

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 6

Noviembre y diciembre de 2008

ITSL: todavía no lista para salir a la luz

VARIOS estudios han evaluado la eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual (ITSL) para la rinitis alérgica y el asma en niños y adultos. Se ha sugerido que una ventaja importante de la ITSL es su seguridad; sin embargo, recientemente se han comunicado casos graves de anafilaxia en pacientes que recibieron ITSL. Se analizaron los datos de un estudio prospectivo para evaluar los efectos adversos sistémicos en pacientes que reciben un extracto de ITSL estandarizado.

El análisis incluyó 43 niños y adolescentes, de una mediana de edad de 11 años, que participaban en un estudio sobre ITSL de diseño abierto. Todos tenían rinitis alérgica y el 63% también tenía asma. Todos los pacientes eran sensibles a uno o más alérgenos, principalmente ácaro del polvo doméstico. Los pacientes recibieron ITSL en dosis progresivamente más altas de un alérgeno estandarizado; después de 26 semanas de tratamiento, la dosis acumulada promedio fue de 7.200 U. Los acontecimientos adversos se evaluaron según los

criterios presentados en el artículo en el cual la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica define su posición sobre la inmunoterapia.

Durante el estudio, 4 pacientes tuvieron reacciones sistémicas inmediatas a la ITSL, lo que representa una tasa del 9%. Un paciente tuvo una reacción sistémica tardía, lo que da una tasa del 2%. En general, se presentaron 7 reacciones sistémicas en un total de 23.154 dosis de ITSL. Seis de ellas fueron calificadas como de grado 2, y causaron sibilancias o empeoraron los síntomas nasales. Hubo una reacción grado 3, que consistió en angioedema y urticaria.

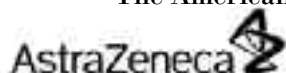
Los resultados indican una tasa de reacciones sistémicas del 11% entre los pacientes que reciben ITSL estandarizada. Todas las reacciones en esta muestra pequeña fueron evaluadas como de grado 2 ó 3. Se necesitarán estudios más grandes, aleatorizados y controlados con placebo para identificar a los pacientes con alto riesgo de reacciones sistémicas, el papel de la dosis de alérgeno y la seguridad de los extractos de alérgeno mixtos.



TABLA DE MATERIAS

- | | |
|---|---|
| 1 ITSL: todavía no lista para salir a la luz | 9 El título no lo es todo |
| 2 No al 'NO' | 9 Menos visitas de emergencia por asma después de la ley de ambiente libre de humo |
| 3 Se vincula a los corticosteroides inhalados con el riesgo de fractura | 10 El análisis por conglomerados identifica distintos fenotipos del asma |
| 4 No tan malas... | 10 Con o sin atopía, los niños con sibilancias presentan características anatomopatológicas similares |
| 4 La alergia localizada podría explicar la rinitis idiopática estacional | 11 Mayor claridad en las reacciones a las cefalosporinas |
| 5 Desensibilización a la aspirina: más es mejor | 11 BREVES CLÍNICOS |
| 5 ¿Son seguros los inhibidores de la ECA durante la ITV? | 11 La pérdida auditiva es común en los cuadros de deficiencias de anticuerpos |
| 6 Las pruebas intradérmicas para la alergia a inhalantes son objeto de examen | 12 Nueva fórmula de aminoácidos hipoalérgica para lactantes |
| 6 La terapia con IBP no implica un mayor riesgo de neumonía | 12 Manejo controvertido del trasplante de células madre para la inmunodeficiencia |
| 7 Se vincula al paracetamol con el asma infantil | 13 Omalizumab en la urticaria autoinmune crónica |
| 7 Las emociones inciden sobre el control del asma en los niños | 13 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |
| 8 El parto por cesárea aumenta el riesgo de atopía, pero no de asma | |
| 8 La edad de comienzo de la guardería afecta el riesgo de sibilancias | |

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®, 35 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 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.

COMENTARIO: El debate en torno a la ITSL continúa con entusiasmo y algo de recelo. La eficacia parece diferir según el estudio se realice en Norteamérica o en Europa. La mayor parte de los beneficios se han demostrado con terapia estandarizada y un solo alérgeno. Existe el riesgo de reacciones sistémicas, incluida la anafilaxia, lo que suscita intranquilidad en torno a la administración en el hogar. Hay dos cosas que a mí me parecen claras: se necesitan más datos y la ITSL todavía no está lista para salir a la luz.

D. K. L.

Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ, Canonica GW, Penagos M: Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:304-310. ◆◆

No al 'NO'

LA vigilancia regular del asma es una parte importante de las pautas de manejo de esta enfermedad. Se ha utilizado una amplia variedad de indicadores de la gravedad del asma, como los síntomas, los parámetros de espirometría, las exacerbaciones y el óxido nítrico (NO) exhalado, pero poco se conoce acerca de cómo se relacionan estos parámetros entre sí. Las interrelaciones entre los indicadores de la gravedad del asma se evaluaron en una muestra procedente de la atención primaria.

Este estudio prospectivo incluyó 267 pacientes asmáticos adultos, de un promedio de edad de 51,6 años, procedentes de cinco clínicas de atención primaria de Escocia. El valor promedio de FEV1 de los pacientes fue del 86,3% del valor pronosticado. Los investigadores reunieron datos sobre los síntomas, el uso de medicamentos de rescate y de mantenimiento, las mediciones espirométricas, el escalón de tratamiento de la Sociedad Británica de Tórax (British Thoracic Society) y el NO exhalado. Las exacerbaciones se evaluaron durante los 12 meses previos y los 3 meses posteriores a una visita programada a la clínica.

Los pacientes experimentaron un total de 157 exacerbaciones, que dieron lugar a consultas de atención médica no programadas o tratamiento con corticoesteroides durante el período del estudio. Los factores que se asociaron positivamente con la tasa de exacerbación durante los 12 meses previos a la visita programada a la clínica fueron la dosis de corticoesteroides inhalados, el escalón de tratamiento y la puntuación de los síntomas. El único parámetro asociado negativamente con las exacerbaciones fue el NO exhalado.

En los pacientes con exacerbaciones frecuentes que recibían dosis más altas de corticoesteroides inhalados, el nivel promedio de NO exhalado fue de 19,7 ppb, comparado con 40,4 ppb en los pacientes con asma leve que no recibieron corticoesteroides. Sin embargo, el NO exhalado no tuvo suficiente sensibilidad para identificar a los pacientes que experimentaron exacerbaciones en los 3 meses siguientes a la visita a la clínica. Con un valor de corte de 20 ppb, la sensibilidad y especificidad fueron del 66,7% y 51,9%, respectivamente.

Este resultado sugiere que en los pacientes asmáticos que reciben atención primaria no hay una fuerte correlación entre los parámetros espirométricos, los parámetros de inflamación de las vías respiratorias y los síntomas. Los pacientes con asma grave tienen, paradójicamente, niveles bajos de NO exhalado, lo cual refleja el uso de dosis altas de corticoesteroides inhalados. Estos resultados ponen en duda el valor del NO exhalado para la vigilancia del asma en esta población de pacientes.

COMENTARIO: Estos datos obtenidos en el entorno de la atención médica general confirman mis impresiones respecto a las mediciones del NO en la práctica clínica. Yo uso el NO exhalado en sujetos con síntomas respiratorios sin diagnóstico de asma, antes de la provocación con metacolina en sujetos con tos y sin diagnóstico claro, y cuando se sospecha mal cumplimiento del tratamiento con corticoesteroides inhalados. ➤➤

No creo que el NO exhalado se vaya a utilizar para la vigilancia sistemática, incluso con la disponibilidad de dispositivos portátiles menos costosos. El tiempo lo dirá.
D. K. L.

Menzies D, Jackson C, Mistry C, et al: Symptoms, spirometry, exhaled nitric oxide, and asthma exacerbations in clinical practice.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:248-255.

HAY permanentes interrogantes sobre si las mediciones de óxido nítrico (NO) exhalado se deben usar, y cómo deben usarse, para la vigilancia del asma. Un estudio de jóvenes de los sectores urbanos de bajos recursos evaluó el uso adyuvante del NO exhalado como guía para el manejo del asma.

