

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 4

Julio y agosto de 2008

El tratamiento de rutina combinado con corticoesteroides inhalados/agonistas β_2 de acción prolongada según sea necesario produce buenos resultados

LAS directrices actuales para el tratamiento del asma prescriben una terapia temprana con corticoesteroides inhalados (CEI) con el agregado de agonistas β_2 de acción prolongada si fuera necesario. El CEI budesonida se utilizó en combinación con el agonista β_2 de acción prolongada formoterol como terapia de rescate y mantenimiento. Se evaluó la eficacia y el costo de este enfoque en pacientes con asma persistente.

Este ensayo aleatorizado de diseño abierto incluyó 1.583 pacientes de 12 años o más. Todos tenían asma persistente a pesar del tratamiento diario con CEI solos o combinados con agonistas β_2 de acción prolongada. Los pacientes del grupo de intervención recibieron terapia de rescate y mantenimiento con budesonida/formoterol

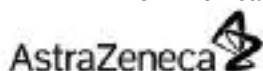
(160/4,5 μ g) dos veces por día según necesidad. Los controles recibieron el tratamiento de elección convencional. Ambos grupos recibieron 6 meses de tratamiento. Los criterios de valoración principales fueron las exacerbaciones del asma, el uso de medicación de rescate y la dosis total de CEI. También se evaluaron los costos.

Ambos grupos fueron similares en cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación grave y la tasa de exacerbaciones graves. Hubo una reducción del 41% en la cantidad de visitas al departamento de emergencias o al hospital entre los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento y rescate con budesonida/formoterol, aunque la diferencia no fue significativa. En el grupo de intervención hubo una reducción del 26% en la dosis media de CEI y una reducción del 14% en el uso de medicamentos de rescate. La terapia de mantenimiento y rescate con budesonida/formoterol también se asoció con menores costos, incluyendo el costo de los medicamentos para el asma y el costo total por paciente. En un subgrupo de 115 pacientes, el recuento de eosinófilos en el esputo ➤➤

TABLA DE MATERIAS

- | | |
|---|--|
| 1 El tratamiento de rutina combinado con corticoesteroides inhalados/agonistas β_2 de acción prolongada según sea necesario produce buenos resultados | 9 ¿Qué es lo nuevo en relación con el asma y los atletas de alto nivel? |
| 2 El New England Journal of Medicine y la inmunoterapia sublingual | 9 La provocación nasal con alérgeno produce sinusitis |
| 3 Nuevos datos sobre la evolución de las respuestas a la inmunoterapia | 10 La relación sobrepeso-asma comienza en la infancia |
| 3 La alergia a agentes de alto peso molecular puede resolverse sola | 10 El sobrepeso podría no incrementar el riesgo de asma en estadounidenses de origen asiático |
| 4 Tener un perro durante los primeros años de vida reduce la sensibilización | 11 ¿Es el uso neonatal de antibióticos un factor de riesgo para la respiración sibilante? |
| 4 Cinco fenotipos de tos y sibilancia en la infancia temprana | 11 BREVES CLÍNICOS |
| 5 El tratamiento con anti-IL-5 es eficaz en el síndrome hipereosinofílico | 11 El Lactobacillus GG no previene la dermatitis atópica |
| 6 Diferentes pruebas de determinación de IgE específicas producen resultados distintos | 12 El polimorfismo del gen IL-4 más el humo de tabaco en el ambiente aumentan la respiración sibilante en niños pequeños de raza negra |
| 6 El polimorfismo de CHI3L1 afecta los niveles de YKL-40. Relación con el riesgo de asma | 12 Un estudio examina la evolución desde la deficiencia selectiva de IgA a la inmunodeficiencia variable común |
| 7 Mutaciones del gen FLG asociadas con fenotipos de eccema | 13 Alelos HLA de clase I y II en la urticaria crónica |
| 7 El tratamiento precoz con CEI mejora el control del asma de diagnóstico reciente | 13 En pacientes seleccionados, las pruebas de provocación alimentaria a rótulo abierto son seguras |
| 8 La exposición al diisocianato de hexametileno causa respuestas inmunitarias innatas | 14 ¿Cuál es la mejor prueba para la alergia a los ratones? |
| 8 ¿Cuáles son los mejores sitios para la ITSL? | 15 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 AllergyWatch®.

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 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 ACAA; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2008 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

fue similar y bien controlado en ambos grupos.

En pacientes con asma persistente, la terapia de mantenimiento y rescate con budesonida/formoterol controla la enfermedad al menos con la misma eficacia que el tratamiento indicado por las pautas terapéuticas actuales. La combinación CEI/agonistas β_2 de acción prolongada para mantenimiento/rescate reduce la dosis de CEI y los costos, a la vez que mantiene un buen control de la inflamación de las vías respiratorias.

COMENTARIO: *Este estudio compara la terapia fija y de rescate con budesonida y formoterol con el tratamiento convencional. Se logró un control clínico similar o superior en comparación con la práctica convencional. Cabe destacar que el costo y la dosis de corticoesteroides fueron menores, mientras que se mantuvo el control de la inflamación eosinofílica.*

B. E. C.

Sears MR, Boulet L-P, Laviolette M, et al: Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma.

Eur Respir J. 2008;31:982-989. ◆◆

El New England Journal of Medicine y la inmunoterapia sublingual

LA inmunoterapia subcutánea (inyectable) es el tratamiento de rutina para los síntomas de alergia en los Estados Unidos, y es la única forma de inmunoterapia que se encuentra actualmente aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos. En Europa, la inmunoterapia sublingual (ITSL) se introdujo como una alternativa a la inmunoterapia subcutánea, a pesar de la falta de datos sobre su eficacia en ese momento. Tras presentar un ejemplo ilustrativo de un paciente con fiebre del heno (rinitis polínica), este artículo analiza los datos que respaldan el uso de ITSL como opción de tratamiento.

En Europa, el uso de la ITSL es hoy muy común en pacientes que de otro modo recibirían inmunoterapia subcutánea (inyectable). La única ITSL disponible comercialmente es Grazax, un extracto de polen de hierba. En los Estados Unidos, todavía no se ha aprobado ningún agente para la ITSL. Los pacientes pueden comenzar la ITSL con la dosis completa de mantenimiento, es decir sin el aumento de dosis gradual que se usa en la inmunoterapia subcutánea. Los ensayos y la experiencia clínica respaldan la eficacia de la ITSL, aunque la mayoría de los pacientes continúa utilizando otros medicamentos para el alivio de los síntomas. Ante la falta de datos firmes de ensayos clínicos, en la práctica clínica se utilizan diversas formas de ITSL, incluyendo alérgenos no estudiados y preparaciones de alérgenos combinados. El costo de la ITSL es de aproximadamente \$1.700 dólares por año.

El principal efecto secundario de la ITSL es la irritación local. No se han notificado casos de anafilaxia con Grazax. Los asuntos ligados a la estandarización en la inmunoterapia con alérgenos plantean problemas especiales con la ITSL, que utiliza dosis muchas veces más altas que las de la inmunoterapia subcutánea. La eficacia de las combinaciones de alérgenos formuladas en el consultorio del alergólogo no ha sido evaluada adecuadamente. También quedan interrogantes acerca de la duración óptima de la ITSL, su eficacia relativa en comparación con la inmunoterapia subcutánea y su eficacia en los niños.

Para el paciente presentado en el ejemplo ilustrativo (un profesional muy ocupado, sensibilizado predominantemente al polen de hierba), el autor recomendaría una prueba de 3 meses con ITSL antes de la estación de polen. Al concluir la estación, el paciente volvería a ser evaluado para considerar el uso de un ciclo de tratamiento completo de 3 años de duración. La falta de consenso internacional sobre el papel de la ITSL se refleja en la falta de protocolos específicos en las guías de tratamiento para la alergia.

COMENTARIO: La inmunoterapia sublingual está disfrutando de cierta popularidad, especialmente en Europa. Esta viñeta clínica ofrece una oportunidad para analizar la ITSL, incluida la falta de un producto para ITSL aprobado por la FDA en este país, la ausencia de estudios comparativos entre la ITSL y la inmunoterapia subcutánea, la falta de pruebas de efectividad a dosis bajas, las inquietudes relativas a la capacidad de absorción de distintos alérgenos en la mucosa oral, la falta de protocolos para estudiar la duración del tratamiento, la falta de pruebas de la eficacia en los niños, y el costo considerable de una terapia con tantas incertidumbres (unos \$1.700 por año en Europa). ¿Con qué fundamento están ofreciendo este tratamiento algunos médicos de los EE.UU.? ¿Existen cuestiones éticas a considerar?

R. J. M.

Frew AJ: Sublingual immunotherapy.

