de la vasculitis para la granulomatosis de Wegener, con definiciones especificadas de la remisión y la recaída. Para medir los niveles de PR3-ANCA se empleó una prueba de captura de inmunosorbencia ligada a enzima. Se compararon los niveles de PR3-ANCA y PR3-ANCA madura como indicadores de la actividad de la enfermedad y como factores pronóstico de remisión o recaída.

Globalmente, sólo hubo una correlación débil entre los niveles de ANCA y la actividad de la enfermedad. Las variaciones de estos niveles entre individuos a lo largo del tiempo estaban más fuertemente ligadas a la actividad de la enfermedad, pero sin embargo explicaron menos del 10% de la variación. La disminución de los niveles de pro-PR3-ANCA o de PR3-ANCA madura no predijo una remisión en un período más corto de tiempo y el aumento de estos niveles no predijo las recaídas. El 40% de los





pacientes experimentaron una recaída dentro del año posterior a un aumento de la PR3-ANCA madura y un 43% después de un aumento de la pro-PR3-ANCA.

En los pacientes con granulomatosis de Wegener, los niveles de PR3-ANCA no reflejan la actividad clínica de la enfermedad. Además, los cambios en los niveles de pro-PR3-ANCA o PR-ANCA madura no permiten predecir las remisiones o las recaídas de la enfermedad. Por lo tanto, no se deben usar los niveles de ANCA para guiar el tratamiento inmunosupresor—los autores sostiene la necesidad de encontrar mejores factores pronósticos de las recaídas y alternativas más seguras para esta enfermedad.

**COMENTARIO:** Este interesante estudio evaluó si la pro-PR3 ANCA es una mejor medida de la actividad de la enfermedad en la granulomatosis de Wegener—caracterizada por vasculitis e inflamación granulomatosa necrotizante que afecta con más frecuencia a las vías respiratorias y a los riñones—que la PR3-ANCA madura. Los autores también procuraron determinar si cualquiera de las dos medidas está asociada con el tiempo de remisión o la tasa de recaídas. Descubrieron que la primera no es mejor que la segunda, y que las reducciones de los niveles de PR3-ANCA no se asocian con remisiones más tempranas ni con la tasa de recaídas.

M. F.  
Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al: Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:611-619. ◆◆

## ¿Justifica su costo el omalizumab?

**E**N los Estados Unidos, el omalizumab, que ha sido aprobado para el tratamiento del asma de moderada a severa, es el más caro de los medicamentos para el asma. El costo mensual al por mayor por paciente es de casi \$1.300, a lo que se suma el costo de las visitas a la clínica y otros costos. Los autores efectuaron un análisis formal de la eficacia en función del costo, o rendimiento económico del omalizumab en el tratamiento del asma de moderada a grave.

Se empleó un modelo de política para el asma (Asthma Policy Model) para simular el uso del omalizumab en pacientes adultos con asma grave no controlada. El modelo incorpora datos clínicos y económicos publicados para proyectar los resultados al cabo de 10 años de agregar omalizumab al tratamiento con corticoesteroides inhalados, incluso años-vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés), costos, y rendimiento económico. El rendimiento económico se evaluó bajo distintas circunstancias clínicas y económicas.

A las tasas de eventos agudos de asma al inicio del estudio, el omalizumab proporcionó 1,7 meses de vida ajustados por calidad adicionales a un costo creciente de \$131.000 a lo largo de 10 años. En consecuencia, el tratamiento con omalizumab tuvo una razón costo-eficacia de \$821.000 por QALY ganado. En el análisis de sensibilidad, el omalizumab alcanzaría una razón costo-

eficacia de \$100.000 por QALY—similar a otras terapias ampliamente aceptadas—a un costo mensual de fármaco de menos de \$200. El omalizumab también rendiría económicamente a una tasa de eventos agudos cinco veces más alta que la correspondiente al inicio del estudio.

Para la mayoría de los pacientes con asma de moderada a grave, el omalizumab no es una terapia eficaz en función del costo. Ni los beneficios clínicos ni el ahorro de recursos logrados justifican el precio actual del fármaco. La razón costo-eficacia del omalizumab es sumamente sensible al precio.