Un total de 780 adolescentes con asma persistente fueron seleccionados para su inclusión en el estudio. Los pacientes procedían de barrios de bajos recursos de 10 ciudades de los EE.UU. Después de un período preliminar de 3 semanas en el que recibieron un régimen de tratamiento estándar, 546 pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de vigilancia terapéutica. Un grupo recibió el tratamiento estándar, basado en las directrices del Programa Nacional de Instrucción y Prevención del Asma (National Asthma Education and Prevention Program); el otro grupo recibió el tratamiento estándar con monitorización adicional del NO exhalado. El tratamiento duró 46 semanas; en los dos grupos se comparó la cantidad de días con síntomas asmáticos, entre otros parámetros.

El número promedio de días con síntomas asmáticos, según el recuerdo del paciente del período previo de 2 semanas, fue de 1,9 días en ambos grupos. Otros parámetros de valoración de síntomas fueron similares, incluidos parámetros de función pulmonar y exacerbaciones del asma. Los pacientes a quienes se les había asignado monitorización del NO exhalado como procedimiento adyuvante usaron dosis más altas de corticoesteroides inhalados: la diferencia media fue de 119 µg/d. Los acontecimientos adversos fueron similares en ambos grupos.

En este estudio de pacientes de bajos recursos que sufren asma persistente, una estrategia estándar de vigilancia de la enfermedad, con o sin monitorización del NO exhalado, produce un buen control de la enfermedad en la mayoría de los casos. La adición de la medición del NO exhalado da lugar a un aumento de la dosis de corticoesteroides inhalados, sin mejoras en el control de la enfermedad. En los pacientes cuyo manejo del asma se realiza según las directrices, la monitorización del NO exhalado parece producir un escaso beneficio clínico.

COMENTARIO: La medición del NO exhalado como una herramienta para medir la inflamación asmática está siendo promovida comercialmente. Este estudio a largo plazo, financiado por los Institutos Nacionales de la Salud, demostró la inexistencia de beneficios adicionales en los resultados del asma con la medición del NO, en comparación con las directrices habituales. Este estudio debería poner fin a la idea del uso

generalizado del NO para el manejo del asma. Tal vez los adolescentes obesos o atópicos sean una excepción, en los que se demostró un mejor control en un análisis post hoc. ¿No al NO?

S. F. W.

Szeftler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al: Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial.

Lancet. 2008;372:1065-1072.



Se vincula a los corticoesteroides inhalados con el riesgo de fractura

LAS mediciones de la densidad mineral ósea no parecen ofrecer un buen indicador del riesgo de fractura asociado con la terapia con corticoesteroides inhalados (CEI). Se realizó un metaanálisis para evaluar la asociación entre el tratamiento con CEI y el riesgo de fractura no vertebral en adultos mayores.

Una revisión de la bibliografía identificó cinco estudios de casos y controles de fractura no vertebral y uso de CEI. Todos los estudios informaron como mínimo sobre dos dosis de CEI como la dosis de dipropionato de beclometasona (DPB) o equivalente, junto con los cocientes de probabilidad del riesgo de fractura para cada dosis comparados con los de los casos sin CEI. El metaanálisis incluyó datos de 43.783 casos y 259.936 controles.

Los datos indicaron que el riesgo de fractura no vertebral aumentaba con la dosis de DPB. El cociente de probabilidad de efectos aleatorios del riesgo de fractura fue de 1,12 por cada incremento de 1.000 µg en la dosis de DPB. Aunque fue significativa, la magnitud del riesgo de fractura asociada con los CEI fue mucho menor que la asociada a otros factores de riesgo (p. ej., antecedentes de caídas).

El uso de corticoesteroides inhalados es un factor de riesgo significativo para fracturas no vertebrales en adultos mayores. El uso de CEI puede contribuir significativamente al riesgo, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo, como por ejemplo antecedentes de fracturas osteoporóticas previas.

COMENTARIO: Aunque la osteoporosis es un riesgo bien conocido de la administración sistémica de corticoesteroides, el riesgo de los corticoesteroides tópicos ha sido difícil de caracterizar. Este metaanálisis encontró una asociación entre el riesgo de fractura no vertebral y el nivel creciente de las dosis de corticoesteroides inhalados. Es importante que los especialistas en asma conozcan este riesgo, especialmente en pacientes asmáticos con otros factores de riesgo para osteoporosis, así como en pacientes jóvenes que tienen alta probabilidad de usar corticoesteroides durante décadas. También léase la revisión de Qaseem et al. (Ann Intern Med. 2008;149:404-415) sobre esta materia, que aparece en la sección "RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR" de este número.

S. A. T.

Weatherall M, James K, Clay J, et al: Dose-response



relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids.

Clin Exp Allergy. 2008;38:1451-1458. ◆◆

No tan malas...

LOS niños alérgicos a los frutos secos enfrentan el riesgo de sufrir reacciones graves potencialmente mortales, situación que preocupa a los pacientes y a los padres, entre otras personas. Hay publicaciones que han sugerido que estas reacciones persisten en los niños con alergia a los frutos secos y que pueden agravarse con el tiempo. Pocos estudios han informado sobre los resultados clínicos en los pacientes que han recibido tratamiento en centros especializados que incluyan un manejo integral del caso.

En este artículo los investigadores comunican un estudio de seguimiento prospectivo de 785 niños con alergia al maní y a los frutos secos atendidos en un centro de alergia inglés. En todos los casos se adoptó un plan integral para el manejo de la enfermedad, que incluyó asesoramiento detallado sobre evitación de frutos secos, medicamentos de emergencia basados en pautas publicadas, capacitación de los miembros de la familia en el uso de los medicamentos de emergencia, y notificación y capacitación de la escuela del niño.

En el período inicial, la mediana de edad de los niños fue de 68 meses. La media de seguimiento fue de 5,3 años, con un total de 3.640 pacientes-año. La reacción que sirvió para comparación (reacción índice) fue causada por el maní en el 69% de los niños y clasificada como leve en el 66% de los pacientes, moderada en el 29% y grave en el 5%.

Durante el seguimiento, las reacciones en el 90% de los niños fueron de similar o de menor nivel de gravedad. Un solo paciente sufrió una reacción grave durante el seguimiento, lo que representa una tasa del 0,1%. La incidencia de reacciones fue baja entre los niños en edad preescolar y no hubo reacciones graves. De las 114 reacciones durante el seguimiento, solamente tres fueron tratadas con una sola inyección intramuscular de epinefrina. El 78% fue tratado sólo con antihistamínicos orales y el 5% con epinefrina inhalada; el 14% no necesitó tratamiento. El 48% de las reacciones fueron causadas por el mismo fruto seco que el de la reacción índice y el 19% por un fruto seco diferente. Las reacciones accidentales tuvieron mayor probabilidad de ser causadas por contacto que por ingestión y siempre fueron leves. Aproximadamente la mitad de las reacciones ocurrieron en el domicilio, mientras que la mayoría de las reacciones restantes en lugares distintos de la escuela.

En los niños con alergia al maní/frutos secos, el tratamiento especializado con un plan de manejo integral da buenos resultados clínicos. Las reacciones se presentaron con poca frecuencia durante el seguimiento y en general fueron leves. Las tasas de tratamiento adecuado y eficaz son muy altas.

COMENTARIO: *La alergia de los niños a los frutos secos es algo que asusta a los padres. El alergista que atiende estos casos debe saber transitar con cautela por*

el estrecho límite que separa una adecuada educación preventiva y la posibilidad de inducir una actitud neurótica y temerosa poco saludable. Este estudio señala que, en una clínica especializada en alergia, los resultados clínicos son mucho más favorables que lo que indica la bibliografía previa. El trabajo incluye una concisa revisión sobre la alergia a los frutos secos, su evitación y tratamiento. A los especialistas los sorprenderá la baja incidencia de reacciones que superan la reacción índice. Felicítense y entregue una copia de este artículo a los padres.

R. J. M.

Clark AT, Ewan PW: Good prognosis, clinical features, and circumstances of peanut and tree nut reactions in children treated by a specialist allergy center.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:286-289. ◆◆

La alergia localizada podría explicar la rinitis idiopática estacional

LOS pacientes que tienen síntomas de rinitis pero resultados negativos en las pruebas de punción cutánea y en las mediciones de IgE específica podrían clasificarse como casos de rinitis idiopática (RI). Se ha sugerido que estos pacientes podrían tener alergia de tipo localizado, sin atopía sistémica. Algunos pacientes tienen síntomas estacionales, que se manifiestan en la primavera solamente, y que mejoran con los corticosteroides tópicos y antihistamínicos orales. Los autores examinaron los marcadores de inflamación nasal y las respuestas a alérgenos en un grupo de pacientes españoles con RI estacional.

