

ALLERGYWATCH®

“Edición 10.º aniversario”

Sinopsis de la literatura de la alergia y el 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 11, Número 1

Enero y febrero de 2009

Palabras del Director

EN nombre de nuestros codirectores, deseamos felicitar en nuestro décimo aniversario a todos aquellos que han trabajado con gran dedicación en esta publicación a lo largo de estos años. Creemos que este esfuerzo proporciona un valioso servicio a nuestros lectores en todo el mundo. Queremos agradecer especialmente a Mary Lou Callaghan de la ACAAI quien nos ha ayudado a conducir este proyecto en cada tramo del camino. Bud Bardana ha sido la fuerza inspiradora de nuestros esfuerzos, y por eso le he pedido que conmemore este aniversario deteniéndose en las páginas de *Allergy Watch* de hace 10 años. Estoy seguro de que sus reflexiones tendrán la agudeza de siempre. ¡Disfruten!

Saludos cordiales y ¡feliz año nuevo!

Anthony Montanaro, M.D.
Director, *AllergyWatch*
Profesor de Medicina
Jefe, División de Alergia e Inmunología Clínica
Oregon Health and Sciences University



Emil J. Bardana, Jr., M.D.
Director Emérito

“En **ALLERGYWATCH** 10 años atrás...”

¿La disminución del uso de aspirina ha causado un aumento de la prevalencia del asma infantil?

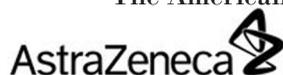
CUESTA creer que una inspiración surgida en la Cmesa de mi cocina con el entonces presidente de la ACAAI Jean A. Chapman ya tiene una década. *AllergyWatch* ha evolucionado en este período y ahora cubre un mayor número de artículos de más revistas. Gracias al trabajo diligente del nuevo Director, Tony Montanaro, y de todo su equipo editorial, del personal ejecutivo del ACAAI y de nuestros generosos patrocinadores, esta publicación se ha convertido en una importante fuente imparcial de educación médica continua. Me complace haber mantenido a *AllergyWatch* libre de publicidades.



TABLA DE MATERIAS

- | | |
|---|---|
| 1 En ALLERGYWATCH 10 años atrás: | 8 Asociación del asma con la enfermedad neumocócica grave |
| 1 '¿La disminución del uso de aspirina ha causado un aumento de la prevalencia del asma infantil?' | 8 El óxido nítrico exhalado predice la función pulmonar en el asma 'difícil' |
| 2 El uso de paracetamol durante el embarazo ha sido vinculado a las sibilancias en la infancia | 8 Las piscinas al aire libre aumentan el riesgo de asma |
| 3 ¿QUÉ NOVEDADES HAY SOBRE LA ITSL? | 9 Las sibilancias tempranas inducidas por rinovirus predicen el asma en una etapa posterior de la niñez |
| 3 El Grazax tiene buena relación costo-efectividad en el Reino Unido | 9 Más datos sobre el curso variable de las sibilancias en la infancia |
| 3 Algunos alergólogos de los EE.UU. usan la ITSL | 10 La exposición <i>in utero</i> al ambiente de la granja tiene efectos protectores |
| 4 Un estudio alemán confirma la relación costo-efectividad de la ITSC | 10 BREVES CLÍNICOS |
| 4 El óxido nítrico exhalado está relacionado con la atopía en niños | 10 ¡Es la temporada! (para la vacuna antigripal) |
| 4 Mecanismo de la hipótesis de la higiene: lejos de ser revelado | 11 Rápido inicio de la acción con ciclosonida |
| 5 Se vincula a la IgE contra alérgenos de ratón y cucaracha a los síntomas alérgicos en niños de centros urbanos | 11 Las características atópicas afectan a las vías aéreas de los lactantes |
| 6 El estudio PASTURE demuestra la producción <i>in vitro</i> de anticuerpos IgE | 12 La calefacción del hogar influye sobre el asma en la infancia |
| 6 Comparación de la evaluación subjetiva y objetiva de la tos en el asma | 12 Una nueva ecuación influye sobre la interpretación de la espirometría |
| 7 ¿Evitar el maní aumenta la alergia al maní? | 12 En contra de una excesiva administración de SABA |
| 7 La exposición pasiva al humo de tabaco produce una interacción génica que aumenta el riesgo del asma de inicio temprano | 14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |

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



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

DIRECTOR

Anthony Montanaro, MD.
Portland, Oregon

DIRECTOR ADJUNTO

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

DIRECTORES ASISTENTES

Bradley E. Chippis, 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

Las siguientes publicaciones han sido seleccionadas como fuente principal para elaborar el material que aparece en "AllergyWatch®".

- 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 ACAAI; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2009 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

Nuestro primer número completo, de Ene/Feb 1999, incluía un artículo que informaba sobre la relación entre la aspirina y el síndrome de Reye en la primera parte de la década del 80, la subsiguiente reducción del uso de la aspirina y el aumento concomitante en la prevalencia del asma infantil (Varner AE, et al: *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:347-351). Varner et al. postulaban que la aspirina bloquea la vía de la ciclo-oxigenasa-2 e inhibe la producción de prostaglandina E2. El paracetamol (acetaminofeno) no tiene este efecto. La prostaglandina E2 modifica el equilibrio entre las citocinas Th1 y Th2. En los niños que tienen un fenotipo atópico, el paracetamol altera el equilibrio Th1:Th2 de manera que favorece la sensibilización alérgica y el asma.