**COMENTARIO:** Como médicos, es nuestra responsabilidad proporcionarle a nuestros pacientes una atención eficaz en función del costo. En una sociedad opulenta, a veces se le da menos importancia al costo que a la eficacia. Pero con el omalizumab, a un costo mensual de alrededor de \$1.300 por paciente sólo por el medicamento, el costo no se puede pasar por alto. Este análisis lleva a la conclusión de que, salvo que el costo del omalizumab baje a menos de \$200 por mes, no se lo puede considerar eficaz en función del costo.

R. J. M.

Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, et al: Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model.

*J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1146-1152. ◆◆

## Vinculación entre la colonización de las vías respiratorias y el asma infantil temprana

**E**STUDIOS del lavado broncoalveolar de niños jóvenes con respiración sibilante recurrente grave sugieren que la colonización bacteriana podría contribuir a los eventos que inician el asma temprana. Se evaluó la asociación entre la colonización hipofaríngea con determinadas bacterias y el desarrollo de asma en la niñez temprana.

Este estudio longitudinal incluyó a hijos de madres asmáticas correspondientes a un estudio danés de cohorte de nacimiento. A la edad de 1 mes, se sometieron a cultivo del *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, y *Staphylococcus aureus* aspirados provenientes de las vías respiratorias de 321 niños asintomáticos. Se realizó un seguimiento prospectivo de los niños para detectar los episodios de respiración sibilante durante los primeros 5 años de vida. También se determinó el recuento de eosinófilos en sangre y la IgE total y específica a la edad de 4 años y se efectuaron pruebas de la función pulmonar y evaluación diagnóstica del asma a la edad de 5 años.

Los cultivos efectuados a la edad de 1 mes revelaron colonización por *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, y/o *H. influenzae* en el 21% de los niños. La colonización por estos microorganismos se asoció con un riesgo aumentado de respiración sibilante persistente, razón de riesgo (RR) de 2,40. No hubo relación entre la respiración sibilante y la presencia de *S. aureus*.

La colonización temprana con *S. pneumoniae*, *M.* ➤➤

*catarrhalis*, y/o *H. influenzae* también estuvo asociada significativamente con exacerbaciones agudas graves de la respiración sibilante, RR 2,99; y hospitalización por respiración sibilante, RR de 3,85. Estas mismas bacterias estaban asociadas con un aumento de los recuentos de eosinófilos en sangre y de la IgE total a la edad de 4 años, pero no con IgE específicas. Un 33% de los lactantes colonizados con una o más de las tres bacterias tenían asma a los 5 años de edad, en comparación con un 10% de los lactantes no colonizados. Las tasas de reversibilidad de la resistencia de las vías respiratorias después de la administración de un agonista  $\beta_2$  fueron del 23% y del 18%, respectivamente.

La colonización hipofaríngea con *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, y/o *H. influenzae* durante la niñez temprana se asocia con un aumento de las tasas de respiración sibilante recurrente y asma en la edad preescolar. Los resultados concuerdan con informes de inflamación neutrofílica en niños jóvenes con respiración sibilante recurrente grave. Este hallazgo podría señalar nuevas direcciones para la investigación de la prevención del asma y la alergia infantil temprana.

**COMENTARIO:** *Este es un estudio longitudinal de una cohorte de niños entre 1 mes y 5 años de edad. La colonización de la hipofaringe de los recién nacidos con tres bacterias patógenas (S. pneumoniae, M. catarrhalis, y H. influenzae), solas o en combinación, se asoció con un aumento de la probabilidad de desarrollar asma o respiración sibilante significativa hacia la edad de 5 años de entre dos y cuatro veces mayor, y con niveles elevados de IgE total de los eosinófilos en sangre. No se sabe como actuaría esta asociación, pero le debería proporcionar a los médicos investigadores en alergia un objetivo de investigación.*

R. J. M.

*Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al: Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates.*

*N Engl J Med.* 2007;357:1487-1495. ◆◆

## La producción de citocinas en el primer año de vida predice el riesgo de respiración sibilante posteriormente en la niñez