N Engl J Med. 2008;358:2259-2264. ◆◆

Nuevos datos sobre la evolución de las respuestas a la inmunoterapia

La inmunoterapia con alérgenos específicos modifica eficazmente la respuesta al antígeno en pacientes con rinitis alérgica estacional. La respuesta a la inmunoterapia implica tanto mecanismos de regulación celular como humoral, pero el proceso por el cual la inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria específica para un alérgeno evolucionan no ha sido nunca estudiado en detalle. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes sometidos a inmunoterapia por rinitis alérgica.

El estudio incluyó 18 pacientes con rinitis alérgica estacional grave causada por polen de hierba. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: un grupo recibió 1 año de inmunoterapia con vacuna de polen de hierba adsorbido en alumbre, el otro recibió inyecciones de placebo. Se efectuaron evaluaciones repetidas de respuestas de fases temprana y tardía a alérgenos intradérmicos y respuestas celulares al alérgeno del polen de hierba. Se midieron los niveles séricos de la IgG4 e IgA específicas para alérgenos, y se evaluó la actividad inhibitoria en ensayos biológicos de respuestas para la IgE.

Los pacientes que recibieron inmunoterapia activa para polen de hierba presentaron una reducción en las puntuaciones de síntomas y en la reactividad conjuntival. A las 2 a 4 semanas del inicio del tratamiento, mientras las dosis de alérgenos eran bajas, la inmunoterapia activa se correlacionó con un aumento de la producción de interleucina-10 (IL-10) y una inhibición de las reacciones cutáneas de fase tardía. Con dosis de alérgeno más altas, se observó la aparición de IgG4 e IgA séricas específicas para alérgeno a las 6 y 12 semanas, junto con actividad de anticuerpos inhibidores para la liberación de histamina por basófilos y para la unión de alérgeno a células B facilitada por IgE. Estos cambios ocurrieron antes de la inhibición de las respuestas cutáneas de fase temprana.

Los resultados proporcionan una mejor comprensión de la evolución de las respuestas inmunológicas y clínicas a la inmunoterapia a través del tiempo en pacientes con rinitis alérgica estacional. Los aumentos de la producción de IL-10 ocurren antes que las respuestas clínicas. Los anticuerpos inhibidores aparecen más tarde y podrían ser necesarios en la modulación de los eventos mediados por la IgE y para la eficacia clínica.

COMENTARIO: Los cambios inmunológicos inducidos por la inmunoterapia con alérgenos incluyen inducción temprana de IL-10 y supresión concomitante de respuestas cutáneas tardías a alérgenos durante las primeras 2 a 4 semanas, incluso antes de que se produzca un efecto clínico significativo. Después de 6 a 12 semanas, la IgG4 y la IgA específicas para alérgeno aumentan y hay supresión de respuestas cutáneas tempranas a alérgenos así como una buena respuesta clínica. ¿Podría utilizarse la respuesta temprana de IL-10 para predecir la eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual?

S. M. F.

Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, et al: Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1120-1125. ◆◆

La alergia a agentes de alto peso molecular podría resolverse sola

La exposición a agentes de alto peso molecular puede causar síntomas alérgicos en trabajadores de muy distintas actividades, tales como panaderos (harina) y profesionales de la salud (látex). Hay pocos datos prospectivos sobre los riesgos de salud asociados con estas exposiciones ocupacionales. Se estudió a aprendices de varias ocupaciones con el fin de evaluar las manifestaciones de la alergia ocupacional de largo plazo por exposición a agentes de alto peso molecular.

El estudio prospectivo incluyó sujetos expuestos a alérgenos de alto peso molecular durante programas de formación en los sectores de salud animal, industria pastelera e higiene dental. Las evaluaciones incluyeron un cuestionario sobre síntomas respiratorios, pruebas epicutáneas, espirometría y pruebas de provocación con metacolina. El análisis se concentró especialmente en la incidencia y la remisión de la sensibilización, en los síntomas alérgicos y en la hiperreactividad bronquial. El seguimiento continuó en los años posteriores a la finalización del programa de formación.

El estudio incluyó 384 sujetos, de los cuales el 78% tenía un empleo vinculado a su programa de formación durante el período de seguimiento. En este grupo, la incidencia de sensibilización fue de 1,3 por 100 personas-años. Otras incidencias por 100 personas-años fueron de 1,7 para los síntomas de rinoconjuntivitis, de 0,7 para los síntomas torácicos/respiratorios, y de 2,0 para la hiperreactividad bronquial. >>>

Entre los aprendices que se volvieron sensibles durante el período de formación, el índice de desensibilización fue de 18,5 por 100 personas-años para aquellos que tenían empleos no relacionados con su formación, frente al 9,5 por 100 personas-años en aquellos que permanecieron en el mismo campo laboral. En aquellos que no mantuvieron empleos en el área ocupacional de su formación, otros índices de remisión por 100 años persona fueron de 9,6 para los síntomas de rinoconjuntivitis y torácicos/respiratorios y de 12,4 para la hiperreactividad bronquial. Se determinaron varias características asociadas con la incidencia y la remisión de todas las manifestaciones clínicas analizadas.

Para los aprendices con exposición ocupacional a agentes de alto peso molecular, los índices de sensibilización, los síntomas de alergia y la hiperreactividad bronquial fueron mayores durante el período de formación que durante los años de trabajo subsiguientes. Entre los trabajadores que desarrollaron síntomas durante el período de formación, los índices de remisión fueron más altos que los de aquellos que se dedicaron a trabajos que no estaban relacionados con su capacitación. Es necesario realizar estudios similares en trabajadores expuestos a agentes de bajo peso molecular.

COMENTARIO: Este estudio realizó un seguimiento de más de 400 trabajadores expuestos a alérgenos ocupacionales de alto peso molecular desde la etapa de formación en el oficio hasta completar los primeros 8 años de sus carreras. El hallazgo más notable fue que muchos trabajadores sensibilizados mejoraron a pesar de estar continuamente expuestos al alérgeno ofensivo. No se conoce cuál es el mecanismo de este fenómeno.

B. E. C.

Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, et al: Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents.

Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:871-879. ◆◆

Tener un perro durante los primeros años de vida reduce la sensibilización

HAY datos contradictorios con respecto a cómo tener un perro durante la infancia influye en el desarrollo posterior de alergias. Aunque la mayoría de los estudios han sugerido que tener un perro durante la infancia y la sensibilización a aeroalérgenos brindan un efecto protector, otros no han encontrado tal relación. Este estudio evalúa el posible papel que juega la exposición a la endotoxina en la relación entre la exposición a los perros y la sensibilización alérgica y la atopía en la infancia.

El estudio incluyó datos de dos estudios alemanes en cohortes de nacimiento: 1.962 sujetos del Programa alemán de intervención en la nutrición infantil (German Infant Nutrition Intervention Programme, GINI) y 1.193 del estudio sobre Influencia de factores relacionados con el estilo de vida en el sistema inmunitario humano y desarrollo de alergias en los niños (Influences of Lifestyle

Related Factors on the Human Immune System and Development of Allergies in Children, LISA). Ambos estudios incluyeron datos sobre el contacto con perros y la exposición a endotoxina en ambientes interiores durante la lactancia y la niñez temprana, así como sobre los síntomas alérgicos y la enfermedad alérgica diagnosticada por un médico hasta los 6 años.

Tener un perro se asoció a una reducción significativa del riesgo a la sensibilización a alérgenos mixtos de polen e inhalados. Este efecto protector fue particularmente fuerte entre los niños expuestos a un perro en la casa durante el primer año de vida. En contraste, la exposición a perros fuera del hogar, que no eran propiedad de la familia, no se relacionó con la sensibilización. Asimismo, tener un perro en la infancia temprana no reveló ninguna relación con la sensibilización a los perros ni con los síntomas alérgicos y las enfermedades alérgicas en el seguimiento.

La exposición a la endotoxina del polvo doméstico durante la lactancia no se relacionó con la sensibilización posterior. Los efectos protectores de tener un perro siguieron siendo significativos después de la estratificación por antecedentes de enfermedad alérgica en los padres y entre niños sin exposición doméstica al humo de tabaco en el ambiente.

Como en la mayoría de los informes previos, este estudio revela que tener un perro durante la infancia temprana se asocia con una reducción del riesgo de sensibilización a alérgenos inhalados. Este efecto no está relacionado con la exposición a endotoxina en ambientes interiores durante la lactancia. Tener un perro y tener contacto con perros no se relaciona con la prevalencia de la enfermedad alérgica ni con los síntomas alérgicos de los 4 a los 6 años de edad.