Una década más tarde, el número de *AllergyWatch* de Nov/Dic 2008 destacó una investigación que responsabilizaba al paracetamol como un factor de riesgo importante para el asma y otras enfermedades alérgicas en los niños (Beasley R, et al.: *Lancet* 2008;372:1039-1048). Estos investigadores comunican una impactante relación dosis-respuesta y analizan factores de riesgo en más de 30 países en una muestra de más de 200.000 niños. La lección de estas observaciones es que los padres deben ser muy prudentes cuando administren cualquiera de estos medicamentos a niños menores de 7 años.

E.J.B. ◆◆

El uso de paracetamol durante el embarazo ha sido vinculado a las sibilancias en la infancia

SE desconocen las causas del reciente incremento de la prevalencia del asma en los países desarrollados. Un posible factor contribuyente es el uso preferencial de paracetamol en lugar de aspirina en las mujeres embarazadas y los niños pequeños. Se ha evaluado al paracetamol durante el embarazo como un factor de riesgo para el desarrollo de asma durante el primer año de vida.

Se realizó un seguimiento de 345 mujeres desde el primer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida de sus hijos. El uso de paracetamol durante el embarazo fue evaluado mediante un cuestionario. Se investigaron las asociaciones entre la exposición prenatal al paracetamol y el desarrollo de sibilancias y otros cuadros respiratorios durante el primer año de vida.

El uso de paracetamol durante la primera etapa del embarazo no se relacionó con síntomas respiratorios en el primer año de vida. Sin embargo, los hijos de las mujeres que tomaron paracetamol en la etapa intermedia y etapa final del embarazo tuvieron mayores probabilidades de desarrollar sibilancias (cociente de probabilidad: 1,8) y sibilancias que alteraron el sueño (cociente de probabilidad: 2,1). Estas asociaciones permanecieron significativas tras ajustar los resultados para potenciales factores de confusión, tales como infecciones durante el embarazo.

El uso de paracetamol durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias durante el primer año de vida. Esta asociación puede estar relacionada con la depleción del antioxidante glutatión inducida por el paracetamol. Confirmar estas conclusiones mediante estudios en otras cohortes podría tener importantes implicaciones en la salud pública.

COMENTARIO: *Es común que los estudios epidemiológicos generen más preguntas que respuestas. El uso de paracetamol durante el embarazo se suma a una larga lista de factores que elevan potencialmente el riesgo de desarrollar asma. El mecanismo de acción -depleción de glutatión y un consecuente aumento de la inflamación oxidativa- es verosímil. El debate sobre la causa del aumento del asma continuará, pero por el momento yo seguiré ofreciendo paracetamol para la fiebre o el dolor.*

D.K.L.

Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, et al: Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life.

Ann Allergy Asthma Immunol. 208;101:271-278. ◆◆

¿QUÉ NOVEDADES HAY SOBRE LA ITSL?

El Grazax tiene buena relación costo-efectividad en el Reino Unido

EN el Reino Unido, Grazax, la pastilla sublingual de polen de hierba, ha sido aprobada para uso en la inmunoterapia de la rinoconjuntivitis, con o sin asma, inducida por el polen de hierba. Este estudio evaluó la relación costo-efectividad de la inmunoterapia sublingual con Grazax en pacientes con rinoconjuntivitis y asma coexistente.

Utilizando los datos de un estudio clínico prospectivo, el análisis farmacoeconómico incluyó 79 pacientes que recibieron Grazax y 72 pacientes que recibieron placebo. Ambos grupos tenían acceso a medicamentos para el alivio de síntomas respiratorios utilizados en la atención médica estándar. Como parte del estudio, se reunió información sobre utilización de recursos de salud, pérdida de horas de trabajo y calidad de vida; los efectos sobre la productividad laboral se estimaron a partir de la literatura. El análisis de costo-efectividad se realizó sobre la base del precio de Grazax del National Health Service del Reino Unido: £2,25 por comprimido.

Considerando un horizonte temporal futuro de 9 años, la ganancia en el parámetro años de vida ajustados por calidad (AVAC) fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Grazax que en los del grupo placebo. El Grazax se asoció con una ganancia de 0,197 AVAC en un horizonte futuro de 9 años, equivalente a 72 días adicionales de salud perfecta. Además, en los pacientes del grupo Grazax la utilización de recursos y la pérdida de productividad fue menor. La inmunoterapia con Grazax tuvo una muy buena relación costo-efectividad, con un costo de £4.319 por AVAC ganado. El análisis de sensibilidad indicó que el Grazax conserva su costo-efectividad hasta un precio de £5,07.