**E**STUDIOS anteriores han vinculado la disminución de la producción de citocinas durante la niñez temprana a un aumento del riesgo de sensibilización alérgica y de respiración sibilante en los primeros años de vida. Las respuestas del interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) podrían constituir uno de los mecanismos por el cual la exposición a mascotas o la concurrencia a guardería influyen sobre el riesgo de asma y de alergia. Sin embargo, los efectos sobre el desarrollo de asma posteriormente en la vida quedan todavía sin esclarecer. Se evaluó la relación entre la producción de citocina en la niñez temprana y el desarrollo de respiración sibilante posteriormente en la niñez.

El estudio incluyó 118 niños sanos; la media de edad

era de 9,4 meses. Se midió la producción de IFN- $\gamma$  y de interleucina-2 (IL-2) en células mononucleares estimuladas con mitógeno. Se realizó un seguimiento de los niños a intervalos de 2 a 13 años por medio de cuestionarios sobre la presencia de respiración sibilante. Se evaluó la asociación entre la producción de citocinas en el primer año de vida y la respiración sibilante a partir de la niñez temprana hasta la adolescencia.

Los niños con una producción baja de IFN- $\gamma$  a los 9 meses tenían aproximadamente el doble de probabilidades de desarrollar respiración sibilante entre los 2 y los 13 años de edad: riesgo relativo de 2,29. También hubo un aumento límite significativo de la respiración sibilante en los niños con producción límite de IFN- $\gamma$ . La producción de IL-2 a los 9 meses no mostró relación con el desarrollo de respiración sibilante. La producción de interferón- $\gamma$  en el primer año de vida estaba vinculada con la respiración sibilante en el segundo año, observada sólo antes de los 6 años de edad; y a la respiración sibilante crónica, observada antes y después de los 6 años de edad. Sin embargo, el IFN- $\gamma$  no estaba relacionado con la respiración sibilante durante la edad escolar, observada solamente después de los 6 años de edad.

La producción de citocina durante el primer año está inversamente relacionada con el desarrollo de ciertos fenotipos de respiración sibilante posteriormente en la niñez. Estos resultados plantean la posibilidad de que los tratamientos dirigidos a aumentar la producción de IFN- $\gamma$  en el primer año de vida podrían reducir estos riesgos, o que la medición de la producción de citocina podría identificar a grupos de lactantes en mayor riesgo de desarrollar respiración sibilante posteriormente en la niñez.

**COMENTARIO:** *Evaluando los datos provenientes del Estudio respiratorio infantil de Tucson (Tucson Children's Respiratory Study), estos investigadores descubrieron una correlación inversa entre la producción de IFN- $\gamma$  por los leucocitos in vitro y el riesgo de respiración sibilante en la niñez. Es de interés el hecho que la producción de IL-2 no estaba relacionada con la aparición de respiración sibilante posteriormente en la niñez. Esto sugiere que las características del sistema inmunitario, en particular los niveles bajos de IFN- $\gamma$  muy temprano en la vida, pueden predecir la probabilidad de desarrollar respiración sibilante.*

S. M. F.

*Stern DA, Guerra S, Halonen M, et al: Low IFN- $\gamma$  production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood.*

*J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:835-841. ◆◆

## La atopía explica la mayoría de los casos de asma

**S**I bien la atopía es un factor de riesgo conocido de asma, resta por esclarecer la proporción de casos de asma atribuibles a ella. Este interrogante fue abordado empleando datos provenientes de la encuesta estadounidense NHANES III de la Salud y la nutrición (Third National Health and Nutrition Examination Survey). ➤➤

El análisis incluyó datos correspondientes a 10.508 sujetos sometidos a pruebas cutáneas con un panel de 10 alérgenos. Se consideró que los sujetos que presentaron uno o más resultados positivos a pruebas alérgicoespecíficas tenían atopía. Se evaluó la asociación entre atopía y asma diagnosticada por médico.