COMENTARIO: Tener perros en la infancia temprana se asoció con una baja prevalencia de sensibilización al polen y a los alérgenos inhalados a través del tiempo. El hallazgo de interés que se deriva de este estudio es que la exposición a endotoxina del polvo doméstico no afectó los parámetros evaluados. La hipótesis de la higiene sigue siendo un enigma.

B. E. C.

Chen C-M, Morgenstern V, Bischof W, et al: Dog ownership and contact during childhood and later allergy development.

Eur Respir J. 2008;31:963-973. ◆◆

Cinco fenotipos de tos y sibilancia en la infancia temprana

ES importante distinguir entre los varios trastornos que pueden clasificarse como asma infantil. Las definiciones tradicionales basadas en fenotipos tienen limitaciones importantes: por lo general se limitan a una única dimensión de la enfermedad y pueden no reflejar el proceso que subyace a la enfermedad. Una técnica denominada análisis de clases latentes, desarrollada para identificar diferentes subconjuntos dentro



de poblaciones heterogéneas, se utilizó para analizar los distintos fenotipos del asma infantil.

El estudio incluyó datos longitudinales de una cohorte, basada en la población, de 1.650 preescolares, que comprendía a 319 individuos con sibilancia o tos crónica notificada por los padres. Para definir los subconjuntos de pacientes se realizó un análisis de clases latentes, incluyendo datos multidimensionales sobre síntomas, pruebas epicutáneas, función pulmonar, y reactividad de las vías respiratorias. Se utilizaron datos del seguimiento para comparar los parámetros de evaluación en los niños de edad escolar pertenecientes a los distintos grupos de fenotipos.

El análisis de clases latentes identificó tres tipos de fenotipos con sibilancias: sibilancia persistente atópica, sibilancia persistente no atópica y sibilancia vírica transitoria; asimismo, identificó dos fenotipos de tos: tos persistente y tos transitoria. Al analizar los parámetros de evaluación, las tasas de sibilancia, tos crónica y uso de medicamentos inhalados subsiguientes difirieron significativamente entre estos cinco grupos. Los cinco fenotipos fueron similares a las definiciones tradicionales en ciertos aspectos importantes. Al mismo tiempo, ayudaron a resolver discrepancias con las categorizaciones previas: por ejemplo, la sibilancia transitoria frente a la persistente y la sibilancia vírica frente a la debida a múltiples disparadores.

Mediante un enfoque multidimensional, el análisis de clases latentes identifica fenotipos de tos y sibilancia de significancia clínica específica en los preescolares. Estas definiciones pueden tener valor para la investigación y la práctica clínica. Se deberían realizar estudios similares en enfermedades respiratorias obstructivas en adultos, para las cuales las definiciones basadas en fenotipos son igual de importantes.

COMENTARIO: Este excelente estudio de más de 1.600 niños determina fenotipos de tos y sibilancia con una caracterización muy detallada. Es notable la falta de disminución de la función pulmonar entre los sibilantes transitorios observada en el Estudio respiratorio de los niños de Tucson (Tucson Children's Respiratory Study). Este tipo de análisis ayudará a definir mejor los grupos para los estudios de historia natural.

B. E. C.

Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, et al: Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis.

Eur Resp J. 2008;31:974-981. ◆◆

El tratamiento con anti-IL-5 es eficaz en el síndrome hipereosinofílico

LOS pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) tienen niveles sanguíneos altos persistentes de eosinófilos sin causa identificable, lo que ocasiona daños en órganos terminales y episodios tromboembólicos. La mayoría de los pacientes responden a los corticoesteroides, pero los efectos secundarios y las reacciones adversas son comunes con estos agentes. En

este estudio se probó el mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-5 (IL-5), para determinar su seguridad y eficacia en el tratamiento del SHE.

El ensayo aleatorizado multinacional incluyó 85 pacientes con SHE cuyos recuentos de eosinófilos en sangre eran de 1.500/ml o más altos y presentaban afectación de órganos vinculada a los eosinófilos sin causa secundaria identificable. Todos los pacientes eran negativos para el gen de fusión FIPL1L1-PDGRA, que representa una variante mieloproliferativa del SHE. Todos necesitaban monoterapia con prednisona, de 20 a 60 mg/d, para alcanzar un estado clínico estable con un recuento de eosinófilos inferior a 1.000/ml.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con mepolizumab o placebo, con una disminución gradual de la dosis de prednisona a lo largo de 32 semanas. Se comparó el porcentaje de pacientes de cada grupo que alcanzó una dosis de prednisona de 10 mg/d o menos durante un período de 8 semanas como mínimo.

El 84% de los pacientes asignados a mepolizumab alcanzaron el criterio de valoración principal, en comparación con el 43% de los pacientes del grupo que recibió placebo: cociente de riesgo de 2,90. Los pacientes que respondieron a mepolizumab no mostraron un aumento en la actividad de la enfermedad. El recuento de eosinófilos en sangre cayó a menos de 600/ml durante 8 semanas o más en el 95% de los pacientes en el grupo que recibió mepolizumab, en comparación con el 45% de los pacientes del grupo que recibió placebo; cociente de riesgo de 3,53. Hubo 14 acontecimientos adversos graves, incluida una muerte, en 7 de los pacientes asignados a mepolizumab, en comparación con 7 acontecimientos adversos graves en 5 de los pacientes del grupo de placebo.

El tratamiento anti-IL-5 con mepolizumab puede disminuir el recuento de eosinófilos en sangre al mismo tiempo que mantiene el control de la enfermedad en pacientes con SHE. Este tratamiento permite reducir significativamente las dosis de corticoesteroides, e incluso suspender los esteroides en muchos pacientes. Una fase de extensión en curso proporcionará datos sobre la seguridad a largo plazo.

COMENTARIO: Los eosinófilos tienen la capacidad de ser las células efectoras primarias en ciertas enfermedades inflamatorias, como el SHE, una rara enfermedad multiorgánica cuyo tratamiento principal consiste en esteroides sistémicos. Se cree que la interleucina-5 es la citocina principal que promueve el exceso de eosinófilos; el mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-5. En este estudio, el mepolizumab fue efectivo para reducir la eosinofilia en el SHE y permitió además una reducción significativa de las dosis de esteroides. Casi el 50% de los pacientes pudieron dejar de utilizar esteroides. El anti-IL-5 no ha sido eficaz en el tratamiento de otros desórdenes asociados con la eosinofilia, particularmente el asma, pero puede ser útil en las enfermedades gastrointestinales y pulmonares principalmente eosinofílicas.

R. J. M.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al: Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab.

N Engl J Med. 2008;358:1215-1228. ◆◆

Diferentes pruebas de determinación de IgE específicas producen resultados distintos

LAS pruebas radioalergosorbentes (RAST), tal como ImmunoCAP, se utilizan comúnmente para medir la IgE específica en pacientes con alergias alimentarias. Los cambios en los niveles de IgE específica para alimentos a través del tiempo se utilizan para guiar el tratamiento de las alergias. La ImmunoCAP no es la única prueba que se utiliza para este propósito; los distintos laboratorios pueden utilizar pruebas diferentes. Este estudio prospectivo comparó las determinaciones de IgE con diferentes pruebas.

El estudio incluyó muestras de 50 pacientes de un consultorio de alergia pediátrica cuyos datos de identificación fueron eliminados. Cada muestra fue analizada para IgE específica para alimentos y otros alérgenos por distintos laboratorios que utilizaron diferentes sistemas de pruebas: ImmunoCAP, Turbo-MP e Immulite. Se comparó la equivalencia de los resultados para la IgE y sus implicancias para predecir la probabilidad clínica de reacciones a alérgenos alimentarios.

Los resultados mostraron variaciones significativas entre las pruebas. Para todos los alérgenos, los niveles de IgE específica fueron más altos con Immulite en comparación con ImmunoCAP. La prueba Turbo-MP sobreestimó los niveles de IgE inducidos por huevo pero subestimó los niveles inducidos por ácaros del polvo y polen de abedul. Hubo también variaciones significativas entre ImmunoCAP y Turbo-MP en relación con los alérgenos de leche, de maní y de gato, sin tendencia en ninguna dirección. Al efectuar una correlación con los datos clínicos, hubo una variabilidad significativa por encima y debajo de los puntos de decisión que puede alterar el manejo de los pacientes con sospecha de alergia, incluyendo discrepancias alrededor de los puntos predictivos de 50% y 95% de positividad para reactividad clínica.

Distintas pruebas RAST pueden producir resultados diferentes en la determinación de los valores de la IgE específica, con potenciales consecuencias para la toma de decisiones clínicas. Para los pacientes con alergias alimentarias, los puntos de decisión establecidos por estudios que utilizan ImmunoCAP no son necesariamente aplicables a las determinaciones realizadas con otras pruebas. Para la vigilancia de los niveles de IgE específica en pacientes individuales a través del tiempo se debe utilizar una única prueba.