Los resultados respaldan la buena relación costo-efectividad de la inmunoterapia sublingual para pacientes con rinoconjuntivitis inducida por polen y asma coexistente. Esta forma de tratamiento mejora la calidad de vida y la productividad en comparación con medicamentos exclusivamente sintomáticos. El costo por AVAC es menor que el de otros tratamientos aceptados.

COMENTARIO: *El Grazax (comprimido sublingual para inmunoterapia para el polen de hierba) es una monoterapia novedosa y atractiva para la alergia al polen de hierba; se usa en Europa y se encuentra en activo desarrollo en los Estados Unidos. Puesto que la efectividad de la inmunoterapia sublingual depende de la administración a través del tiempo de dosis mucho más altas que las necesarias para la inmunoterapia subcutánea, el costo de la proteína alergénica del producto se vuelve un factor importante. En Inglaterra, el precio del Grazax es de aproximadamente \$5 dólares por día. Los resultados de este estudio sugieren que este tratamiento tiene buena relación costo-efectividad hasta un precio de aproximadamente \$10 dólares por día. Aún*

debe determinarse de qué modo estos valores límite se aplican en el mercado estadounidense y cuál será el precio del Grazax en caso de aprobarse en los Estados Unidos. S.A.T.

Nasser S, Vestenbæk U, Beriot-Mathiot A, Poulsen PB: Cost-effectiveness of specific immunotherapy in allergic rhinitis co-existing with asthma. Allergy. 2008;63:1624-1629. ◆◆

Algunos alergólogos de los EE.UU. usan la ITSL

LA inmunoterapia sublingual (ITSL) ha sido rápidamente aceptada en Europa pero no en los Estados Unidos. Hay pocos datos sobre el uso actual de la ITSL por los alergólogos estadounidenses. Este estudio evaluó las percepciones y el uso de la ITSL entre alergólogos de los Estados Unidos.

En el año 2007, se envió una encuesta electrónica sobre las percepciones y el uso de la ITSL a alergólogos miembros del Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología. Se recibió un total de 828 respuestas, lo que equivale a una tasa del 25,7%. De los profesionales que respondieron, 766 ejercían en los Estados Unidos.

El 61,7% de los encuestados dijo que la razón principal para no usar la ITSL era la falta de productos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). Cuando se les preguntó qué harían si la ITSL fuera aprobada por la FDA, el 65,7% respondió que la usarían para tratar la rinitis alérgica; el 45,5% para tratar niños menores de 5 años, y el 40,9% para tratar el asma de moderada a grave.

Cuarenta y cinco alergólogos comunicaron que usaban actualmente la ITSL, lo que representa una tasa del 5,9%. La mayoría de los que usaban la ITSL pensaban que era al menos tan eficaz como la inmunoterapia subcutánea. Aproximadamente dos tercios dijeron que los pacientes pagaron la ITSL con su propio dinero. El 79% de los alergólogos que usaban la ITSL comunicaron que usaban extractos comerciales elaborados para inmunoterapia subcutánea. El 53,5% de los médicos requirieron a sus pacientes que se aplicaran la ITSL en el consultorio. Sin embargo, el 81,8% lo hizo solamente con la primera dosis. En el 41,5% de los casos, los alergólogos les proporcionaron inyectores de epinefrina a los pacientes que usaron la ITSL.

La mayor parte de los alergólogos de los EE.UU. consideran a la ITSL como segura y eficaz y la usarían si la FDA la aprobara. Un 6% de los alergólogos de los EE.UU. ya usan la ITSL. Los autores llamaron a realizar más investigaciones para determinar el régimen de administración y formulación óptimo de la ITSL. D.K.L.

Tucker MH, Tankersley MS, on behalf of the ACAAI Immunotherapy and Diagnostics Committee: Perception and practice of sublingual immunotherapy among practicing allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:419-425. ◆◆

Un estudio alemán confirma la relación costo-efectividad de la ITSC

LA inmunoterapia subcutánea convencional (ITSC) es un tratamiento de comprobada eficacia para la rinitis alérgica y el asma. Sin embargo, hay pocas evaluaciones de los aspectos económicos de esta terapia de uso generalizado. Los autores evaluaron la relación costo-efectividad de la ITSC en el sistema de salud alemán.

Se realizó un análisis de la relación costo-efectividad utilizando modelos markovianos, con suposiciones basadas en la literatura o en el consenso de un comité de expertos. Desde una perspectiva que analiza los costos para la sociedad, se evaluó la relación costo-efectividad de la ITSC más el tratamiento sintomático en comparación con el tratamiento sintomático solo.

Sobre la base de un análisis de costos en 15 años, el añadido de la ITSC al tratamiento sintomático produjo ahorros anuales de €€-140 por paciente. Se alcanzó el punto de equilibrio (o umbral de rentabilidad) al cabo de 10 años de rinitis alérgica o asma alérgica. La relación costo-efectividad incremental de la ITSC por AVAC (años de vida ajustados por calidad) fue aproximadamente de €-20.000 globalmente, €-22.000 para adultos, €-15.000 para adolescentes y €-13.000 para niños. Los costos fueron algo más altos cuando se analizaron desde la perspectiva de terceros pagadores, con un cociente de €-8.000 por AVAC en general. El análisis de sensibilidad indicó que la relación costo-efectividad de la ITSC sería mayor si pudiera reducirse la duración del tratamiento pero conservarse los beneficios clínicos.