Basándose en esta muestra representativa, se calculó que el 56,3% de los casos de asma en los Estados Unidos son atribuibles a atopía. El cociente de probabilidad ajustado para la asociación fue de 3,5. El porcentaje de casos relacionados con atopía fue más alto en los hombres que en las mujeres, en las personas de categoría de educación más alta que en las de categorías más bajas, y en los sujetos que vivían en zonas muy pobladas más que en los que vivían en zonas menos pobladas.

En el análisis no ajustado, todas las pruebas alérgicoespecíficas estaban asociadas con asma. Sin embargo, después de realizar los ajustes para todas las pruebas, hubo tres alérgenos asociados independientemente con un mayor riesgo de asma: gato, *Alternaria*, y roble blanco. Hubo también una relación inversa con el Raigrás perenne. Un 29,3% de los casos de asma correspondieron a pruebas positivas al alérgeno de gato.

Estos datos, de representatividad nacional, sugieren que más de la mitad de los casos de asma en los Estados Unidos son atribuibles a atopía. Pero solamente algunos alérgenos parecen estar relacionados independientemente con el asma. La inmunoterapia, u otras intervenciones dirigidas a interferir en la vinculación entre la atopía y el asma, presentan un gran potencial para reducir el número de casos de asma.

**COMENTARIO:** La encuesta NHANES III recoge datos de más de 30.000 pacientes. Se efectuaron pruebas cutáneas para la alergia en más de 10.000 de ellos. Debido a la magnitud de la muestra, determinar que el 56% de los casos de asma era atribuible a la alergia es concluyente. Los autores sugieren que las medidas que bloquean la vinculación asma-alergia, tal como la inmunoterapia, podrían reducir el impacto global del asma.

S. M. F.

Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B: Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1139-1145. ♦♦

## ¿Cuántas jeringas de epinefrina necesitan los pacientes bajo riesgo de anafilaxis alimentaria?

**E**N los departamentos de emergencia (DE) de los Estados Unidos se atienden con frecuencia reacciones anafilácticas a los alimentos. Se recomienda la epinefrina autoinyectable para todos los pacientes bajo tal riesgo. Estudios recientes, basados en datos limitados, sugieren que estos pacientes deberían contar con dos dosis de epinefrina inyectable en todo momento. El presente estudio evaluó la necesidad de dosis múltiples de

epinefrina para los pacientes con anafilaxis alimentaria.

Este estudio retrospectivo incluyó 34 pacientes atendidos en un DE con motivo de reacciones alérgicas agudas a alimentos en un período de 13 meses. Se evaluó la cronología del comienzo de los síntomas, junto con el número de dosis de epinefrina administradas antes y después de que el paciente arribase al DE.

De 19 pacientes con anafilaxia, 12 recibieron al menos una dosis de epinefrina. De ellos, tres recibieron dos dosis. Si bien las cifras eran demasiado bajas para hacer un análisis estadístico, las dosis múltiples de epinefrina parecieron ser más probables en los pacientes con reacciones anafilácticas al maní y a las nueces de distintas especies, y en los casos de hipotensión. El tiempo transcurrido a partir de la ingestión no pareció afectar la probabilidad de la necesidad de recibir más de una dosis de epinefrina.

Este pequeño estudio sugiere que el 16% de los pacientes atendidos en el DE con motivo de anafilaxis alimentaria requieren dosis múltiples de epinefrina. Los resultados corroboran la recomendación de que los pacientes bajo riesgo de sufrir tales reacciones lleven consigo dos dosis de epinefrina autoinyectable.

**COMENTARIO:** Este artículo aporta respaldo adicional al concepto de contar con dos dosis de epinefrina para el tratamiento de la anafilaxis alimentaria—particularmente en el caso de pacientes con sensibilidad al maní, las nueces de distintas especies, y los mariscos. Los datos revelan que en el 16% de los casos los pacientes tratados en el DE necesitaron dos dosis de epinefrina. Este hallazgo es similar al de una encuesta anterior que reveló que el 25% de los pacientes con anafilaxia causada por los alimentos necesitan dos dosis. Este estudio tiene la limitación de que solamente se incluyeron pacientes tratados en el DE, lo que implica que la necesidad de una segunda dosis es probablemente inferior al 16% si asumimos que las personas que no recurrieron al DE fueron tratadas con una sola dosis. Sin embargo, para estar preparados necesitamos dos dosis.