Los investigadores compararon 32 pacientes con RI estacional con 35 pacientes con rinitis alérgica persistente y alergia al polen. Las evaluaciones consistieron en la determinación de mediadores inflamatorios nasales, IgE específica nasal y respuestas a las pruebas de provocación nasal con alérgeno (NAPT) de polen de hierbas y de olivo (alérgenos estacionales comunes en España).

Las respuestas a la NAPT fueron positivas en el 62,5% de los pacientes con RI estacional. De los 32 pacientes, 20 tuvieron una respuesta nasal positiva al polen de hierbas y 4 respondieron al polen de olivo. En los pacientes con RI con resultados positivos en la NAPT, el perfil nasal de leucocitos-linfocitos fue similar al de los pacientes con rinitis alérgica persistente y alergia al polen, y diferente del perfil de los controles. En el 35% de los pacientes con RI y NAPT positiva se detectó IgE específica en las muestras de lavado nasal.

Los pacientes con RI estacional tienen un patrón de inflamación nasal similar al de los pacientes con rinitis alérgica secundaria a la alergia estacional. Algunos de estos pacientes también tienen IgE nasal específica y respuestas positivas a la provocación nasal con alérgeno. Se deben tener en cuenta estos patrones al evaluar los pacientes que tienen rinitis estacional o persistente y resultados negativos en las pruebas de alergia.

COMENTARIO: *Los casos de rinitis alérgica asociados a resultados negativos en las pruebas cutáneas*



(y negativos en el ensayo ImmunoCap) representan un subgrupo pequeño pero importante de los pacientes con rinitis. Este estudio empleó provocación con alérgeno de polen para demostrar respuestas objetivas en sujetos con antecedentes sugestivos pero resultados negativos en las pruebas. Es importante diferenciar a estos pacientes de aquellos con rinitis vasomotora y rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico, ya que pueden beneficiarse de medidas específicas de control ambiental y de farmacoterapia dirigida. No se sabe si la inmunoterapia ofrecería algún beneficio.

S. A. T.

Rondón C, Doña I, López S, et al: Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response.

Allergy. 2008;63:1352-1358. ◆◆

Desensibilización a la aspirina: más es mejor

LA desensibilización a la aspirina (ASA) se ha vuelto una parte importante del tratamiento de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA). Qué dosis de aspirina se necesita es hoy materia de discusión, con dosis diarias que van de 100 a 1.300 mg según los diferentes estudios. Este ensayo clínico comparó dos dosis de aspirina en pacientes sometidos a tratamiento de desensibilización para la EREA.

El estudio incluyó 14 pacientes con asma sensible a la aspirina y pólipos nasales, y en todos ellos se realizó una prueba de provocación con aspirina. Después de la desensibilización inicial, los pacientes recibieron una dosis de mantenimiento de aspirina de 100 o de 300 mg por día. Se evaluaron los pólipos nasales, los síntomas y la función olfativa.

Los pacientes que tomaron la dosis de 100 mg de aspirina tuvieron una recurrencia de los pólipos nasales. En ninguno de ellos disminuyó la necesidad de medicamentos para el asma ni hubo mejorías de la función pulmonar. En comparación, no hubo recurrencia de los pólipos nasales en ninguno de los pacientes que tomaron la dosis de 300 mg. En tres de siete pacientes hubo una disminución de la necesidad de medicamentos para el asma, y en cinco mejoró la función pulmonar.

Posteriormente, 39 pacientes con EREA recibieron la dosis de 300 mg de aspirina después de la desensibilización. Los resultados al cabo de 1 año fueron buenos, con ausencia de pólipos y mejorías en el olfato. Ninguno de los pacientes requirió cirugía nasal de revisión al cabo de un seguimiento de 27 meses (mediana).

Este pequeño ensayo abierto apoya el uso de una dosis diaria de mantenimiento de 300 mg de aspirina en los pacientes con EREA tras la desensibilización inicial. Este tratamiento previene la recurrencia de pólipos y de cirugía sinusal de revisión, y mejora el sentido del olfato. En comparación, los pacientes que recibieron la dosis de 100 mg de aspirina continuaron con los síntomas nasales y pulmonares, y hubo un alto índice de recurrencia de pólipos nasales.

COMENTARIO: La enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina es a menudo tratada con éxito mediante desensibilización a la ASA. Mantener el estado de tolerancia a la ASA requiere dosis diarias de ASA, pero la selección de la dosis apropiada es materia de discusión. En este estudio, los sujetos tratados con 300 mg diarios tuvieron mejores resultados que los que tomaron 100 mg. Similar al uso de la ASA para la profilaxis cardiaca, al parecer "más es mejor" también para la EREA.

S. A. T.

Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, et al: Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily.

Allergy. 2008;63:1228-124. ◆◆

¿Son seguros los inhibidores de la ECA durante la ITV?

EN informes de casos anteriores se han descrito reacciones sistémicas graves en pacientes alérgicos al veneno y que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Las reacciones se produjeron en respuesta a picaduras o a la inmunoterapia con veneno (ITV). Se revisó la experiencia obtenida en un solo centro para evaluar la relación entre las reacciones sistémicas y la terapia con inhibidores de ECA en pacientes que recibían ITV.

El estudio comprendió a todos los pacientes evaluados para alergia al veneno de himenópteros en la clínica de los autores en el período 2000-2005. De 157 pacientes con IgE específica para veneno, 79 recibieron ITV. Diecisiete de estos pacientes tomaban un inhibidor de la ECA al mismo tiempo que recibían la ITV. Se revisaron las características y los resultados clínicos, incluidas las reacciones sistémicas a picaduras ocurridas espontáneamente o a la ITV.

La duración promedio de la superposición entre la terapia con inhibidor de la ECA y la ITV fue de 30,9 meses. El promedio de edad fue de 56,2 años en los pacientes que tomaban inhibidores de la ECA, y de 36,4 años en los que no tomaban estos inhibidores; la duración promedio de la ITV fue de 72,3 meses, frente a 29,9 meses, respectivamente. Ninguno de los pacientes que tomaban inhibidores de la ECA tuvo una reacción sistémica a la ITV, en comparación con el 21% de los que no tomaban estos inhibidores. Doce de los pacientes que tomaban inhibidores de la ECA sufrieron picaduras espontáneas y ninguno tuvo una reacción sistémica.

En los pacientes con alergia a los himenópteros que recibían ITV, el tratamiento con inhibidores de la ECA no parece aumentar el riesgo de reacciones sistémicas. Se necesitan más estudios para establecer la seguridad del tratamiento con inhibidores de la ECA durante la ITV.

COMENTARIO: Existe controversia sobre la posibilidad de que la terapia con inhibidores de la ECA pueda aumentar el riesgo de anafilaxia. Este artículo es tranquilizador en cuanto a que los inhibidores de la ECA no aumentan este riesgo con la inmunoterapia con veneno. Sin embargo, no hay aún un veredicto final. ➤➤

D. K. L.

White KM, England RW: Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:426-430. ♦♦

Las pruebas intradérmicas para la alergia a inhalantes son objeto de examen

HA una larga historia de debate sobre el uso clínico y la exactitud diagnóstica de las pruebas intradérmicas (IDST), particularmente en pacientes con sospecha de alergia a los inhalantes. Las encuestas indican que el uso de IDST para aeroalergenos varía ampliamente entre los alergólogos. Los autores presentan una revisión de la bibliografía sobre el papel de la IDST para la evaluación de la alergia a inhalantes.

Los datos existentes muestran una gran variación tanto en las definiciones de qué es la positividad en las IDST para los aeroalergenos como en las concentraciones utilizadas. Los alergólogos que realizan estas pruebas usan diluciones de 100 a 1.000 veces el extracto concentrado que se utiliza para la prueba de punción cutánea. Los estudios respaldan la seguridad de la IDST, especialmente en pacientes con resultados negativos en las pruebas epicutáneas. En esta situación, un resultado positivo en la IDST tiene sólo un bajo nivel de coincidencia con los resultados de las pruebas in vitro y de provocación. Estas IDST positivas aportan poca información adicional de utilidad diagnóstica. No obstante, un resultado negativo en la IDST en la misma situación clínica tiene un alto valor predictivo de negatividad.

Se realizaron estudios que comparan los resultados de la IDST con las reacciones de provocación sólo para unos pocos alérgenos inhalantes. Los resultados de la IDST tienen muy poca utilidad para evaluar la sospecha de alergia a los gatos o al "timothy" (*Phleum pratense*), pero pueden servir para el diagnóstico de la hipersensibilidad a *Alternaria*. Cuando se usa la IDST con alérgenos de menor potencia o no estandarizados, podría ser más probable identificar pacientes con niveles más bajos de sensibilidad clínica; así, los resultados positivos podrían tener mayor utilidad clínica. En el uso clínico normal, la IDST sólo tiene una coincidencia moderada con los resultados de las pruebas radioalergosorbentes y los estudios de provocación.