Los resultados demuestran de forma clara la buena relación costo-efectividad de la ITSC para pacientes con rinitis alérgica o asma. Añadir ITSC al tratamiento sintomático mejora los resultados clínicos al tiempo que reduce los costos. La reducción de costos deriva principalmente de la prevención de enfermedades graves, con la consecuente reducción de la demanda de recursos médicos y prevención de la pérdida de productividad.

COMENTARIO: Este artículo suma otra contribución a la literatura que valida la utilidad de la ITSC. Este análisis conservador se centró en los beneficios desde una perspectiva de los costos para la sociedad y concluyó que la ITSC es un "tratamiento de indudable buena relación costo-efectividad." Aplausos para los alemanes.

D.K.L.

Brüggenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, et al: Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:316-324. ♦♦

El óxido nítrico exhalado está relacionado con la atopía en niños

EN estudios previos se ha sugerido que la atopía podría mediar el aumento en el óxido nítrico exhalado (eNO) en pacientes asmáticos. Sin embargo, dado que muchos factores pueden influir sobre el eNO, la importancia de las mediciones del eNO en los estudios epidemiológicos es

todavía incierta. Este estudio evaluó los factores que influyen sobre los niveles de eNO en niños escolares con y sin enfermedades respiratorias.

El estudio incluyó una muestra aleatoria de niños escolares italianos de 10 a 16 años. Se evaluaron el asma y otros síntomas respiratorios mediante cuestionarios. También se realizaron espirometrías, pruebas cutáneas y mediciones de eNO. Las variables que afectaban los niveles de eNO se analizaron mediante regresión logística.

El 13,7% de los niños comunicó síntomas de asma, mientras que el 46,9% comunicó síntomas de rinitis y el 39,4% no comunicó ningún síntoma respiratorio. El cociente entre FEV₁ y capacidad vital forzada en estos grupos fue de 87,6%, 90,6% y 90,4%, respectivamente. La atopía estaba presente en el 52,2% de los niños con síntomas asmáticos, el 40,1% con rinitis y el 28,8% sin síntomas respiratorios. El 82% de los niños atópicos obtuvieron resultados positivos en una prueba cutánea para ácaro de polvo doméstico.

La mediana del nivel de eNO fue de 21,2 ppb en los niños atópicos, en comparación con 12,6 ppb en los niños no atópicos. Entre los niños sin síntomas respiratorios, el nivel de eNO fue más alto en los que eran atópicos. En comparación, en los niños no atópicos los niveles de eNO tras la transformación logarítmica no difirieron significativamente de los de aquellos con asma, rinitis o asintomáticos. Los niveles de eNO con transformación logarítmica aumentaron con el número de resultados positivos de las pruebas cutáneas. Los factores pronosticadores de eNO elevado fueron atopía, asma, sexo masculino y sensibilización a alérgenos domésticos.

En este análisis transversal de niños escolares italianos, la atopía fue un factor pronosticador significativo de niveles más altos de eNO. La asociación es particularmente fuerte para la sensibilización a alérgenos domésticos y perennes, y aparece potenciada en niños que comunicaron síntomas de asma. Los hallazgos indican que la medición del eNO podría usarse como prueba de cribado para evaluar la predisposición a la enfermedad alérgica.

COMENTARIO: La utilidad de las mediciones de eNO continúa siendo debatida en la literatura. Esta encuesta en niños sugiere que los aumentos del eNO indican una mayor probabilidad de sensibilidad a alérgenos perennes y de asma. Por consiguiente, esta medición puede ser valiosa en encuestas epidemiológicas de gran escala, aun si su utilidad en el manejo diario del asma sigue siendo objeto de discusión.

D.K.L.

Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al: Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian schoolchildren. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:407-412. ♦♦

Mecanismo de la hipótesis de la higiene: lejos de ser revelado

SE ha asociado a la exposición a mascotas en la primera etapa de la infancia con un menor riesgo de sibilancias y atopía, aunque no se conocen los mecanismos de tal asociación. Una posible explicación es la exposición a estímulos que activan el sistema inmunitario innato y que llevan a una alteración del patrón de desarrollo ►►

inmunitario. Esta hipótesis fue examinada utilizando datos de un estudio prospectivo de los factores asociados con el desarrollo del asma en la infancia.

El análisis incluyó los datos de 275 niños con alto riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas, inscritos en el estudio sobre los Orígenes del asma en la infancia (Childhood Origins of ASThma, COAST). Se evaluaron hasta la edad de 3 años los factores tenencia de mascotas, respuestas citocínicas y niveles de IgE específica para alérgeno. Se evaluaron muestras de polvo depositado de 101 hogares para determinar la presencia de alérgenos de mascotas y estímulos inmunitarios innatos, incluyendo endotoxina (un marcador de bacterias Gram negativas), ácido murámico (un marcador de bacterias Gram positivas) y ergosterol (un marcador de hongos).