COMENTARIO: El poema dice "Una rosa es una rosa. . . ." (Gertrude Stein), pero una RAST no es una RAST. Este estudio comparó tres pruebas comerciales de uso común para la determinación *in vitro* de IgE específica para varios alérgenos alimentarios y ambientales, y encontró que los resultados de las mismas no coincidían muy bien. Esto es importante en la práctica clínica, cuando se decide el riesgo que tiene un paciente de sufrir una reacción alimentaria grave sobre la base de los datos publicados que han sido obtenidos con una prueba diferente a la que usted utiliza. No se trata de un detalle insignificante. Es necesario que sepamos qué prueba es la que utiliza nuestro laboratorio.

R. J. M.

Wang J, Godbold JH, Sampson HA: Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1219-1224. ◆◆

El polimorfismo de CHI3L1 afecta los niveles de YKL-40. Relación con el riesgo de asma

LOS estudios previos han encontrado que los pacientes con asma tienen niveles elevados de YKL-40, una proteína similar a la quitinasa, que podría estar implicada en la inflamación y la remodelación de tejidos. Los niveles circulantes de YKL-40, codificados por el gen CHI3L1 (quitinasa 3-tipo 1), han sido vinculados con la gravedad del asma y con la función pulmonar. Se han observado relaciones similares para los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) en el promotor del CHI3L1 asociadas a niveles elevados de YKL-40. Se realizó un estudio de sondeo genómico amplio de asociación para identificar los genes que afectan los niveles séricos de YKL-40 y sus efectos sobre el asma y la función pulmonar.

Los investigadores midieron los niveles séricos de YKL-40 en una población huterita fundadora que lleva un estilo de vida comunal rural y que casi nunca fuma. Se analizaron distintas relaciones con el SNP de CHI3L1 implicado, y se estudió también el estado del asma y la función pulmonar. Luego, para la variante de CHI3L1 identificada se realizaron estudios de genotipado en una cohorte de nacimiento con alto riesgo de asma, en la que se midieron los niveles séricos de YKL-40 desde el nacimiento hasta los 5 años. También se realizó el genotipado de dos poblaciones de pacientes con asma y controles.

En la población huterita, un SNP (-131C → G) en el promotor CHI3L1 se asoció con niveles séricos elevados de YKL-40. El mismo SNP también se vinculó con presencia de asma, hiperreactividad bronquial y cambios en las mediciones de la función pulmonar. En la cohorte de nacimiento, el SNP del promotor CHI3L1 se asoció con niveles séricos elevados de YKL-40 desde el nacimiento (sangre de cordón umbilical) hasta los 5 años. En las poblaciones de control, el SNP fue un predictor significativo de asma: al alelo -131G se asoció con niveles bajos de YKL-40 circulante y una reducción de aproximadamente el 50% en el riesgo de asma.

Los resultados identifican al CHI3L1 como un gen de susceptibilidad al asma. Un SNP promotor específico en CHI3L1 está asociado con niveles circulantes elevados de YKL-40 y presencia de asma, hiperreactividad bronquial y disminución de la función pulmonar. Es necesario llevar a cabo estudios más amplios que incluyan mediciones de YKL-40 sérica y evaluaciones del estado del asma.

COMENTARIO: La búsqueda del "gen del asma" continúa, aunque probablemente no haya un único ➤➤

gen que cause el asma. El último candidato considerado como gen de susceptibilidad para el asma es el denominado *CHI3L1*, que significa "quitinasa 3-tipo 1". Este gen codifica una proteína sérica llamada *YKL-40* (si alguien sabe por qué, por favor, compártalo conmigo), cuyo nivel se correlaciona con la gravedad del asma, el grosor de la membrana basal bronquial y la función pulmonar. Este estudio muestra que los polimorfismos de un único nucleótido en *CHI3L1* afectan los niveles de *YKL-40*, que están correlacionados con la susceptibilidad al asma. Algún día, este tipo de información podría conducir a algo importante.

R. J. M.

Ober C, Tan Z, Sun Y, et al: Effect of variation in *CHI3L1* on serum *YKL-40* level, risk of asthma, and lung function.

N Engl J Med. 358:1682-1691. ◆◆

Mutaciones del gen *FLG* asociadas con fenotipos de eccema

Las mutaciones del gen *filaggrin (FLG)* se han asociado con el eccema y asma relacionada. Para evaluar los efectos de las mutaciones comunes del *FLG* sobre el eccema, el asma y otras manifestaciones clínicas atópicas, se utilizaron los datos de una numerosa cohorte de nacimiento basada en población del Reino Unido.

El análisis incluyó aproximadamente 7.000 niños nacidos en Inglaterra entre 1990 y 1991, procedentes del Estudio longitudinal Avon de padres y niños (Avon Longitudinal Study of Parents and Children). Se realizaron estudios de genotipado para identificar los dos alelos nulos más comunes del *FLG*: R510X y 2282del4. Se evaluaron los efectos de estas mutaciones sobre el riesgo de eccema y asma relacionada, junto con otras manifestaciones de sensibilización.

Las dos mutaciones se asociaron con un aumento de la prevalencia del asma y con un eccema persistente: el cociente de riesgo para la resolución del eccema entre los sujetos con mutaciones del *FLG* fue del 0,67, en comparación con aquellos que tenían el tipo silvestre del gen *FLG*. Las mutaciones también se asociaron con un aumento del riesgo de asma (cociente de probabilidad = 1,80), especialmente cuando existía eccema (cociente de probabilidad = 3,16). En los sujetos con mutaciones del *FLG* se registró un aumento casi doble de la sensibilización a alérgenos, incluyendo la hierba, el ácaro del polvo doméstico, la caspa de gato y los alérgenos múltiples.

Los niños con mutaciones del *FLG* tienen un mayor riesgo genético de eccema, sibilancia temprana, asma relacionada con eccema y sensibilización a alérgenos comunes. Tienen además menos probabilidades de que su eccema desaparezca con la edad. La información sobre el estado del riesgo *FLG* podría contribuir a una estratificación del riesgo en los niños con eccema, incluyendo una definición de los fenotipos de eccema asociados con sibilancia temprana o con asma.

COMENTARIO: En la búsqueda de las causas primarias de las enfermedades atópicas, el gen que codifica la filagrina, *FLG*, es uno de los principales candidatos. La filagrina es una proteína de barrera en el estrato córneo de la piel, y una deficiencia de esta proteína conduce a una pérdida de la hidratación y a un aumento de la permeabilidad a alérgenos, microorganismos y sustancias irritantes. Este estudio longitudinal de una cohorte de nacimiento mostró que, en la población del Reino Unido, el polimorfismo en el *FLG* se correlaciona con un aumento de la probabilidad de desarrollar "eccema con asma" y que puede ayudar a definir el perfil de riesgo de los niños.

R. J. M.

Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al: The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:872-877. ◆◆

El tratamiento precoz con CEI mejora el control del asma de diagnóstico reciente

Se ha sugerido que el tratamiento precoz con corticosteroides inhalados (CEI) puede mejorar los resultados clínicos en pacientes con diagnóstico reciente de asma. En el estudio de 3 años con diseño doble ciego denominado Tratamiento con esteroides inhalados como terapia regular del asma temprana (Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma, START), el tratamiento precoz con budesonida se asoció con una reducción de las exacerbaciones de asma en 7.241 niños y adultos con asma persistente leve de comienzo reciente. Se comunican los resultados de una fase de extensión de diseño abierto.

La fase de extensión de 2 años incluyó 5.146 pacientes que habían sido originalmente asignados a budesonida o cambiados a medicación desde el grupo de placebo. La dosis de budesonida fue de 200 µg para pacientes de menos de 11 años y de 400 µg para pacientes de más edad, además del tratamiento usual del asma. El parámetro de valoración principal de eficacia fue el cambio en el porcentaje de FEV₁ respecto al valor normal esperado en comparación con los valores iniciales.

Durante los 5 años del estudio, hubo una disminución promedio del 2,22% en el porcentaje normal esperado de FEV₁ después del uso de un broncodilatador. Esto fue así independientemente de que los pacientes fueran asignados inicialmente a la budesonida o al placebo. Sin embargo, el riesgo de reacciones graves relacionadas con el asma fue significativamente menor en pacientes asignados aleatoriamente a la budesonida (cociente de probabilidad de 0,61). Las diferencias en días libres de síntomas ya no fueron significativas durante el tratamiento abierto con budesonida. Los pacientes que estaban originalmente en el grupo de placebo usaron más medicamentos adicionales para el asma tanto durante la fase doble ciego del estudio como en la fase de extensión. ➤➤

Los resultados a 5 años del estudio START muestran efectos beneficiosos de la terapia precoz con CEI en pacientes con asma de inicio reciente. Tras 3 años de tratamiento con placebo, las observaciones en los pacientes inicialmente medicados con budesonida sugieren que el tratamiento precoz con CEI se asocia con un mejor control de la enfermedad y menor necesidad de medicamentos adicionales para el asma. Los resultados respaldan las guías terapéuticas actuales de administración diaria de tratamiento con CEI en pacientes adultos y pediátricos con asma persistente leve.