Los autores brindan una actualización sobre el uso de la IDST para aeroalergenos. Los datos disponibles sugieren que un resultado positivo en la IDST tiene poco valor diagnóstico en los pacientes con pruebas de punción cutánea negativas. Se necesitan más estudios sobre la IDST utilizando modelos de provocación con aeroalergenos de menor potencia o no estandarizados: especialmente perros, árboles, malezas y mohos.

COMENTARIO: Las pruebas intradérmicas aún son utilizadas por muchos alergólogos, pero su uso es a menudo cuestionado por otros. Estoy de acuerdo en que necesitamos más estudios con vacunas menos potentes o no estandarizadas. Además, la falta de capacidad predictiva de positividad con la IDST se basa

principalmente en estudios de provocación agudos con altas dosis. Sin embargo, la exposición crónica, como la de ácaros del polvo doméstico u otros alérgenos domésticos, no ha sido evaluada. Necesito más datos para convencerme de la inutilidad de la IDST para los alérgenos inhalados.

D. K. L.

Calabria CW, Hagan L: The role of intradermal skin testing in inhalant allergy.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:337-347. ♦♦

La terapia con IBP no implica un mayor riesgo de neumonía

EN artículos recientes se sugirió que los pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden tener un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Considerando el uso generalizado de estos medicamentos y la morbilidad y el costo de la NAC, esta cuestión tiene importantes implicancias para la salud pública. Se investigó la relación entre el tratamiento con IBP y la NAC a partir de datos de atención primaria británicos.

Se utilizó la "U.K. General Practice Database" para identificar a 80.066 pacientes adultos con diagnóstico fortuito de NAC entre 1987 y 2002. Asimismo, se identificaron un total de 799.881 controles, equiparados según el lugar de atención médica, año calendario y duración del seguimiento. Se comparó en los dos grupos el uso de IBP en el período de 30 días antes de la fecha índice.

En un análisis de regresión logístico, la exposición actual a los IBP no se relacionó ni con el riesgo global de NAC ni con el riesgo de NAC que requiere hospitalización. Sin embargo, los pacientes que habían comenzado recientemente el tratamiento con IBP tuvieron un riesgo significativamente mayor de NAC. Los cocientes de probabilidad corregidos para NAC fueron de 6,53 para los pacientes que comenzaron el tratamiento con IBP dentro de los 2 días previos, 3,79 para los que lo hicieron dentro de los 7 días previos, y 3,21 dentro de los 14 días previos.

Sin embargo, el uso de IBP a largo plazo no fue un factor de riesgo para NAC. Esto fue así incluso en un análisis independiente en el cual los casos y los controles fueron equiparados para los tres factores de confusión más importantes (cantidad de visitas de atención médica general, cantidad de hospitalizaciones y uso actual de opiáceos).

El tratamiento presente con IBP no parece ser un factor de riesgo para la NAC. No obstante, el riesgo de NAC puede aumentar dentro de los primeros días o semanas después de comenzar el tratamiento con IBP. No hay una explicación clara para este último hallazgo; el estudio de observación no puede demostrar una relación causal.

COMENTARIO: Nosotros usamos un tratamiento supresor de la secreción ácida, particularmente los IBP, para los síntomas respiratorios persistentes, entre ellos la tos, el carraspeo, la ronquera y el asma. Los nuevos datos son tranquilizadores, dado que una investigación



anterior en una población de mayor edad había mostrado un aumento del riesgo de neumonía. No desaparece la preocupación de que el tratamiento crónico con IBP podría reducir la absorción de hierro y calcio y contribuir de ese modo a la anemia o a la osteoporosis.

D. K. L.

Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X: Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia.

Ann Intern Med. 2008;149:391-398. ◆◆

Se vincula al paracetamol con el asma infantil

SE ha sugerido que el paracetamol (denominado acetaminofeno en los EE.UU.) podría incidir sobre el riesgo de asma. Estudios previos han vinculado la exposición al paracetamol *in utero*, durante la infancia y en la vida adulta con un aumento de la tasa de asma. Esta cuestión fue abordada utilizando datos de la fase III del "Estudio internacional para el estudio del asma y las alergias en la niñez (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)".

El análisis incluyó datos de 205.487 niños, de 6 a 7 años de edad, procedentes de 73 centros de 31 países. Los padres proporcionaron datos sobre los síntomas asmáticos y otras enfermedades alérgicas. El cuestionario del estudio también evaluó un amplio rango de factores de riesgo potenciales, incluyendo el uso de paracetamol para la fiebre durante el primer año de vida y la frecuencia del uso de paracetamol durante el año anterior.

La tasa de síntomas de asma entre los 6 y 7 años fue significativamente mayor en los niños que recibieron paracetamol para la fiebre durante el primer año de vida: cociente de probabilidad de 1,46. La mayor exposición también se asoció con un aumento de los síntomas asmáticos: los cocientes de probabilidad fueron de 1,61 en los niños clasificados como usuarios intermedios de paracetamol y de 3,23 en los clasificados como usuarios intensos. El riesgo poblacional para síntomas de asma grave atribuible al uso de paracetamol fue estimado en 22% a 38%. Tanto en los niños muy pequeños como en los de 6 a 7 años, el uso de paracetamol también se asoció con un aumento de síntomas de rinoconjuntivitis y eccema.

El uso de paracetamol puede ser un factor de riesgo significativo para el asma y otras enfermedades alérgicas en los niños. Estos datos sugieren una relación dosis-respuesta entre el asma y la exposición al paracetamol, tanto en la primera etapa de la infancia como en períodos posteriores de la misma, en una muestra mundial. Es necesario llevar a cabo más investigaciones para guiar las recomendaciones del uso de este medicamento en lactantes y niños.

COMENTARIO: El hallazgo de que el paracetamol (acetaminofeno) conlleva un mayor riesgo de asma y otros síntomas atópicos pueden tener implicancias futuras en el tratamiento de la fiebre. La potencia de este estudio radica en que los factores de riesgo se

extendieron prácticamente en los 30 países y que la muestra poblacional fue de más de 200.000 niños.

S. F. W.

Beasley R, Clayton T, Crane J, et al: Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme.

Lancet. 2008; 372: 1039-1048. ◆◆

Las emociones inciden sobre el control del asma en los niños

LA angustia es común en los pacientes con asma. Hay estudios que informan sobre un aumento de los índices de depresión en los pacientes asmáticos de todas las edades. Se ha sugerido que la depresión y las emociones negativas podrían estar asociadas con una reducción del cumplimiento del tratamiento con medicamentos de control y, en consecuencia, con un peor control del asma. Se evaluó la relación entre las emociones negativas y el control de la enfermedad en niños asmáticos.

El estudio incluyó 104 niños y adolescentes, de 8 a 18 años de edad, que recibían corticosteroides inhalados (CEI) para el asma. Los niños y sus padres realizaron evaluaciones independientes de los síntomas asmáticos de los niños, y respondieron cuestionarios que evaluaron las emociones negativas y la tristeza. Para evaluar el cumplimiento de los CEI prescritos se utilizaron dispositivos de monitorización electrónicos, y para evaluar los acontecimientos relacionados con la salud se utilizaron los registros médicos del paciente.

El índice de cumplimiento promedio fue del 40%. Las puntuaciones más altas de emociones negativas en los niños y sus padres se asociaron con una mayor frecuencia de notificación de síntomas asmáticos. Los niños con puntuaciones más altas de ansiedad y depresión tuvieron más inasistencias a la escuela. El cumplimiento del tratamiento con CEI no se relacionó con los síntomas informados por el niño o los padres, pero se asoció con un tratamiento "de choque" (*burst therapy*) con prednisona. Las emociones negativas de los padres fueron predictores de tratamiento "de choque" con prednisona, incluso después de controlar los resultados con respecto al cumplimiento del tratamiento.

Las emociones negativas tienen un impacto significativo sobre el control del asma en los niños. Estos efectos no parecen estar mediados por una reducción del cumplimiento del tratamiento con CEI. Los investigadores sugieren que las emociones pueden influir sobre las percepciones que los niños y los padres tienen de los síntomas del asma.