D. K. L.

Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr: Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:429-432. ♦♦

## Las alergias pueden desempeñar un papel causal en las enfermedades crónicas del oído medio

**L**AS alergias nasales pueden contribuir al desarrollo de otitis media secretoria (OMS) crónica u otitis media con derrame. Se evaluó la alergia nasal como posible causa de la OMS crónica en adultos; el estudio incluyó el empleo de pruebas de provocación combinadas con timpanometría.

El estudio incluyó 69 pacientes, de 16 a 26 años de edad, derivados a un departamento de alergia para la evaluación de una OMS bilateral crónica de larga data. En todos los pacientes se sospechaba la presencia de alergia nasal con obstrucción y otros síntomas▶▶

recurrentes de rinitis. Los pacientes fueron sometidos a pruebas de provocación nasal, incluso un total de 173 pruebas con distintos alérgenos inhalados efectuadas por rinometría. Estas pruebas se combinaron con timpanometría de conducción aérea con tonos puros para evaluar las respuestas del oído medio en relación con las respuestas nasales. A fines de comparación, se sometieron 42 pacientes con rinitis alérgica pero sin antecedentes de participación del oído medio a pruebas similares.

El 78% de los pacientes con OMS presentaron distintos tipos de respuestas nasales positivas. De un total de 129 respuestas nasales, 117 estaban asociadas con cambios en la presión del oído medio. En los sujetos de control, que tenían solamente rinitis alérgica, las respuestas nasales no se acompañaron de cambios timpanométricos significativos.

La alergia conducente a una disfunción de la trompa de Eustaquio puede contribuir a una OMS crónica en algunos pacientes adultos. Las pruebas nasales de provocación con alérgenos, combinadas con la timpanometría, constituyen un recurso de diagnóstico útil, con posibles repercusiones para el tratamiento.

**COMENTARIO:** La asociación entre rinitis alérgica y afección del oído medio es una observación clínica no bien explicada. El hecho de que muchos pacientes con rinitis alérgica no desarrollan otitis media con derrame respalda la tesis de que para que se afecte el oído es necesario un factor predisponente, posiblemente anatómico. Este nuevo estudio confirma este concepto. Algunos podrían sostener que la dosis de alérgeno empleada en la provocación nasal excede la exposición natural y produce resultados que no reflejan la realidad. El desafío relativo a cómo tratar a estos sujetos persiste, ya que la mayoría de los datos indica que una terapia nasal eficaz no mejora la enfermedad del oído.

D. K. L.

*Pelikan Z: The role of nasal allergy in chronic secretory otitis media.*

*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:401-407. ◆◆

## BREVES CLÍNICOS

### La experiencia revela el valor del concentrado de C1-INH humano en el angioedema hereditario

**E**l angioedema hereditario (AEH) es causado por una deficiencia hereditaria del inhibidor de C1 (C1-INH). El concentrado de C1-INH humano (hC1-INH) es de eficacia probada en el tratamiento de los ataques agudos y en la prevención a corto plazo, y también podría ser útil en la prevención a largo plazo. Se informa sobre una experiencia de 10 años con concentrado de hC1-INH acumulada en un centro húngaro de AEH.

Desde 1996, los autores han usado el concentrado de hC1-INH para tratar un total de 468 ataques edematosos agudos en pacientes con AEH. A una dosis de 500 U, el

concentrado proporcionó un alivio rápido del edema abdominal, subcutáneo y laríngeo grave. En ningún caso los ataques progresaron después del tratamiento ni se repitieron dentro de las 72 horas. Los pacientes continuaron respondiendo a la misma dosis de concentrado después de tratamientos repetidos. La experiencia incluyó un tratamiento eficaz de 94 ataques en niños y de 6 en mujeres embarazadas. No hubo reacciones adversas ni infecciones víricas, ni tampoco indicios de anticuerpos a la proteína purificada.