La tasa de dermatitis atópica a la edad de 3 años fue del 12% para niños expuestos a perros desde el nacimiento, comparado con el 27% para niños no expuestos. Las tasas de sibilancias fueron de 19% y 36%, respectivamente. Ambos parámetros clínicos fueron más frecuentes en niños con exposición más tardía a los perros: 23% para dermatitis atópica y 42% para sibilancias.

Las tasas de sensibilización a perros variaron de 10% a 12%, y no se relacionaron con la exposición a perros. Los niveles de Can f 1 presente en el polvo se asociaron positivamente con las respuestas en células sanguíneas de interleucina (IL)-10, IL-5 e IL-13 a la edad de 1 año y con las respuestas de IL-5 e IL-13 a la edad de 3 años. Los niveles de endotoxina en el polvo se relacionaron con las respuestas de interferón- γ con IL-13 a la edad de 3 años pero no a la edad de 1 año. Los niveles de ácido murámico en el polvo mostraron un similar patrón de asociaciones. La relación entre la exposición a los alérgenos de perro y las respuestas citocínicas no se vio afectada por el ajuste de los niveles de estímulos inmunitarios innatos.

Los niños con exposición temprana a perros, principalmente al poco tiempo de nacer, tienen menores tasas de sibilancia y atopía, junto con patrones alterados de desarrollo inmunitario. Sin embargo, estas asociaciones no son consecuencia de la exposición a estímulos inmunitarios innatos presentes en el polvo depositado. Es necesario realizar más estudios para explicar los efectos de la exposición a perros.

COMENTARIO: *La exposición temprana a la caspa de mascotas parece reducir el riesgo de desarrollar asma. Esta observación ha sido interpretada como un apoyo a la "hipótesis de la higiene", aunque los mecanismos han sido difíciles de demostrar. Estos autores usaron las cohortes del estudio COAST para evaluar las diferencias clínicas e inmunológicas entre niños pequeños con y sin exposición a la caspa de mascotas. También se realizó un análisis del polvo del hogar para determinar endotoxina, ergosterol y ácido murámico. La exposición a los perros se asoció con una incidencia 50% menor de sibilancias y atopía, pero no hubo correlación entre esta observación y los componentes presentes en el polvo doméstico que se conoce estimulan el sistema inmunitario innato.*

S.A.T.

Bufford JD, Reardon CL, Li Z, et al: Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases.

Clin Exp Allergy. 2008;38:1635-1643. ◆◆

Se vincula a la IgE contra alérgenos de ratón y cucaracha a los síntomas alérgicos en niños de centros urbanos

LA sensibilización temprana a alérgenos domésticos es un pronosticador importante de asma y atopía en los niños. Poco se conoce sobre los efectos de la exposición y sensibilización a alérgenos que tienen especial importancia para el asma en niños de centros urbanos: alérgenos de ratón y cucaracha. Este estudio evaluó la asociación entre la IgE contra alérgenos de ratón y cucaracha y los síntomas respiratorios y atópicos en niños de centros urbanos.

Se realizó un seguimiento prospectivo de una cohorte de niños afroamericanos y dominicanos de la ciudad de Nueva York hasta la edad de 3 años. Se obtuvieron muestras de polvo doméstico para medir alérgenos de cucaracha y ratón, y se midieron en muestras de suero los niveles de IgE específica para ratón y cucaracha. Se evaluó la exposición y la sensibilización a los alérgenos como factores pronosticadores de sibilancias, rinitis y dermatitis atópica notificadas por los padres.

Para los 3 años de edad, el 11% de los niños tenía resultados positivos para IgE contra alérgenos de cucaracha, el 10% contra alérgenos de ratón y el 5% contra ambos tipos de alérgenos. El riesgo de sibilancias tempranas fue elevado en los tres grupos: cociente de probabilidad de 3,3, 4,6 y 9,7, respectivamente. Para la dermatitis atópica, los cocientes de probabilidad fueron de 3,0 para IgE contra cucaracha y de 2,5 para IgE contra ratón, y de 4,7 para ambos. Conforme se incrementaba la clase IgE para cucaracha y ratón, aumentaba la tasa de sibilancias y dermatitis atópica.

La presencia de IgE contra alérgenos de cucaracha y ratón se asocia con tasas más elevadas de sibilancias y atopía en los niños pequeños de centros urbanos. El análisis de los efectos de la clase IgE sugiere la existencia de una relación dosis-respuesta. Posiblemente se podría reducir el riesgo de asma en los niños susceptibles a través de la reducción de la exposición a cucarachas y ratones.

COMENTARIO: *En este estudio prospectivo bien diseñado de una cohorte de nacimiento, el desarrollo de IgE contra alérgenos de cucaracha y ratón al cumplir la edad de 3 años se asoció con un incremento del riesgo de sibilancias, rinitis y dermatitis atópica. Aunque no hubo una relación directa entre los niveles medidos de alérgenos domésticos y la sensibilización o enfermedad atópica, los autores sugieren que las intervenciones para reducir la exposición a alérgenos pueden ser beneficiosas para los niños en riesgo.*

S.M.F.