COMENTARIO: Este estudio consideró la interrelación entre las emociones y el cumplimiento del tratamiento de control del asma en los niños. Aunque en general el cumplimiento del tratamiento fue deficiente (el uso de CEI recetados fue inferior al 40%), el cumplimiento del tratamiento no fue el único factor determinante del control del asma. La percepción ➤➤

de la gravedad del asma y la depresión también fueron factores importantes que influyeron en el control de los síntomas asmáticos. Al evaluar los síntomas del asma, debe tenerse en cuenta el estado emocional del niño y de los padres.

S. M. F.

Bender B, Zhang L: Negative affect, medication adherence, and asthma control in children.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:490-495. ◆◆

El parto por cesárea aumenta el riesgo de atopía, pero no de asma

LA frecuencia de nacimientos por cesárea ha aumentado extraordinariamente en los Estados Unidos. El parto por cesárea ha sido vinculado a alteraciones duraderas de la flora intestinal neonatal. En algunos estudios, aunque no en todos, estos cambios han sido asociados con cambios en la atopía y/o la alergia. Se presenta un estudio longitudinal sobre la relación entre el parto por cesárea y el riesgo de atopía y alergia en la infancia.

El estudio incluyó 432 niños con antecedentes parentales de asma o alergia procedentes del Estudio epidemiológico de los alérgenos domésticos y el asma (Epidemiology of Home Allergens and Asthma Study). Se hizo un seguimiento de los niños desde el nacimiento hasta los 9 años. Mediante un análisis de regresión logístico, se evaluaron los efectos de la modalidad del parto sobre las tasas de asma diagnosticadas por el médico, la respiración sibilante, la rinitis alérgica y los síntomas nasales. Se evaluó la atopía mediante pruebas de punción cutánea o mediciones de IgE específica.

Después de hacer correcciones para covariables, se determinó que la atopía era dos veces más común en los niños nacidos por cesárea: cociente de probabilidad de 2,1, comparado con los niños nacidos por parto vaginal. También hubo una asociación significativa entre el parto por cesárea y la rinitis alérgica, con un cociente de probabilidad de 1,8. Sin embargo, la modalidad del parto no estuvo relacionada con el riesgo de asma o respiración sibilante. El peso al nacer fue el único otro factor perinatal o prenatal relacionado significativamente con el riesgo de atopía o de alergia.

Los niños nacidos por cesárea parecen tener un mayor riesgo de atopía y rinitis alérgica a los 9 años. Sin embargo, no hay una relación evidente con el asma o la respiración sibilante. Las asociaciones con el parto por cesárea que se observaron podrían estar relacionadas con la falta de contacto con la flora vaginal o fecal de la madre, o con la exposición reducida o ausente al trabajo de parto.

COMENTARIO: Los estudios previos en los que se comparó la prevalencia de la atopía con la modalidad del parto no han sido concluyentes. Estos investigadores de Boston utilizaron datos prospectivos de niños nacidos de padres alérgicos, y encontraron que el parto por cesárea se asocia con una probabilidad dos veces mayor de rinitis alérgica en comparación con niños nacidos por parto vaginal. Curiosamente, no se

encontró esta relación con el asma. Los autores suponen que esta predisposición puede explicarse por la falta de contacto con la flora vaginal/fecal de la madre o con un trabajo de parto reducido o nulo.

S. M. F.

Pistiner M, Gold MR, Abdulkerim H, and others. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:274-279. ◆◆

La edad de comienzo de la guardería afecta el riesgo de sibilancias

PARA evaluar la hipótesis de la higiene, el contacto con otros niños en la casa o en la guardería es una medida indirecta útil de la exposición a infecciones. Sin embargo, pocos estudios que usan estas variables han considerado el espectro completo de fenotipos de sibilancia en la niñez. Esta cuestión fue abordada usando datos de un estudio prospectivo de una cohorte basada en la población.

El análisis incluyó datos de un estudio de cohorte de nacimiento británico sobre el asma y la alergia infantil. Cuando los niños tenían 5 años de edad, los padres proporcionaron información sobre los síntomas de asma y alergia. A la mayoría de los niños se les realizó una pletismografía para evaluar la función pulmonar y pruebas cutáneas para evaluar la sensibilización alérgica. Se compararon los síntomas en los niños según la edad a la que comenzaron a ir a la guardería, y según la cantidad de hermanos mayores.

Se informó presencia actual de sibilancias en el 22% de los niños, mientras que el 28% de ellos presentó sensibilización alérgica. En un análisis multivariado, los factores de riesgo independientes para sibilancias incluían sensibilización (cociente de probabilidad [CP] = 2,47), sexo masculino (CP = 1,49), asma materna (CP = 1,72) y tabaquismo materno durante el embarazo (CP = 2,15).

Los niños que comenzaron a ir a la guardería después de los 6 meses de edad tuvieron un riesgo más bajo de sibilancias actuales: los CP fueron de 0,25 para los niños que comenzaron la guardería entre los 6 y 12 meses, y de 0,65 para aquellos que lo hicieron después de los 12 meses. Los niños que comenzaron la guardería entre los 6 y los 12 meses tuvieron también menos probabilidades de padecer sibilancias persistentes. La concurrencia a una guardería no tuvo consecuencias sobre la función pulmonar. El inicio de la asistencia a la guardería antes de los 6 meses de edad se vinculó a un mayor riesgo de atopía, CP de 2,47. La ocurrencia de rinoconjuntivitis fue menos probable para los niños que tenían hermanos mayores, CP de 0,72. Los otros parámetros de enfermedad alérgica no se relacionaron con la pertenencia a la misma progenie.

Para los niños que alcanzan la edad escolar, la exposición temprana a otros niños en la guardería se asocia con un riesgo menor de sibilancia actual. El riesgo de sibilancias parece alcanzar el valor más bajo en los niños que comienzan la guardería entre los 6 y 12 meses de edad. La asistencia a una guardería y tener hermanos mayores puede afectar de manera diferente a los >>>

distintos fenotipos de enfermedad alérgica.

COMENTARIO: *La hipótesis de la higiene vuelve a ser confirmada en este amplio estudio prospectivo de cohorte de nacimiento que demuestra que la asistencia a la guardería redujo el riesgo de sibilancias persistentes en los niños de 5 años. El efecto protector fue más fuerte cuando los niños empezaron la guardería entre los 6 y los 12 meses de edad.*

Estos datos indican que el momento en que se produce la exposición al entorno de la guardería podría ser importante.

S. M. F.
Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, et al: Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:500-506. ◆◆

El título no lo es todo

ADEMÁS de los niveles de IgE total y de IgE específicas, el repertorio de IgE de los pacientes con alergia incluye la clonalidad de la IgE y su afinidad por los alérgenos. No obstante, no es posible en la actualidad aislar anticuerpos IgE individuales del suero del paciente. Esto dificulta la comprensión del modo en que el repertorio de IgE de un determinado paciente influye sobre la manifestación y gravedad de los síntomas alérgicos. Este estudio *in vitro* examinó la influencia del repertorio de IgE sobre la desgranulación de las células efectoras.

Se utilizaron técnicas de "combinación de anticuerpos" (*antibody shuffling*) para desarrollar un panel de anticuerpos IgE recombinantes (IgEr) específicos para el alérgeno Der p2 de ácaro de polvo doméstico. Posteriormente se empleó tecnología de mapeo mediante resonancia de plasmón de superficie para caracterizar a estos anticuerpos IgEr en términos de su afinidad por Der p 2 y su especificidad por epitopos. Se sensibilizaron basófilos humanos a anticuerpos IgEr en varias combinaciones. La desgranulación de basófilos después de la provocación con Der p 2 se evaluó mediante citometría de flujo.

Con estos experimentos se produjeron 32 IgEr específicas para Der p 2, que se unieron a 9 epitopos diferentes de Der p 2 con afinidades que iban de 0,0358 a 291 nM. Cuando los basófilos sensibilizados para IgEr fueron expuestos a Der p 2, varios factores diferentes se asociaron con un aumento de la respuesta de desgranulación basófila. Además de una alta concentración de IgE total y una mayor concentración de IgE específica para alérgeno en comparación con la IgE no específica para alérgeno, estos factores incluyeron una concentración más pareja de clones de IgE específicos para alérgeno, una mayor afinidad de IgE por el alérgeno y un aumento de la clonalidad (es decir, un mayor número de epitopos reconocidos por el repertorio de IgE).