COMENTARIO: *Todavía se discute si la administración al comienzo de CEI como tratamiento de primera línea para el asma persistente leve de inicio reciente es o no beneficiosa. Este estudio longitudinal (5 años) con muchos pacientes (7.241 pacientes) muestra que el inicio precoz del tratamiento con CEI mejoró los resultados clínicos evaluados, tales como la aparición de episodios de asma graves, y disminuyó la necesidad de medicamentos adicionales para el asma. El último efecto continuó incluso en la fase abierta de extensión, durante la cual los sujetos que no habían recibido CEI fueron transferidos a un régimen con CEI durante dos años. Sin embargo, en el grupo tratado no hubo mejorías en el FEV1 medido tras el uso de un broncodilatador. Este estudio parece confirmar otros datos que indican que los CEI mejoran el control del asma clínica pero no inciden favorablemente sobre la función pulmonar a largo plazo.*

R. J. M.

Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al: *The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1167-1174. ◆◆

La exposición a diisocianato de hexametileno causa respuestas inmunitarias innatas

LOS isocianatos, utilizados en la producción de poliuretano, son una causa importante de asma ocupacional. Estas sustancias químicas muy reactivas causan respuestas inmunitarias adaptativas bien conocidas. Sin embargo, se conoce muy poco sobre su potencial para generar respuestas inmunitarias innatas, que generalmente ocurren primero y regulan la inmunidad adaptativa. Se estudiaron en detalle las respuestas inmunitarias inducidas por la exposición a diisocianato de hexametileno (HDI, por sus siglas en inglés).

En estudios in vitro, se estimularon monocitos de sangre periférica humanos (MSP, por sus siglas en inglés) con conjugados de HDI-albúmina o con antígenos controles. Después de captar los conjugados de HDI-albúmina, los monocitos mostraron cambios morfológicos y de expresión génica/proteica importantes. Los cambios afectaron especialmente a los

genes lisosomales, en particular a las peptidasas y las bombas de protones que participan en la expresión antigénica. También se observaron aumentos de quimiocinas que regulan la migración de monocitos/macrófagos y receptores de reconocimiento de patrones que unen quitina y lipoproteína de baja densidad oxidada.

Se realizaron experimentos in vivo de provocación específica con inhalación de HDI en sujetos humanos. La exposición a HDI se asoció con un incremento abrupto de MSP que tenían un fenotipo de respuesta a HDI-albúmina igual al observado en los estudios in vitro. En sujetos con polimorfismo génico asociado con la ausencia de quitinasa humana tipo 1, hubo una disminución del 46% dependiente de la exposición del nivel sérico de quitinasa 3-tipo 1. No se observó este cambio en sujetos que tenían por lo menos un alelo de quitinasa-1 funcional.

El HDI y los conjugados HDI-albúmina inducen respuestas inmunitarias innatas en humanos hasta ahora no reconocidas. Estas respuestas podrían jugar un papel importante en el desarrollo de alergias ocupacionales a este isocianato. Las variaciones genéticas en las respuestas inmunitarias innatas podrían explicar las variaciones individuales en los resultados observados en los trabajadores expuestos al HDI, así como las diferencias entre el asma relacionada con isocianatos y el asma atópica clásica.

COMENTARIO: *La exposición a isocianatos es una causa importante de asma ocupacional y sirve como ejemplo clásico de sensibilizante de "bajo peso molecular". Este estudio ofrece pruebas de que los isocianatos activan la parte innata del sistema inmunitario, y esto puede ser de ayuda para comprender mejor los trastornos clínicos inducidos por isocianatos.* S. A. T.

Wisniewski AV, Liu Q, Liu J, Redlich CA: *Human innate immune responses to hexamethylene diisocyanate (HDI) and HDI-albumin conjugates.* Clin Exp Allergy. 2008;38:957-967. ◆◆

¿Cuáles son los mejores sitios para la ITSL?

LAS células de Langerhans (CL) orales, como células presentadoras de antígenos, podrían tener un papel importante en la respuesta efectiva a la inmunoterapia sublingual (ITSL). En comparación, los mastocitos orales pueden participar en el prurito oral y el edema submucoso, dos importantes reacciones adversas a la ITSL. A fin de identificar los sitios de aplicación óptimos para la ITSL, los investigadores analizaron la distribución de las CL y los mastocitos en la mucosa oral.

Se obtuvieron muestras biópsicas "en sacabocado" de varios sitios de la mucosa oral y de la epidermis de la piel en sujetos de autopsias. Se examinó mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo la distribución de las CL, los mastocitos y la expresión de



receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) en las CL. Se realizaron estudios de proliferación de células T para estudiar la capacidad de estimulación de las células localizadas en distintos sitios.

La densidad de mastocitos fue máxima en las encías y mínima en las zonas del paladar y la lengua. También se observaron mastocitos en los lóbulos y conductos de las glándulas sublinguales, que podrían quizás explicar los informes de hinchazón de la carúncula sublingual después de la ITSL. La densidad más alta de CL se observó en la región vestibular, mientras que la densidad más baja se observó en la región sublingual.

Las CL vestibulares expresaron los niveles máximos de FcεRI. La capacidad de estimulación en respuesta a células T alógenas fue similar en las CL de diferentes sitios.

La distribución de CL y mastocitos en la mucosa oral podrían tener implicaciones en la aplicación de ITSL. Por ejemplo, debido a la alta densidad de CL y la expresión de FcεRI en las áreas vestibular o de la mucosa de labios y mejillas, estos sitios podrían aumentar la captación de alérgenos de la ITSL.

COMENTARIO: Aunque la ITSL en altas dosis mejora de manera extraordinaria los síntomas de alergia respiratoria, hay un alto índice de efectos secundarios locales, como prurito oral. Al demostrar variaciones anatómicas en el número relativo de CL y mastocitos en la mucosa oral, este estudio despeja el camino para perfeccionar la técnica de ITSL de modo de lograr una óptima inducción de la tolerancia y reducir a un mínimo los efectos secundarios locales.

S. A. T.

Allam J-P, Stojanovski G, Friedrichs N, et al: Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy?

Allergy. 2008;63:720-727. ◆◆

¿Qué es lo nuevo en relación con el asma y los atletas de alto nivel?

LOS atletas de alto nivel tienen elevados índices de asma. Cada vez son más los atletas jóvenes que muestran evidencia de alergia mediada por IgE. Esto, junto con la participación en deportes que demandan gran resistencia, constituye un riesgo importante de asma. Se resumieron los hallazgos recientes relativos a los atletas de alto nivel, incluidas las características de dos grupos bien estudiados de atletas olímpicos.

El informe contiene un análisis de las características clínicas de todos los atletas asmáticos en el equipo olímpico finlandés y en el equipo olímpico de natación británico. La muestra finlandesa mostró dos fenotipos clínicos bien diferenciados, en los que el mecanismo responsable podría ser diferente. Un grupo de atletas tenía un patrón de "asma clásica", con inicio en la infancia, respuesta a la metacolina, atopía, inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y niveles altos de óxido nítrico exhalado. El otro grupo tenía asma de

comienzo tardío, con síntomas que fueron desarrollándose durante la carrera deportiva del atleta. Este último grupo tenía respuesta bronquial a la hiperventilación eucápnica, pero no siempre a la metacolina; los marcadores de atopía y el nivel de óxido nítrico exhalado eran variables.

Especialmente en nadadores, jugadores de hockey sobre hielo y esquiadores a campo traviesa, hubo evidencia de que los mecanismos alérgicos e irritantes contribuían a un patrón mixto de inflamación eosinofílica y neutrofílica de las vías respiratorias. La prevalencia de asma en el equipo de natación británico fue del 40% o mayor. En los nadadores de alto nivel, los mecanismos del asma eran de naturaleza compleja, y posiblemente incluían exposición a agentes químicos, microaspiración de gotas de agua, hiperventilación y alteración de la regulación autonómica.