Donahue KM, Al-alem U, Perzanowski MS, et al: Anti-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:914-920. ◆◆

El estudio PASTURE demuestra la producción *in vitro* de anticuerpos IgE

EXISTE un interés en investigar la posibilidad de que el proceso de sensibilización alérgica comience *in utero*, a través de algún proceso con participación del sistema inmunitario materno y los factores ambientales. La exposición de la madre a elementos microbianos en el ambiente de la granja durante el embarazo ha sido relacionada con un riesgo más bajo de atopía y alergia en los hijos. Se utilizaron datos de un estudio prospectivo de mujeres embarazadas de zonas rurales para examinar los factores asociados con los niveles de IgE específica para alérgenos en la sangre del cordón umbilical.

El estudio prospectivo Protección contra la alergia: Estudio en entornos rurales (Protection against Allergy-Study in Rural Environments, PASTURE) incluyó a dos grupos de mujeres embarazadas que viven en áreas rurales de Europa: un grupo de mujeres que viven en granjas con ganado y otro grupo de mujeres que viven en la misma región pero no en granjas. Se obtuvieron muestras de sangre de cordón umbilical de 922 recién nacidos para medir los anticuerpos IgE específicos para alérgenos contra 20 alérgenos comunes; también se evaluaron muestras de sangre de las madres y los padres. Se analizó la relación entre los niveles de IgE específica en sangre umbilical y sensibilización de los padres, respuestas de citocinas en la sangre de cordón umbilical y factores ambientales.

La sangre de cordón umbilical del 23,9% de lactantes tenía niveles detectables de IgE específica para alérgeno, con tasas del 16,4% para cualquier alérgeno alimentario, 11,2% para cualquier alérgeno inhalado y de 8,2% para cualquier alérgeno estacional. La evaluación de anticuerpos IgA, entre otros factores, excluyó la posible contaminación de suero materno. Se observaron correlaciones significativas entre los niveles de IgE materno y de cordón umbilical solamente para los alérgenos huevo de gallina, leche de vaca y soja. Los niveles altos de IgE fetal se correlacionaron con la producción de interferón- γ (IFN- γ) en sangre de cordón umbilical. Esto se acompañó de un desplazamiento de la relación entre IFN- γ e interleucina-5, aunque la IgE fetal no se relacionó con la producción de interleucina-5 e interleucina-10.

Este estudio prospectivo demuestra la presencia de anticuerpos IgE específicos para alérgeno, probablemente de origen fetal, en muestras de sangre de cordón umbilical. La correlación inversa entre los niveles de anticuerpos IgE en sangre de cordón umbilical y el IFN- γ sugiere que la producción fetal de IgE está relacionada con la supresión de la respuesta Th1. Los efectos de las exposiciones maternas relacionadas con la granja sobre la IgE de sangre de cordón umbilical se comunican por separado (Ege MJ, et al: *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:407-412).

COMENTARIO: Utilizando los datos del estudio multicéntrico de gran tamaño PASTURE en una cohorte de nacimiento, estos investigadores determinaron que la producción de IgE probablemente comienza *in utero*. Se detectaron anticuerpos IgE específicos para alérgeno en la sangre de cordón umbilical del 23,9% de los recién nacidos. Los estudios previos de IgE en sangre de cordón umbilical tienen por lo general una sensibilidad baja para predecir la enfermedad alérgica futura. Dado que el estudio

PASTURE es un estudio en curso, estaremos atentos a futuras comunicaciones sobre esta cohorte.
S.M.F.

Pfefferle PE, Sel S, Ege MJ, et al: Cord blood allergen-specific IgE is associated with reduced IFN- γ production by cord blood cells: the Protection against Allergy-Study in Rural Environments (PASTURE) study.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:711-716. ◆◆

Comparación de la evaluación subjetiva y objetiva de la tos en el asma

AUNQUE la tos es un síntoma importante en el asma, son pocas las herramientas aprobadas para evaluar este síntoma. Se han comunicado mediciones objetivas, como recuentos de tos, y subjetivas, como escalas de puntuación de la tos. Este estudio evaluó la concordancia entre las mediciones subjetivas y objetivas de la tos.

Se realizaron mediciones objetivas y subjetivas de la tos en 56 adultos asmáticos. Como evaluaciones objetivas se utilizó la prueba de sensibilidad del reflejo tusígeno, basada en la concentración de ácido cítrico que causa 2 y 5 toses (C2 y C5) y el registro sonoro ambulatorio de 24 horas de la tos. Como evaluaciones subjetivas se utilizó una escala analógica visual de la tos y una escala de puntuación del 0 al 5, y el cuestionario Leicester sobre tos (Leicester Cough Questionnaire), una escala de medición de la calidad de vida relacionada con la tos.

En los registros ambulatorios, la mediana de la frecuencia de la tos fue de 2,6 sonidos de tos por hora (st/h). Los pacientes tosieron más tiempo durante el día que durante la noche: 3,9 st/g frente a 0,3 st/h. La frecuencia de la tos mostró una leve relación inversa con el valor \log_{10} de C2, pero no con el valor \log_{10} de C5. La frecuencia objetiva de tos tuvo sólo una relación de leve a moderada con las puntuaciones subjetivas de la tos y con la escala analógica visual. El cuestionario Leicester sobre tos fue la medición subjetiva de mayor correlación con la frecuencia objetiva de tos.