Estos nuevos hallazgos sugieren que muchas características distintas del repertorio de IgE afectan a la respuesta de desgranulación de las células efectoras frente al alérgeno. Un conocimiento más acabado de la composición del repertorio de IgE podría ayudar a la

evaluación clínica del estado alérgico de pacientes individuales. Además, la información sobre el desarrollo de la clonalidad de la IgE, la afinidad de anticuerpos IgE individuales y las concentraciones de IgE podrían facilitar el estudio de los factores que contribuyen al cuadro atópico.

COMENTARIO: *Utilizando un panel de anticuerpos IgE recombinantes bien caracterizados, estos investigadores esclarecieron de qué forma los componentes individuales del complejo repertorio de IgE afectan a la desgranulación in vitro. Los cambios en la concentración, actividad específica, afinidad y clonalidad de la IgE son factores que se conjugan para desencadenar la activación de las células efectoras. Por consiguiente, aunque el suero de los pacientes alérgicos pudiera tener títulos similares de IgE específica para un alérgeno, podría sin embargo existir una diferencia en su capacidad de inducir desgranulación por alérgenos. Esto tiene implicancias para las pruebas diagnósticas.*

S. M. F.
Christensen LH, Holm J, Lund G, et al: Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:298-304. ◆◆

Menos visitas de emergencia por asma después de la ley de ambiente libre de humo

SE ha vinculado la exposición pasiva a humo de tabaco con un aumento de las tasas y la gravedad del asma en niños y adultos. Muchas comunidades han dictado o planean dictar leyes que prohíben fumar en espacios públicos. Se estudiaron los cambios en las visitas al departamento de emergencias (DE) relacionadas con el asma después de la entrada en vigor de la ley de ambiente libre de humo.

El análisis incluyó datos de visitas al DE por asma en cuatro hospitales en el condado de Lexington-Fayette, Kentucky, antes y después de la implementación de dicha ley. Se calcularon las tasas, ajustadas según la edad, de las visitas relacionadas con el asma, con ajustes por estación, tendencias estables a través del tiempo y factores demográficos.

En el análisis con dichos ajustes, la tasa de visitas al DE por asma disminuyó en un 22% después de la prohibición de fumar. La disminución de visitas al DE fue del 24% entre los adultos (de 20 años o mayores), comparado al 18% en niños y adolescentes.

Este estudio documenta una reducción significativa de las visitas al DE relacionadas con el asma después de la puesta en vigor de la ley de ambiente libre de humo en el condado de Kentucky. La mejoría es mayor en los adultos, pero sigue siendo significativa en los niños. El estudio no puede demostrar ninguna relación causal.

COMENTARIO: *Una gran cantidad de estudios han demostrado de forma convincente que la prohibición de fumar en espacios públicos conlleva mejoras en la salud respecto a una serie de enfermedades, incluida el* ➤➤

asma. Este estudio de Kentucky informa sobre una impactante reducción del 22% en las visitas al DE por asma en los primeros 32 meses después de que se implementó la ley que prohíbe fumar en espacios públicos. Las iniciativas de salud pública sobre ambientes libre de humo pueden mejorar los parámetros relacionados con el asma.

S. M. F.

Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al: Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:537-541. ◆◆

El análisis por conglomerados identifica distintos fenotipos del asma

EL asma refractaria es un cuadro heterogéneo que varía en sus características clínicas, fisiológicas, patológicas y moleculares. Se necesita algún enfoque unificado para incorporar dichos aspectos a un sistema de clasificación de los fenotipos clínicos de asma. Se empleó una técnica matemática multivariada llamada análisis por conglomerados con el método de k-medias para desarrollar un sistema de clasificación de pacientes en grupos fenotípicos.

Los investigadores aplicaron esta técnica para definir agrupaciones dentro de poblaciones independientes de pacientes asmáticos. Se compararon las agrupaciones dentro de una población de atención primaria de 184 pacientes con predominancia de asma leve a moderada con las de una población de atención secundaria de 187 pacientes con asma refractaria. Las diferencias en parámetros clínicamente importantes entre las agrupaciones fueron luego comparadas con una tercera población de 68 pacientes con predominancia de asma refractaria. En la tercera población de pacientes las agrupaciones se determinaron cuando los pacientes ingresaron en un ensayo aleatorizado que comparó dos estrategias terapéuticas, una dirigida a reducir al mínimo la inflamación eosinofílica frente a otra de atención médica estándar.

El análisis de agrupamientos con k-medias identificó dos agrupaciones comunes a las poblaciones de atención primaria y secundaria: un grupo atópico de inicio temprano y un grupo obeso no eosinofílico. En los pacientes con asma refractaria, se identificaron dos agrupaciones distintas, con discordancia entre síntomas y expresión eosinofílica en la vía aérea: una agrupación con predominancia de síntomas tempranos y otra con predominancia de inflamación tardía.

En el estudio clínico, los pacientes de ambas agrupaciones discordantes se favorecieron con el enfoque orientado a la inflamación. En el grupo con predominancia de inflamación, este enfoque llevó a una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones graves: 0,38 pacientes por año, comparado con 3,53 pacientes por año cuando se usó la atención médica estándar. En el grupo con predominancia de síntomas, el enfoque orientado a la inflamación condujo a una reducción significativa de la dosis de corticosteroides inhalados: diferencia media

equivalente a 1829 µg de beclometasona por día.

La técnica de agrupamientos con k-medias puede ofrecer un nuevo enfoque útil para evaluar las múltiples dimensiones que contribuyen a las diferencias en el fenotipo asmático. Los subgrupos identificados difieren en su respuesta clínica a diferentes estrategias terapéuticas. Se requieren más estudios para evaluar los cambios de largo plazo en los miembros de un grupo dado, y también las implicancias para la investigación de los mecanismos básicos moleculares y genéticos del asma.

COMENTARIO: Este es un artículo muy interesante que facilita un enfoque bien fundamentado para determinar qué pacientes pueden manejarse con una estrategia dirigida principalmente a los síntomas, y en qué pacientes es necesario medir los marcadores indicativos de inflamación eosinofílica para monitorizar sus dosis de esteroides en un régimen de reducción gradual o como medicación para prevenir la inflamación. También recomiendo la lectura de la nota editorial que acompaña este artículo escrita por Saglani y Bush (*Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:437-440).

B. E. C.

Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes.

Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:218-224. ◆◆

Con o sin atopía, los niños con sibilancias presentan características anatomopatológicas similares

LOS niños con asma atópica probablemente desarrollen sibilancias persistentes en la edad adulta. En comparación, en los niños no atópicos las sibilancias con frecuencia desaparecen en la adolescencia. Estas diferencias, descritas en estudios epidemiológicos, sugieren diferencias anatomopatológicas entre los dos grupos. Este estudio compara los hallazgos anatomopatológicos en las vías respiratorias de niños atópicos y no atópicos, ambos con sibilancias.

Los investigadores analizaron muestras clínicas de biopsias bronquiales de tres grupos de niños y adolescentes: 18 niños no atópicos con sibilancias ocasionadas por disparadores múltiples, 20 niños atópicos con sibilancias por disparadores múltiples y 17 controles sin atopía ni sibilancias. La mediana de edad fue de 4 a 5 años. Se comparó una extensa lista de características anatomopatológicas de las vías respiratorias entre los grupos, que incluían pérdida epitelial, grosor de la membrana basal, angiogénesis, recuento de células inflamatorias y células subepiteliales positivas para citocinas.

Sorprendentemente, hubo muy poca o ninguna diferencia en las características anatomopatológicas de las vías respiratorias de los niños con atopía frente a los niños sin atopía. Las muestras de biopsia de ambos grupos evidenciaron un aumento de pérdida epitelial, engrosamiento de la membrana basal, aumento de la cantidad de vasos sanguíneos y eosinofilia, en comparación con las muestras control. Los niños con sibilancias también tuvieron un aumento en la ➤➤

expresión de citocinas, con una diferencia muy significativa en las células positivas para la interleucina (IL)-4 y una diferencia marginal en las células positivas para la IL-5. Hubo también pocas diferencias comparativas entre los niños con asma leve frente a los niños con asma moderada, y entre los niños más jóvenes frente a los niños mayores.

Las características anatomopatológicas asociadas a las sibilancias en las vías respiratorias de los niños atópicos son prácticamente iguales que las de los niños no atópicos. Los hallazgos sugieren que todos los niños con sibilancias que responden a los broncodilatadores tienen características anatomopatológicas de asma, sean o no atópicos. Es necesario realizar estudios adicionales para definir la evolución de los síntomas de los niños no atópicos con anatomía patológica asmática de las vías respiratorias.