En los atletas de alto nivel, existe un potencial real para el sobrediagnóstico de asma. Resulta esencial entonces utilizar pruebas objetivas; los criterios para permitir el uso de agonistas beta-2 inhalados por atletas olímpicos son muy estrictos. También es posible que se produzca un tratamiento excesivo, lo que podría reducir la efectividad de los medicamentos para prevenir y tratar la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Se requieren estudios de seguimiento para aclarar la relación temporal entre el asma y los deportes de alto rendimiento en los que también se consideran los factores ambientales, la intensidad del entrenamiento y los posibles factores de confusión.

COMENTARIO: Se piensa que los ejercicios intensos y prolongados tienen un papel en la patogénesis del asma en algunos atletas, y la prevalencia de asma en los atletas de resistencia de alto nivel es alarmantemente alta. Por ejemplo en las olimpiadas de 2004, el 44% de los nadadores de Gran Bretaña tenía asma. Este excelente trabajo de revisión resume los datos reunidos sobre los atletas olímpicos finlandeses y también discute en detalle el asma inducida por ejercicio en los nadadores. Los autores también reconocen el riesgo muy real de sobrediagnosticar y tratar en exceso el asma en los atletas de alto nivel.

S. A. T.

Haahtela T, Malmberg P, Moreira A: Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. Allergy. 2008;63:685-694. ◆◆

La provocación nasal con alérgeno produce sinusitis

LA posible vinculación entre la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica ha recibido respaldo de los resultados positivos de las pruebas cutáneas en por lo menos la mitad de los pacientes con rinosinusitis y de los altos índices de sinusitis entre los pacientes con rinitis alérgica. Este estudio examinó los efectos de las pruebas de provocación nasal con alérgeno sobre la inflamación sinusal, incluido el efecto del pretratamiento con antihistamínicos. ➤➤

Un ensayo aleatorizado de diseño cruzado incluyó 20 pacientes con rinitis alérgica estacional, que se estudiaron fuera de temporada. Los sujetos recibieron 1 semana de tratamiento con loratadina, 10 mg/d, o con placebo. Después del lavaje del seno maxilar, se realizó una prueba de provocación nasal utilizando tres concentraciones de hierba, ambrosía o diluyente. Los lavajes nasales y de senos paranasales se realizaron hasta 8 horas después de la provocación, y se efectuaron mediciones de eosinófilos, proteína catiónica eosinófila, albúmina e histamina. En 11 pacientes se realizaron provocaciones con solución de lactato sódico compuesta.

Las muestras nasales evidenciaron aumentos en la mayoría de los indicadores de fase temprana y tardía después de la provocación alérgica, en comparación con la provocación con solución de lactato sódico compuesta. La provocación con alérgeno nasal también se asoció con aumentos en el recuento de eosinófilos en los senos maxilares, como así también de albúmina, proteína catiónica eosinófila e histamina durante la fase tardía. La respuesta nasal temprana a la provocación con alérgeno se redujo significativamente en pacientes pretratados con loratadina.

En los pacientes con rinitis alérgica estacional, la provocación nasal con alérgeno causó cambios inflamatorios en los senos maxilares. Esta respuesta pudo explicarse por la inflamación sistémica o un reflejo neurogénico entre la nariz y los senos paranasales. Independientemente del mecanismo, los hallazgos pueden ayudar a explicar la asociación entre la rinitis alérgica y la rinosinusitis.

COMENTARIO: *En este estudio cuidadosamente diseñado, la provocación con alérgeno nasal desencadenó una inflamación de los senos maxilares. Notablemente, el tratamiento con antihistamina inhibió la respuesta nasal temprana pero no la respuesta tardía ni en la nariz ni en los senos. Los autores sugieren que un reflejo neural podría ser responsable, al menos parcialmente, de esta respuesta nasosinusal. Esto ayuda a explicar la vinculación entre la rinitis y la sinusitis crónica.*

S. M. F.

Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM: *Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation.*

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1126-1132. ◆◆

La relación sobrepeso-asma comienza en la infancia

MUCHAS publicaciones han señalado una asociación directa entre el aumento del índice de masa corporal y el riesgo de asma, sibilancias e hiperreactividad de las vías respiratorias en los niños. Estos estudios se concentraron en niños de edad escolar o mayores, mientras que la incidencia máxima de asma ocurre a menor edad. Se evaluó una medición de la adiposidad infantil como predictor de respiración sibilante recurrente en la infancia temprana.

El análisis incluyó 932 niños de un estudio prospectivo de cohortes. Para todos se disponía de datos de peso para la talla corporal (WFL, por sus siglas en inglés), una medición sustituta de la adiposidad, a la edad de 6 meses. Las tasas de respiración sibilante recurrente hasta los 3 años de edad se evaluaron mediante los informes de los padres; también se evaluaron otros parámetros de sibilancia y asma. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la relación entre las puntuaciones z de WFL a los 6 meses con la respiración sibilante y el asma de la infancia temprana.

La mediana de puntuación z de WFL a los 6 meses fue de 0,68, con un intervalo de -2,96 a 3,24. La tasa de respiración sibilante recurrente al cumplir los 3 años de edad fue de 14%. Tras un análisis con correcciones, los niños con puntuaciones z de WFL más altas tuvieron un mayor riesgo de respiración sibilante en la infancia temprana. Para cada incremento de 1 unidad en la puntuación z de WFL de 6 meses, los cocientes de probabilidad fueron de 1,46 para la respiración sibilante recurrente y de 1,23 para la respiración sibilante de cualquier tipo. No se observó una asociación positiva entre la puntuación z de WFL y el asma.

Los niños con mayores niveles de adiposidad a la edad de 6 meses tienen más riesgo de respiración sibilante recurrente a la edad de 3 años. Los investigadores estiman que para un niño varón de talla corporal promedio, un incremento de 0,4 kg en el peso corporal se asocia con casi un 50% de riesgo de sibilancias recurrentes. Las medidas para prevenir la adiposidad infantil podrían influir sobre el riesgo de síntomas asmáticos más tarde en la niñez.

COMENTARIO: *La medición de WFL infantil se considera una medida sustituta de la adiposidad en niños pequeños y de menos de 2 años. Los resultados de este estudio prospectivo de cohortes sugieren que los niños pequeños con sobrepeso a los 6 meses tienen un mayor riesgo de respiración sibilante a la edad de 3 años. Incluso una unidad de diferencia en el WFL, que se calcula a partir de una diferencia de peso de 0,7 kg, podría resultar en un riesgo 46% mayor de respiración sibilante. Este estudio sugiere otra razón para tomar medidas de precaución contra la obesidad infantil.*

S. M. F.

Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al: *Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children.*

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1161-1166. ◆◆

El sobrepeso podría no incrementar el riesgo de asma en estadounidenses de origen asiático

DATOS de diversas fuentes, incluyendo el Estudio nacional estadounidense sobre salud y nutrición (National Health and Nutrition Examination Study, NHANES), han sugerido una asociación entre el



sobrepeso y el asma infantil. La mayor parte de estos estudios se concentraron en niños blancos o afroamericanos. El presente estudio examinó la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el asma en niños americanos de origen asiático.

El estudio de casos y controles incluyó 94 pacientes asiáticos, de 4 a 18 años, con diagnóstico médico de asma. La media de edad en el momento del diagnóstico era de 6,11 años. Noventa y cuatro niños asiáticos no asmáticos sirvieron de control. Se comparó el IMC de los niños asmáticos, antes y después del diagnóstico de asma, con el de los controles no asmáticos.

No hubo diferencias significativas entre los niños americanos de origen asiático con asma y sin asma en términos del IMC y el percentil de IMC. Esto fue así para varones, mujeres y ambos sexos combinados. Los casos y controles fueron similares en cuanto al porcentaje de niños en cada categoría de peso (bajo peso, peso normal, con riesgo de sobrepeso, y con sobrepeso). Las tendencias lineales antes y después del diagnóstico de asma también fueron similares entre los grupos.

Este estudio no encontró ninguna relación entre el IMC y el riesgo de asma en niños americanos de origen asiático. Se desconocen las razones de este resultado pero podría estar ligado a las diferencias entre la dieta tradicional china y la dieta occidental.

COMENTARIO: *Este estudio cuestiona la asociación entre obesidad y asma, y sugiere que podría haber diferencias étnicas en la relación entre el índice de masa corporal y el asma o la gravedad del asma. Puesto que muchos otros estudios han demostrado una correlación peso/asma, la información podría no ser exacta. No obstante, estas observaciones pueden llevar a poner en duda dicha correlación en todas las poblaciones. Además, los datos más recientes del estudio NHANES muestran que el aumento de la obesidad y el exceso de peso en los niños ha alcanzado una meseta, aunque sea en el 17% y 30% de la población pediátrica general (ver JAMA 2008;299:2401-05).*

D. K. L.

Henkin S, Brugge D, Bermudez OI, Gao X: A case-control study of body mass index and asthma in Asian children.

Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:445-451. ◆◆

¿Es el uso neonatal de antibióticos un factor de riesgo para la respiración sibilante?

SE ha estudiado el tratamiento con antibióticos durante el primer año de vida como factor de riesgo para el asma infantil. Sin embargo, el potencial de una relación causal inversa, el hecho de que los niños con síntomas de asma podrían recibir más antibióticos, complica la investigación de esta cuestión. Para reducir al mínimo el riesgo de causalidad inversa, este estudio examinó la relación entre el tratamiento neonatal con antibióticos y el riesgo de respiración sibilante temprana.

El análisis incluyó datos de 4.921 niños provenientes de un estudio de cohortes de nacimiento realizado en Suecia. Los síntomas de respiración sibilante se evaluaron mediante cuestionarios dirigidos a los padres a los 6 y 12 meses; las tasas de respuesta fueron de alrededor del 70% en ambas oportunidades. Se examinó al tratamiento con antibióticos durante la estancia en la unidad neonatal como un factor de riesgo para respiración sibilante temprana en modelos multivariados.

A los 12 meses, se informó que el 20,2% de los niños había tenido al menos un episodio de respiración sibilante y el 5,3% había tenido tres o más episodios. En el 4,1% de los niños se informó tratamiento con corticosteroides inhalados. El tratamiento neonatal con antibióticos fue un factor de riesgo independiente para respiración sibilante antes del año de edad, con un cociente de probabilidad de 1,8. Otros factores significativos fueron sexo masculino, edad gestacional inferior a 37 semanas, antecedentes maternos de asma, antecedentes de asma o eccema en hermanos, y alimentación con leche materna durante menos de 5 meses.

Los niños que recibieron antibióticos en la unidad neonatal mostraron un incremento del 80% en el riesgo de respiración sibilante durante el primer año de vida. La asociación podría explicarse por un cambio en la flora intestinal relacionado con el tratamiento neonatal con antibióticos. Se necesitan más estudios e información detallada sobre la administración neonatal de antibióticos.

COMENTARIO: *Los autores de este estudio retrospectivo sueco de gran magnitud postulan que el uso de antibióticos temprano en la vida incrementa de manera independiente el riesgo de respiración sibilante, en concordancia con la hipótesis de la higiene. Para disminuir la probabilidad de causalidad inversa, se evaluó el uso neonatal de antibióticos en vez de evaluar su uso en lactantes. No obstante, frente a los datos recientes que sugieren que incluso una taquipnea transitoria en el recién nacido puede ser un factor precursor de síntomas de respiración sibilante (ver J Pediatr. 2007;151:29-33), uno se pregunta si la cuestión de la causalidad inversa sigue siendo un problema sin resolver.*

K. R. M.

Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al: Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing.

Pediatrics. 2008;121:697-702. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

El *Lactobacillus* GG no previene la dermatitis atópica

EL papel de los probióticos en la prevención del asma y la enfermedad alérgica es objeto de debate. Un ensayo previo aleatorizado y controlado por placebo encontró una reducción significativa en la dermatitis atópica en niños pequeños que recibieron la cepa ➤➤

probiótica *Lactobacillus* GG. El presente estudio intentó reproducir esos resultados en una muestra de 105 mujeres embarazadas con antecedentes familiares de enfermedad atópica.

Seguendo la modalidad doble ciego, un grupo recibió *Lactobacillus* GG, comenzando a las 4 a 6 semanas antes del parto, y continuó hasta la edad postnatal de 6 meses. A los 2 años de edad, se había diagnosticado dermatitis atópica en el 28,0% de los niños asignados al suplemento probiótico, comparado con el 27,3% en el grupo placebo. Tampoco hubo diferencias en la gravedad de la dermatitis atópica.

Se informaron 5 o más episodios de bronquitis sibilante en el 26,0% de los niños del grupo de *Lactobacillus* GG, comparado con el 9,1% de los controles. No hubo diferencias significativas en la IgE total ni en la sensibilización a alérgenos inhalados.

Este ensayo no encontró ningún beneficio en la administración de suplemento de *Lactobacillus* GG en la prevención primaria de la dermatitis atópica. Por el contrario, el tratamiento con probióticos podría estar asociado con una tasa más elevada de episodios recurrentes de bronquitis sibilante.

COMENTARIO: La hipótesis de la higiene postula que los cambios en la flora gastrointestinal a una edad temprana llevan a una alteración del desarrollo de células T y promueven la enfermedad atópica. Se ha cuestionado con razón si la alteración de dicha flora prospectivamente puede llevar a un desarrollo más normal de células T, y prevenir de este modo la enfermedad. Se ha registrado un único estudio previo positivo (preventivo) y de diseño doble ciego controlado por placebo sobre la dermatitis atópica. El presente estudio prospectivo de diseño doble ciego controlado por placebo, que reproduce la metodología de tal estudio previo, suma pruebas de que los probióticos no alteran el curso de la atopía. Lo que resulta motivo de preocupación en este estudio particular, y es de dudosa etiología, es el aumento significativo de los episodios de respiración sibilante observados en el grupo que recibió *Lactobacillus* GG.

K. R. M.

Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation.

Pediatrics.2008;121:e850-e856. ◆◆

El polimorfismo del gen IL-4 más el humo de tabaco en el ambiente aumentan la respiración sibilante en niños pequeños de raza negra

LOS polimorfismos de un único nucleótido para interleucina (IL)-4 e IL-3 podrían ser factores genéticos que inciden sobre el riesgo de asma, posiblemente en interacción con factores ambientales como el tabaquismo

pasivo. Se evaluó la exposición al humo de tabaco del ambiente (HTA) y los polimorfismos de IL-4 e IL-3 como factores de riesgo para respiración sibilante en niños pequeños de familias con antecedentes de atopía.

Se realizó un genotipado del polimorfismo C-589T de IL-4 y del polimorfismo C-1112T de IL-3 en 560 sujetos de una cohorte de nacimiento de 758 niños. A una edad promedio de 13,4 meses, el 29,0% de los niños tenía sensibilización alérgica y el 26,2% presentaba sibilancias sin resfrío. En los niños afroamericanos, la combinación de exposición al HTA y los genotipos CT/TT de IL-4 C-589T se asoció con un gran aumento del riesgo de respiración sibilante: cociente de probabilidad de 10.84. Esta interacción no fue significativa en los niños que no eran afroamericanos.

En los niños afroamericanos con antecedentes familiares de atopía, una interacción entre la exposición al HTA y un polimorfismo de IL-4 se relaciona con un aumento del riesgo de respiración sibilante durante el primer año de vida. En este grupo de niños genéticamente susceptibles, los esfuerzos para evitar la exposición al HTA podrían reducir en una medida importante la tasa de síntomas de asma.

COMENTARIO: La exposición al HTA es sin duda perjudicial para los niños con trastornos respiratorios, pero ciertas poblaciones pueden verse especialmente afectadas. Este estudio contribuye a aclarar un posible mecanismo del aumento de respiración sibilante en niños pequeños afroamericanos expuestos al HTA. La extrapolación de estos resultados requerirá estudios adicionales, puesto que solamente 14 niños afroamericanos en el estudio fueron expuestos a niveles elevados de HTA; el hallazgo importante surge de un subgrupo de esta muestra. Contrariamente a lo que podría esperarse, el análisis de niños no afroamericanos con el mismo polimorfismo de IL-4 y mayor exposición a HTA no dio resultados similares.

K. R. M.

Smith AM, Bernstein DI, LeMasters GK: Environmental tobacco smoke and interleukin 4 polymorphism (C-589T) gene: environment interaction increases risk of wheezing in African-American infants.

Pediatrics. 2008;152:709-715. ◆◆

Un estudio examina la evolución desde la deficiencia selectiva de IgA a la inmunodeficiencia variable común

LA deficiencia selectiva de IgA (IgAD) es el trastorno de inmunodeficiencia primaria más común en la raza blanca. Este trastorno es frecuentemente asintomático, aunque algunos pacientes presentan una tasa más alta de infecciones, alergia y signos y síntomas de autoinmunidad. Puesto que la inmunodeficiencia variable común (CVID, por sus siglas en inglés) comparte varias características con la IgAD, se ha propuesto una causa genética común.



Los autores presentan el caso de cuatro pacientes de Suecia, Irán y España con IgAD y características de autoinmunidad que con el tiempo desarrollaron CVID. También revisan los datos que se han comunicado anteriormente sobre otros 20 pacientes con IgAD que evolucionaron a CVID.