Las evaluaciones subjetivas no se asocian fuertemente con la frecuencia de tos medida objetivamente en pacientes asmáticos. Cuando se usa la tos como criterio de valoración en los ensayos clínicos de asma, se deben incluir tanto mediciones objetivas como mediciones de calidad de vida.

COMENTARIO: A menudo la tos es la queja principal de nuestros pacientes asmáticos. Estos investigadores británicos usaron mediciones subjetivas y objetivas para documentar que los síntomas de tos se correlacionaron con reducciones de la calidad de vida, pero en general los pacientes comunican de manera incorrecta la frecuencia real de la tos.

S.M.F.

Marsden PA, Smith JA, Kelsall AA, et al: A comparison of objective and subjective measures of cough in asthma.

J Allergy Clin Immunol 2008;122:903-907. ◆◆

¿Evitar el maní aumenta la alergia al maní?

LA recomendación de evitar la exposición al maní durante la infancia no ha llevado a una reducción en la prevalencia de alergia a este producto. Una posible explicación es que la tolerancia al maní es consecuencia de la exposición oral temprana al mismo. Esta hipótesis fue analizada mediante la comparación de las tasas de alergia al maní en niños con y sin consumo temprano de maní.

El estudio comparó dos grupos de niños judíos en edad escolar: 5.171 del Reino Unido (RU), donde las pautas actuales recomiendan evitar la exposición al maní durante la infancia, y 5.615 niños de Israel, donde el maní es introducido tempranamente y consumido con frecuencia y en grandes cantidades. La alergia al maní fue evaluada mediante un cuestionario validado clínicamente. Se usó un cuestionario diferente para evaluar el consumo y el destete y alimentación complementaria en 77 y 99 niños del RU e Israel, respectivamente.

La prevalencia de alergia al maní fue mucho mayor en los niños del RU: 1,85%, comparado al 0,17% en los niños israelíes. Después de hacer ajustes para la atopía, el cociente de riesgo para alergia al maní en el grupo británico fue de 9,8. En el estudio, la mediana de consumo mensual de maní fue de 7,1 g de proteína de maní en los niños de Israel, mientras que fue de 0 en la muestra del RU. La mediana de consumo de maní fue de 8 veces por mes en los niños israelíes, principalmente como mantequilla de maní tostado.

La prevalencia de la alergia al maní es 10 veces más alta en niños judíos en el RU que en Israel. Aparentemente, esto se relaciona con la diferencia en el consumo temprano de maní en los niños de cada país. No se explica por otros factores, incluidos la atopía, la clase social, los antecedentes genéticos o la alergenidad del maní.

COMENTARIO: *Los resultados impactantes de este estudio fueron explicados por el hecho de que los niños que evitaban el maní en la infancia tenían una tasa 10 veces más alta de alergia a la proteína del maní que los niños de una región en la que el maní se introduce de forma temprana. ¿No estará ocurriendo que las recomendaciones de retrasar la introducción del maní en la dieta infantil en realidad contribuyen al aumento de la prevalencia de la alergia alimentaria?*

S.M.F.

Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al: *Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy.*

J Allergy Clin Immunol. 2008;112:984-991. ◆◆

La exposición pasiva al humo de tabaco produce una interacción génica que aumenta el riesgo del asma de inicio temprano

LOS estudios genómicos amplios han identificado a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus

siglas en inglés) en el cromosoma 17q21 como factores de riesgo genético para el asma. Se sabe muy poco de los efectos específicos para cada edad de estas variantes genéticas, o de sus posibles interacciones con los factores de riesgo ambientales. Se utilizaron datos de un estudio epidemiológico grande sobre la genética del asma para evaluar la asociación entre las variantes del 17q21, la edad de inicio del asma y la exposición temprana al humo de tabaco ambiental.

El estudio incluyó datos de 1.511 individuos de 372 familias inscritas en el Estudio epidemiológico genético y ambiental del asma (Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma). Se evaluaron las asociaciones con la edad de inicio del asma para un total de 36 SNP en la región del 17q21; se consideró de inicio temprano a los casos que se presentaron a los 4 años de edad o menos. Luego se evaluaron las interacciones con la exposición al humo de tabaco ambiental.

Se observaron asociaciones significativas en 11 SNP, incluidas asociaciones fuertes con 3 SNP: rs8069176, rs2305480 y rs4795400. Cuatro SNP presentaron una fuerte asociación con el asma de inicio temprano pero ninguna asociación con el asma de inicio tardío. Para 6 SNP, las asociaciones con el asma de inicio temprano fueron significativas sólo para los niños con antecedentes de exposición temprana a humo de tabaco. Para los niños con antecedentes de exposición al humo, ser homocigoto GG para el SNP rs8069176 se asoció con un aumento de 2,9 veces del riesgo de asma de inicio temprano, comparado con niños que eran AG o AA.