COMENTARIO: *Este estudio marca un hito y nos ayudará a entender mejor las observaciones comunicadas por Saglani et al. y revisadas en números anteriores de AllergyWatch. (Ver Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:722-727 y 2007;176:858-864.) Estos conocimientos en evolución constante nos permiten comprender mejor que estamos en presencia de un proceso fisiológico similar, lo que podría tener indicaciones pertinentes en el tratamiento.*

B. E. C.

Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al: Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:476-482. ◆◆

Mayor claridad en las reacciones a las cefalosporinas

LAS reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos cefalosporínicos pueden ser clasificadas como inmediatas o no inmediatas. Las reacciones no inmediatas generalmente consisten en erupciones cutáneas de poca importancia, pero pueden causar preocupación y cambios en la prescripción de antibióticos. Los investigadores evaluaron la utilidad de varias pruebas para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas, con comparación de las reacciones inmediatas y no inmediatas.

Los investigadores analizaron los resultados en 148 niños con reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas. Los niños fueron atendidos en dos centros italianos entre 1999 y 2007; la mayoría de ellos tuvo una respuesta al cefaclor o a la ceftriaxona. A aquellos que presentaron reacciones inmediatas (antes de 1 hora) se les realizaron pruebas cutáneas de lectura inmediata con los reactivos penicilínicos y las cefalosporinas responsables, además de mediciones de IgE específica y pruebas de provocación. En los niños que sufrieron reacciones no inmediatas (después de transcurrida 1 hora), la evaluación consistió en pruebas epicutáneas, pruebas cutáneas de lectura diferida y pruebas de provocación.

Ciento cinco niños tuvieron reacciones no inmediatas, principalmente urticaria y reacciones

maculopapulares. Cuarenta y tres tuvieron reacciones inmediatas, que iban de eritema a anafilaxia. Ninguno de los niños con reacciones no inmediatas tuvo resultados positivos en las pruebas epicutáneas o en las pruebas cutáneas diferidas; solamente 1 tuvo una reacción positiva inmediata a la prueba cutánea con el reactivo de penicilina. Se realizaron pruebas de provocación en 96 niños con reacciones no inmediatas. Solamente 1 paciente reaccionó a la suspensión del cefaclor, pero pudo tolerar la cápsula de cefaclor.

En comparación, 33 de 43 niños con reacciones inmediatas tuvieron resultados positivos en las pruebas cutáneas de lectura inmediata. Los 10 pacientes restantes pudieron tolerar las provocaciones subsecuentes con cefalosporina y/o los regímenes terapéuticos. Al realizar una reevaluación, la prueba cutánea fue positiva en 1 niño para la cefalosporina implicada y para los reactivos de penicilina. Los resultados sugirieron la presencia de hipersensibilidad mediada por IgE en el 79% de los niños con reacciones inmediatas.

Muy pocos niños con reacciones no inmediatas a las cefalosporinas tienen reacciones verdaderas de hipersensibilidad mediadas por IgE. A diferencia de éstos, en aproximadamente el 80% de los niños con reacciones inmediatas a las cefalosporinas las reacciones están mediadas por IgE. La experiencia de los autores pone de relieve la utilidad de las pruebas cutáneas para cefalosporinas en la evaluación diagnóstica.

COMENTARIO: *La alergia medicamentosa es un área en la que tenemos una necesidad imperiosa de datos y estudios continuos. Si bien contamos con buenos datos relativos a las pruebas para la penicilina (cuando estuvieron disponibles comercialmente), carecemos de una estandarización similar y de datos para los antibióticos no penicilínicos. Este estudio de niños europeos revela la alta probabilidad de que las respuestas inmediatas (en el lapso de 1 hora) a las cefalosporinas estén mediadas por IgE. Por su parte, es improbable que las reacciones no inmediatas estén mediadas por IgE, con una tasa muy baja de reproducción de los síntomas en las pruebas de provocación.*

K. R. M.

Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al: Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. Pediatrics. 2008;122:521-527. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

La pérdida auditiva es común en los cuadros de deficiencias de anticuerpos

LA otitis media aguda (OMA) es uno de los problemas infecciosos más comunes que se observa en los pacientes con inmunodeficiencias primarias. La OMA recurrente puede llevar a una pérdida de la audición. Este estudio investigó la pérdida auditiva en pacientes con inmunodeficiencias primarias. El estudio incluyó 25 pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) y 22 pacientes con inmunodeficiencia variable común (CVID). La mediana de edad al momento >>>

de la aparición de los síntomas fue de 12 meses en el grupo XLA y de 33 meses en el grupo CVID; la edad actual era de 15 y 25 años, respectivamente. Las pruebas auditivas revelaron pérdida auditiva neurosensorial en el 38% de los pacientes: 28% con XLA y 50% con CVID. La pérdida auditiva fue bilateral en 12 de 18 casos.

Los niños con inmunodeficiencias primarias tienen un alto riesgo de pérdida auditiva. Estos pacientes deberían ser sometidos a evaluación auditiva en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. Se necesitan más datos sobre la contribución de la OMA a la pérdida auditiva en estos pacientes.

COMENTARIO: Al considerar los pacientes con inmunodeficiencias humorales uno podría descuidar la posibilidad de un déficit auditivo. Es lógico que esta complicación pueda presentarse en estos pacientes, puesto que son propensos a desarrollar otitis media recurrente. Se podría además considerar, aunque no ha sido aún definida, una potencial predisposición genética de esta población a sufrir una pérdida auditiva.

K. R. M.

Berlucchi J, Soresina A, Redaelli De Zenis LO, et al: *Sensorineural hearing loss in primary antibody deficiency disorders.*

Pediatrics. 2008;153:293-296. ◆◆

Nueva fórmula de aminoácidos hipoalérgica para lactantes

SE recomienda el uso de la fórmula extensamente hidrolizada (FEH) en lactantes que tienen alergia o intolerancia a la fórmula de leche de vaca. Cuando la alimentación con FEH no tiene éxito, pueden utilizarse fórmulas basadas en aminoácidos (FAA). Los autores evaluaron una nueva FAA desarrollada para aportar una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, como así también ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico, similar al de la leche materna.

En un estudio inicial, 165 lactantes sanos alimentados con fórmula fueron asignados aleatoriamente para recibir la nueva FAA o una FEH de caseína. Hasta los 120 días no hubo diferencias en el crecimiento de los niños de los dos grupos. Ambas fórmulas fueron seguras y bien toleradas.

En un segundo estudio, 32 lactantes con alergia documentada a la leche de vaca recibieron la nueva FAA para confirmar la hipoalérgenicidad. Un total de 19 niños completaron una provocación alimentaria controlada con placebo, una provocación sin enmascaramiento y un período de 7 días de alimentación. No hubo reacciones alérgicas a ninguna de las tres provocaciones.

Los resultados respaldan la seguridad e hipoalérgenicidad de la nueva FAA. La nueva fórmula ofrece una alternativa útil para lactantes o niños con alergia a la leche de vaca y otras alergias alimentarias.

COMENTARIO: Si bien es preferible la alimentación con leche materna en lo que respecta a la alimentación

del lactante, es importante contar con alternativas para lactantes con alergia alimentaria múltiple. Aquellos que necesitan fórmulas basadas en aminoácidos tienen ahora otra opción segura, que también aporta ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico en niveles similares a los de la leche materna.

K. R. M.

Burks W, Jones SM, Berseth CL, et al: *Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid.*

Pediatrics. 2008;153:266-271. ◆◆

Manejo controvertido del trasplante de células madre para la inmunodeficiencia

LA única cura conocida para la enfermedad granulomatosa es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de un donante HLA-compatibles. Los autores informan sobre un niño que tenía enfermedad granulomatosa crónica grave ligada al cromosoma X, sin un hermano HLA-idéntico. Después de una cuidadosa consideración de los factores éticos y psicológicos, los padres optaron por realizar una fertilización *in vitro* con la esperanza de que nazca un donante HLA-idéntico apropiado.

La fertilización *in vitro* se realizó con el uso de espermatozoides enriquecidos en el cromosoma X, con diagnóstico genético antes de la implantación para seleccionar embriones HLA-idénticos de sexo femenino. Después de dos ciclos, se identificaron dos embriones de ese tipo y se transfirieron al útero. El resultado fue un embarazo exitoso de un solo embrión, con nacimiento de un bebé sano de sexo femenino. Como no había suficiente cantidad de células en la sangre de cordón umbilical, se realizó un trasplante convencional de células madre cuando la niña tenía 1 año y su hermano enfermo tenía casi 6 años. El trasplante resultó en quimerismo estable del donante y reconstitución inmunológica del hermano.