Esta experiencia respalda la seguridad y eficacia del concentrado de hC1-INH en el tratamiento de los ataques de AEH y en la profilaxis a corto plazo. Este tratamiento debe hacerse disponible a todos los pacientes con AEH.

**COMENTARIO:** Este informe documenta esta singular experiencia húngara de 10 años de empleo del C1-INH purificado y liofilizado derivado de plasma humano, que se mostró muy eficaz y seguro en pacientes con ataques agudos de AEH. Su eficacia fue mayor cuando se administró al comienzo del ataque. El concentrado de hC1-INH fue además útil en la profilaxis a corto plazo en los pacientes que necesitaron anestesia general y fue seguro en las pacientes embarazadas. El angioedema hereditario es un trastorno que pone en peligro la vida; los pacientes estarán agradecidos cuando esta opción terapéutica segura y eficaz esté disponible en los Estados Unidos.

S. M. F.

*Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, et al: Hereditary angioedema (HAE): a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy.*

*J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:941-947. ◆◆

### El montelukast reduce las reacciones locales a la inmunoterapia

**L**AS reacciones locales (RL) a la inmunoterapia con alérgeno constituyen un problema frecuente que puede limitar el cumplimiento por parte del paciente. El tratamiento con antihistamínicos puede reducir estas reacciones pero generalmente no las previene. Se evaluó el montelukast como una alternativa al manejo de las RL asociadas con la inmunoterapia.

Se asignaron aleatoriamente 15 pacientes sometidos a inmunoterapia acelerada con motivo de reacciones graves a la ponzoña de himenópteros a recibir premedicación con placebo, montelukast 10 mg, o desloratadina 10 mg. En comparación con el placebo, el montelukast demoró la aparición de RL superiores a 3 cm. No hubo diferencias en las RL después del pretratamiento con desloratadina frente al placebo. No se pudo demostrar diferencias significativas entre el montelukast y la desloratadina. No se observaron diferencias en cuanto al prurito entre los tres grupos.

El montelukast parece reducir las RL en los pacientes sometidos a inmunoterapia con alérgeno. Este pequeño estudio piloto no reveló diferencias significativas en la reducción de las RL entre la desloratadina y el placebo.



**COMENTARIO:** Las reacciones locales son frecuentes con la inmunoterapia específica, y está demostrado que la premedicación con antihistamínicos es beneficiosa contra las RL. Este interesante estudio evaluó al montelukast frente a la desloratadina en pacientes con reacciones anafilácticas graves a los himenópteros en un protocolo acelerado. En comparación con el placebo, las RL fueron significativamente demoradas por el montelukast, pero no por la desloratadina. Sin embargo, debido a la reducida magnitud de la muestra, los autores no pudieron determinar que el montelukast haya prevenido las reacciones sistémicas.

M. F.

Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, et al: Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy.

Int Arch Allergy Immunol 2007;144:137-142. ◆◆

relación con el momento de medir la hiperactividad y la necesidad de amplios recursos para obtener medidas de hiperactividad de fuentes múltiples

M. F.

McCann D, Barrett A, Cooper A, et al: Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2007;370:1560-1567. ◆◆

## ¿Afectan a la conducta los aditivos alimentarios?

SE han expresado preocupaciones acerca de los posibles efectos sobre la conducta de los colorantes y aditivos artificiales en los niños. A 153 niños de edad preescolar y escolar se les dio a beber en forma aleatorizada y doble ciego bebidas que contenían benzoato de sodio más una de dos mezclas de colorantes y aditivos, o una bebida placebo. Para calcular una puntuación global de hiperactividad se emplearon las evaluaciones de los padres y maestros. Además, los niños mayores fueron sometidos a una prueba computarizada de atención.

Una de las dos mezclas tuvo un efecto adverso significativo sobre la puntuación de hiperactividad de los preescolares, en comparación con la bebida placebo: magnitud de efecto de 0,20. La otra bebida no tuvo tal efecto. La asociación no se alteró al analizar niños que consumieron más del 85% de la bebida y que tenían todos los datos requeridos.

Este último análisis reveló un efecto significativo de ambas mezclas sobre la puntuación de hiperactividad en los niños de más edad: magnitud de efecto de 0,12 y 0,17, respectivamente. Los resultados le dan crédito a la preocupación acerca de los efectos de los colorantes y aditivos sobre la conducta de los niños.