Los pacientes se sometieron a una tipificación de HLA para los loci HLA-A, Bm, DR y DQ mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores de secuencias específicas. También se realizó un análisis del gen TNFRSF13B para polimorfismo de un único nucleótido asociado a la enfermedad. No se identificaron mutaciones en los polimorfismos de un único nucleótido C104R, A181E y R202H SNPs del TNFRSF13B. Sin embargo, se observaron asociaciones significativas para HLA A1, B8, DR3 y DQ2.

COMENTARIO: Este estudio de pacientes que evolucionan desde una IgAD selectiva a una CVID sugiere que las asociaciones de HLA A1, B8, DR3, DQ2, o parte de este haplotipo en miembros afectados de la familia, podrían ser factores de riesgo para la inducción de CVID. Todos los pacientes sintomáticos con IgAD deberían ser controlados cuidadosamente ante la posibilidad de una evolución a CVID. Se sugirió también la realización de estudios de familias en estos grupos de pacientes.

M. F.

Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh, N et al: Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency.

Int Arch Allergy Immunol. 2008;147:87-92. ◆◆

Alelos HLA de clase I y II en la urticaria crónica

DATOS recientes sugieren que podría existir un componente autoinmune en hasta un tercio de los pacientes con urticaria crónica (UC). En aproximadamente el 30% de los casos, la UC se asocia con un autoanticuerpo anti-Fcε RIα que induce la liberación de histamina.

Este estudio examinó la asociación entre los antígenos HLA clase I y clase II y la patogénesis de origen inmunitario de la UC. Se utilizaron técnicas serológicas y de reacción en cadena de la polimerasa para estudiar los antígenos HLA de clase I y clase II en 40 pacientes con UC y en unos 30 individuos no relacionados que se usaron como control. La frecuencia de HLA-B44 fue del 25% en los pacientes con UC frente al 3,33% en la población control.

Con el genotipado de HLA de clase II, se determinó la presencia de HLA-DRB1*01 y HLA-DRB*15 en el 25% de los pacientes con UC. Estos resultados respaldan la teoría que sostiene que los factores genéticos cumplen un papel en el desarrollo de la UC.

COMENTARIO: Este estudio investigó la relación

entre los antígenos HLA de clase I y clase II y la patogénesis inmunitaria de la UC. La frecuencia de HLA-B44 fue significativamente más alta en los pacientes con UC que en los controles pareados, pero no hubo diferencias significativas en la distribución alélica de HLA-A. En el genotipado de los alelos HLA de clase II, los alelos predominantes fueron HLA-DRB1*01 y HLA-DRB*15. Los autores llegaron a la conclusión de que la asociación de los alelos HLA-B44, HLA DRB1*01 y HLA-DRB*15 con la UC idiopática sugiere un componente genético en la patogénesis de la UC.

M. F.

Çoban M Erdem T, Özdemir S, et al: HLA class I and class II genotyping in patients with chronic urticaria.

Int Arch Allergy Immunol. 2008;147:135-139. ◆◆

En pacientes seleccionados, las pruebas de provocación alimentaria a rótulo abierto son seguras

EN la evaluación clínica de pacientes en los que se sospecha alergia alimentaria, las pruebas de provocación alimentaria a rótulo abierto (sin cegamiento) proporcionan una alternativa a las pruebas alimentarias con doble ciego controladas con placebo. Se revisó una experiencia de 3 años para evaluar si es seguro realizar pruebas alimentarias abiertas en el entorno del consultorio.

La experiencia incluyó 109 pacientes a los que se les efectuaron pruebas de provocación alimentaria a rótulo abierto en una clínica de alergia pediátrica universitaria durante el período 2001-04. Se realizaron 150 pruebas en total, en general con leche, maní y huevo. Hubo 40 pruebas positivas, lo que significa una proporción del 27% en 33 pacientes.

El 92% de las reacciones a las pruebas de provocación alimentaria abiertas fueron leves a moderadas. De las pruebas positivas, las reacciones cutáneas representaron el 68%, las gastrointestinales el 45% y las respiratorias altas (no laringeas) el 38% de los casos. En el 92% de las pruebas, el manejo incluyó observación y prescripción de antihistamínicos solamente; en ningún caso hubo necesidad de administrar epinefrina u hospitalizar al paciente.

No hubo relación entre la gravedad de las reacciones y niveles de IgE específicos. Sin embargo, los pacientes sin reacciones a la leche, el maní y el huevo presentaron niveles de IgE específicos para alimentos cercanos a los valores predictivos negativos publicados. En 88 pacientes, las pruebas negativas condujeron a la introducción de 19 alimentos diferentes.

Esta experiencia respalda la seguridad de efectuar pruebas de provocación alimentaria en el consultorio a pacientes seleccionados. La selección de pacientes para estas pruebas se basa en los antecedentes de niveles de IgE específicos para alimentos.

COMENTARIO: En general, las pruebas de provocación alimentaria con doble ciego y >>>

controladas con placebo no son prácticas en el ajetreado entorno de la clínica médica o el consultorio de atención ambulatoria. La prueba abierta es un método útil para proporcionar tranquilidad a un paciente o a su familia respecto a la seguridad de un alimento específico. Este grupo experimentado proporciona datos que demuestran que las pruebas abiertas son seguras y razonables, suponiendo que los antecedentes y los resultados de los análisis pertinentes concuerden con los de la población de este trabajo.

D. K. L.

Mankad VS, Williams LW, Lee LA, et al: Safety of open food challenges in the office setting.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:469-474. ♦♦

irritación. Nuevamente, se determinó que las pruebas epicutáneas son mejores para determinar la presencia de enfermedad alérgica de importancia clínica.

S. M. F.

Sharma HP, Wood RA, Bravo AR, Matsui EC: A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, an specific IgE in the diagnosis of mouse allergy.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:933-939. ♦♦

¿Cuál es la mejor prueba para la alergia a los ratones?

NO existe un consenso definitivo respecto a cuál es la prueba óptima para la sensibilización al ratón clínicamente significativa. Este estudio comparó los resultados de pruebas cutáneas con los niveles de IgE específicos para ratón en trabajadores de laboratorio. De 69 trabajadores estudiados, 49 informaron síntomas relacionados con los ratones. Después de efectuar una prueba epicutánea, una prueba intradérmica y una medición de IgE específica, todos los trabajadores fueron sometidos a provocación nasal con alergen de ratón. Los extractos de ratón utilizados para la prueba cutánea se obtuvieron de un único lote de extracto comercial (Greer Labs 1:10 P/V).

De 49 trabajadores que informaron síntomas, 10 tuvieron niveles de IgE específicos para ratón y 12 tuvieron pruebas epicutáneas positivas. En 15 casos, la prueba intradérmica fue positiva mientras que la prueba epicutánea fue negativa. Las frecuencias de respuestas positivas a la provocación nasal fueron del 70% para trabajadores con resultados de IgE específica positivos, del 83% para aquellos con pruebas epicutáneas positivas, del 33% para aquellos con pruebas epicutáneas negativas pero pruebas intradérmicas positivas, y del 0% para los que obtuvieron resultados negativos en estas últimas pruebas.

La prueba epicutánea ofrece el valor predictivo positivo y negativo más alto para la evaluación de la alergia a los ratones en trabajadores de laboratorio, en comparación con la medición de IgE específica para ratón y las pruebas intradérmicas. Las reacciones positivas a la provocación nasal con alergen de ratón se asociaron con un aumento de la eosinofilia nasal.

COMENTARIO: Las pruebas epicutáneas fueron superiores para determinar qué trabajadores de laboratorio presentaban alergia significativa a los ratones. La sensibilidad del análisis in vitro para IgE específica para ratón fue sólo del 47%, comparada con el 67% de las pruebas epicutáneas, además de tener una especificidad del 94%. No se usó glicerina en las pruebas intradérmicas para evitar posibles reacciones de

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Esta es una actualización bien escrita que combina una minuciosa revisión bibliográfica con las observaciones prácticas de un alergólogo/inmunólogo académico con amplia experiencia. Su lectura es muy recomendable.

D. K. L.

Morgan M, Khan DA: Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;100:403-412. ♦♦

COMENTARIO: Estos dos trabajos no son reseñas exhaustivas, sino que se concentran en la tos en su relación con el asma, la bronquitis eosinofílica y otras etiologías. Los autores proponen una perspectiva diferente con relación a la tos, que pone especial atención en las vías de la tos. Se presentan las implicancias para nuevos tratamientos.

S. F. W.

Chung KF, Pavord ID: Chronic cough 1: prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008;371:1364-1374; and Pavord ID, Chung KF: Chronic cough 2: management of chronic cough. *Lancet.* 2008;371:1375-1384. ♦♦

COMENTARIO: Esta es una excelente reseña, presentada por uno de los nuestros.

S. F. W.

Burks AW: Peanut allergy. *Lancet.* 2008;371:1538-1546. ♦♦

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