La fertilización *in vitro* con diagnóstico genético previo a la implantación y selección del sexo femenino ofrece una fuente potencial de células madre HLA-idénticas para niños con enfermedad granulomatosa crónica. Este procedimiento da lugar a complejas preguntas sobre costos y cuestiones medicolegales, y preocupaciones éticas y psicológicas.

COMENTARIO: Esta es la primera comunicación de un caso de enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X tratada con el uso de fertilización *in vitro*. La tipificación de sexo femenino y la identificación de compatibilidad HLA condujo al nacimiento de una hermana sana, que posteriormente fue la donante de células madre del paciente. En Suiza, donde este caso tuvo lugar, el diagnóstico genético previo a la implantación está prohibido, excepto para la tipificación de HLA. Los avances tecnológicos pueden hacer posible esta consideración terapéutica para padres (acaudalados) de niños afectados de no pueden encontrar de otra manera un donante adecuado ➤➤

de células madre. Este enfoque ha sido utilizado para tratar otros trastornos genéticos, incluidos el síndrome de Wiskott-Aldrich y la anemia de Fanconi. Debe realizarse una cuidadosa consideración de la miríada de cuestiones psicológicas y éticas que surgen de tan compleja decisión. Se necesitan consensos/guías adicionales de la comunidad científica mundial.

K. R. M.

Reichenbach J, Van de Velde H, De Rycke M, et al: First successful bone marrow transplantation for X-linked chronic granulomatous disease by using preimplantation female gender typing and HLA matching. *Pediatrics*. 2008;122:e778-782. ◆◆

Omalizumab en la urticaria autoinmune crónica

HAY pruebas de la existencia de autoinmunidad en aproximadamente el 45% de los pacientes con urticaria crónica. Se comunicaron resultados de un ensayo clínico sobre terapia anti-IgE con omalizumab en este subgrupo de pacientes con urticaria crónica autoinmune (UCA).

La experiencia incluyó 12 pacientes con UCA, confirmada mediante un ensayo de liberación de histamina de basófilos y una prueba cutánea autóloga. Todos los pacientes presentaron síntomas persistentes a pesar de los 6 meses de tratamiento con antihistamínicos. Después de 4 semanas de tratamiento con placebo, todos los pacientes recibieron tratamiento con omalizumab, en dosis que dependieron del peso corporal y del nivel de IgE del paciente. El tratamiento se administró cada 2 a 4 semanas durante 16 semanas.

La puntuación media de actividad de urticaria (en una escala de 0 al 9) disminuyó de 7,50 al inicio del estudio a 2,66 durante las últimas 4 semanas de administración de omalizumab. Los síntomas de urticaria desaparecieron completamente en 7 de los 12 pacientes. Cuatro pacientes tuvieron urticaria persistente con alguna mejoría; solamente un paciente no respondió. También se observaron beneficios en lo que respecta a los medicamentos de rescate y la calidad de vida. No se observaron efectos adversos.

El omalizumab es un tratamiento prometedor para la UCA que no responde a los antihistamínicos. Se requieren más estudios, que incluyan pacientes con otras formas de urticaria crónica.

COMENTARIO: La urticaria crónica es de difícil tratamiento. Este estudio que usa omalizumab en 12 pacientes sugiere una respuesta favorable. Sin embargo, el estudio no contó con un grupo control, y la urticaria crónica es por lo general un trastorno autolimitado. Podemos ser optimistas sobre este tratamiento, pero debemos esperar un ensayo controlado con placebo antes de usar este costoso medicamento para una indicación no contemplada en el prospecto.

R. J. M.

Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al: Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:569-573. ◆◆

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Este artículo considera las potenciales reacciones alérgicas a las vacunas desde la perspectiva del pediatra y al mismo tiempo constituye una formidable reseña de los datos disponibles para quienes tenemos que evaluar a los niños en relación con dichas reacciones alérgicas. Su lectura es muy recomendable.

K. R. M.

Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al: An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines.

Pediatrics. 2008;122:e771-e777. ◆◆

COMENTARIO: Esta revisión de la inflamación en el asma adopta una perspectiva interesante en cuanto a los pro y los contra de la enfermedad autolimitada frente a la persistente.

S. A. T.

Van Hove CL, Maes R, Joos GF, Tournoy KG: Chronic inflammation in asthma: a contest of persistence vs resolution.

Allergy. 2008;63:1095-1109. ◆◆

COMENTARIO: Los medicamentos utilizados para manejar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) conllevan posibles riesgos de seguridad. En este estudio de casos y controles en pacientes con EPOC recién diagnosticada, el ipratropio se asoció con un aumento de las muertes por causas cardiovasculares, mientras que los corticoesteroides inhalados se asociaron con una reducción del riesgo de muerte cardiovascular. Los autores sostienen que la posible asociación entre el ipratropio y la elevación del riesgo de muerte por cualquier causa y por causa cardiovascular requiere más estudios.

M. F.

Lee TA, Pickard S, Au DH, et al: Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease.

Ann Intern Med. 2008 149:380-390. ◆◆

COMENTARIO: Este excelente artículo revisa estudios previos sobre la terapia con omalizumab en la rinitis alérgica, ya sea como monoterapia o en combinación con inmunoterapia. Los autores presentan un ensayo de prueba de concepto con omalizumab en la poliposis nasal. En caso de una respuesta terapéutica positiva esto abriría el camino para estrategias de tratamiento con anti-IgE de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores no atópica. La revisión señala que las puntuaciones de pólipos nasales mejoraron significativamente en el grupo tratado con omalizumab, consignándose una correlación entre la gravedad de la poliposis nasal y el nivel sérico total de IgE. Los autores advierten que es necesario considerar el alto costo del tratamiento con omalizumab, la alta frecuencia de rinitis alérgica y de pólipos nasales, y la actual falta de datos sobre la seguridad del uso a largo plazo del omalizumab.

M. F.

Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C: Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis - and eventually nasal polyps?

Int Arch Allergy Immunol. 2009;148:87-98. ◆◆

COMENTARIO: Todos usamos a diario los corticoesteroides para el manejo apropiado de la enfermedad alérgica. No podemos promover esta terapia sin conocer bien los riesgos potenciales y las estrategias para reducir al mínimo estos riesgos. La osteoporosis, un efecto secundario que dificulta la vida del paciente, podría derivarse de la terapia prolongada con corticoesteroides inhalados, y de hecho ocurrirá si se usa terapia oral con corticoesteroides. Podemos discutir sobre la magnitud de este riesgo, pero debemos estar al tanto de las herramientas de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis más efectivas en los pacientes confiados a nuestra atención.

D. K. L.

Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al: Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.

Ann Intern Med. 2008;149:404-415. ◆◆

COMENTARIO: Estoy convencido de que la coexistencia de obesidad, síntomas respiratorios crónicos, incluida el asma, la fatiga y la apnea del sueño constituye un cuadro clínico que vemos en la clínica con mayor frecuencia que la que admitimos. Este grupo de investigadores está a la vanguardia de la evaluación de los trastornos respiratorios durante el sueño en el asma, incluida el asma pediátrica. Manténgase atento a las novedades.

D. K. L.

Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J: Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:350-357. ◆◆

COMENTARIO: Esta es una reseña concisa que trata sobre el diagnóstico, la inmunología y el tratamiento de la inmunodeficiencia variable común. Aunque está escrita para la atención primaria, es completa y bien documentada para los alergólogos.

S. F. W.

Park MA, Li JT, Hagan JB, et al: Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease.

Lancet. 2008;372:489-502. ◆◆

COMENTARIO: Estamos próximos a poder contar con tratamientos realistas para los ataques agudos de angioedema hereditario. Como siempre, las nuevas respuestas originan más preguntas. ¿Cómo se desempeñan los inhibidores de la bradicinina en comparación con el reemplazo del inhibidor de C1? ¿Serán las moléculas recombinantes tan eficaces como las derivadas del plasma? ¿Quiénes deberían recibir profilaxis a largo plazo en vez de tratamiento agudo de los ataques? Este artículo repasa estas cuestiones espléndidamente.

R. J. M.

Zuraw BL: Hereditary angioedema.

N Engl J Med. 2008;359:1027-1036. ◆◆

COMENTARIO: Los alergólogos deben comprender la cuestión del cambio climático y promover los mediadores de los gases de efecto invernadero así como otras intervenciones que podrían poner freno a la crisis del calentamiento global que está causando un aumento en la enfermedad respiratoria alérgica.

S. M. F.

Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB: Climate change and allergic disease.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:443-453. ◆◆

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