**COMENTARIO:** Persiste la controversia acerca de las reacciones conductuales a los colorantes y aditivos. Se ha sugerido que estas sustancias afectan a la conducta de los niños. Este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó sus efectos sobre la conducta en niños entre 3 y 8 a 9 años de edad, sobre la base de las evaluaciones de maestros y padres. Resulta interesante observar que el aumento de la hiperactividad atribuible al colorante artificial o al preservativo benzoato de sodio, o a ambos, se observó en la población general y no sólo en niños con un trastorno de déficit de la atención e hiperactividad. Entre las limitaciones de este estudio se encuentran la falta de control cronológico de la provocación en

## RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

**COMENTARIO:** Usted quizá cree saber en qué consiste la displasia broncopulmonar (DBP), pero es muy probable que se esté engañando. Es muy diferente del asma en casi todos sus aspectos, y los medicamentos para el asma son a menudo inútiles. ¿Sabía usted que hay una forma nueva y una forma antigua de DBP? Cuando se trata de la DBP hay más preguntas que respuestas, y esta reseña ofrece un buen tratamiento de todas ellas.

R. J. M.

Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth.

New Engl J Med. 2007;357:1946-1955. ◆◆

**COMENTARIO:** Frecuentemente acuden al alergólogo pacientes de todas las edades que manifiestan sufrir síntomas gastrointestinales y buscan identificar una alergia alimentaria. La enfermedad celíaca afecta al 1% de la población, y tiene síntomas diversos, además de la diarrea. En efecto, ¿sabía Ud. que el estreñimiento puede ser el motivo principal de consulta? Este artículo hace una revisión de conjunto de la enfermedad celíaca y sus complicaciones, pruebas de diagnóstico y tratamientos.

R. J. M.

Green PHR, Cellier C: Celiac disease.

N Engl J Med. 2007;357:1731-1743. ◆◆

**COMENTARIO:** Está probado que los leucotrienos actúan como mediadores en la patogénesis del asma. Quizás usted no sepa que desempeñan un papel en el cáncer, las enfermedades vasculares y las infecciones. Los leucotrienos y las citocinas se comunican entre sí y se regulan mutuamente. Esta excelente reseña aborda éstos y otros fenómenos.

R. J. M.

Peters-Golden M, Henderson WR Jr: Leukotrienes.

N Engl J Med. 2007;357:1841-1854. ◆◆

**COMENTARIO:** En los niños hay un número de trastornos que imitan al asma y que deben ser considerados en el diagnóstico diferencial, ya sea al momento de la evaluación inicial o durante la reevaluación de un asma que responde mal al tratamiento. Esta es una reseña completa de estas afecciones que se "disfrazan" de asma.

K. R. M.

Weinberger M, Abu-Hasan M: Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma.

Pediatrics. 2007;120:855. ◆◆

**COMMENT:** Este segundo artículo en la serie sobre inmunodeficiencia proporciona recomendaciones prácticas para la interpretación de las respuestas de los anticuerpos neumocócicos en la evaluación de la inmunoterapia funcional. La información está influida por las opiniones de los autores, pero éstos tienen una amplia experiencia. El desafío más grande es la falta de estandarización de las pruebas entre los distintos laboratorios así como la inexistencia de una definición de los valores normales y de las respuestas normales en los distintos grupos etarios, ya que la edad influye sobre la respuesta a la mayoría de los polisacáridos neumocócicos. A pesar de las limitaciones de nuestros conocimientos actuales, este ensayo brinda una valiosa orientación para nuestra investigación de la inmunodeficiencia

D. K. L.

Paris K, Sorensen RU: Assessment and clinical interpretation of polysaccharide and antibody responses.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:462-464. ◆◆

American College of  
Allergy, Asthma & Immunology

85 West Algonquin Road, Suite 550  
Arlington Heights, IL 60005-4425

PRSR-STD  
US POSTAGE  
PAID  
PERMIT NO 4453  
ATLANTA, GA