Los SNP 17q21 relacionados con el asma identificados en este estudio parecen asociados específicamente con el inicio temprano del asma, interactuando además con antecedentes de exposición temprana al humo de tabaco. Los hallazgos son importantes para entender la función de las variantes de 17q21 en la fisiopatología del asma. Dado que las asociaciones genéticas con el asma de inicio temprano y el asma de inicio tardío son diferentes, es posible que sus mecanismos también difieran.

COMENTARIO: *El asma no es una sola entidad clínica sino que hay muchos fenotipos. La edad de inicio es una de las distinciones más obvias, y da lugar a varias características clínicas diferentes. Esta investigación genética determina una asociación entre varios polimorfismos en el cromosoma 17 y el inicio temprano del asma (antes de los 4 años de edad), una asociación que es potenciada por la exposición temprana en la vida al humo de tabaco. Los datos apoyan la idea que el asma de inicio temprano y de inicio tardío son distintas genéticamente y que esta diversidad confiere distintas susceptibilidades a las influencias ambientales, en este caso al humo de tabaco. Todavía no se sabe cuáles son los mecanismos patobiológicos involucrados.*

R.J.M.

Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al: *Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma.*

N Engl J Med. 2008;359:1985-1994. ◆◆

Asociación del asma con la enfermedad neumocócica grave

EN la literatura previa se ha sugerido que los pacientes con asma podrían tener un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. Actualmente no se considera al asma como una indicación para recibir la vacuna antineumocócica. Este estudio buscó confirmar el riesgo de enfermedad neumocócica grave asociada al asma usando datos reunidos antes de la introducción de la vacuna antineumocócica.

Tras una revisión de los registros médicos, los investigadores identificaron 174 casos de enfermedad neumocócica grave en residentes de Rochester, Minnesota, entre 1964 y 1983. Se usaron métodos basados en criterios prefijados para establecer casos de enfermedad neumocócica grave, que se definió como enfermedad neumocócica invasiva y/o neumonía neumocócica. Cada caso fue ajustado según edad y sexo con dos controles. Se evaluaron las asociaciones con el asma combinando los casos y controles con la base de datos completa de los residentes de Rochester con y sin asma.

Tras controlar las condiciones de alto riesgo y exposición al humo de tabaco, hubo una asociación significativa entre la enfermedad neumocócica grave y el historial de asma: cociente de probabilidad de 2,4. La asociación fue aún más fuerte en un análisis en adultos, cociente de probabilidad de 6,7. Los datos sugieren que el 17% de los casos de enfermedad neumocócica grave en la población del estudio eran atribuibles al asma.

El asma parece ser un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica grave, especialmente en adultos. El asma debe considerarse una indicación para recibir la vacuna antineumocócica. Se requieren estudios adicionales para clarificar el mecanismo de esta asociación.

COMENTARIO: Actualmente, el asma no está incluida en la lista de indicaciones para recibir la vacuna antineumocócica. Este estudio retrospectivo examinó una base de datos en Rochester, Minnesota, durante los años previos a la vacunación desde 1964 a 1983. Encontró una incidencia más alta de enfermedad neumocócica grave en asmáticos, con un cociente de probabilidad de 2,4 para todas las edades y de 6,7 para los adultos. Los investigadores no pudieron evaluar la influencia de la gravedad del asma en el riesgo de enfermedad neumocócica. Los médicos deberían considerar la vacunación de pacientes con asma.

R.J.M.

Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, et al: Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:719-723. ◆◆

El óxido nítrico exhalado predice la función pulmonar en el asma 'difícil'

ALGUNOS pacientes tienen asma de difícil tratamiento, caracterizada por una pérdida progresiva de la función pulmonar aun bajo tratamiento con corticosteroides. Este estudio evaluó la tasa de

disminución del FEV₁, y los factores asociados con la pérdida acelerada de la función pulmonar en pacientes con asma difícil de tratar.

El análisis incluyó 136 pacientes no fumadores con asma de difícil tratamiento, reclutados en un período de 2 años en 10 hospitales holandeses. Todos cumplían los criterios del "asma difícil/resistente al tratamiento" establecidos por la Sociedad respiratoria europea (European Respiratory Society) que incluyen por lo menos una exacerbación grave por año. Noventa y ocho pacientes fueron reevaluados durante un seguimiento de 5 a 6 años. Un amplio rango de factores clínicos y marcadores inflamatorios, incluidos la fracción de óxido nítrico exhalado, fueron evaluados como factores pronosticadores de la tasa de disminución del FEV₁.

En los pacientes con valores de óxido nítrico exhalado de 20 ppb o mayores, la tasa de disminución del FEV₁ fue 40,3 ml/año más rápida que en los pacientes con niveles más bajos de ese parámetro. En este valor umbral, un valor alto de óxido nítrico exhalado se asoció con una duplicación del riesgo de disminución acelerada del FEV₁, definida como 25 ml/año o mayor: riesgo relativo de 1,9. El efecto fue aun mayor para pacientes cuyo FEV₁ inicial era menor, en al menos el 80%, que el valor esperado. Para este grupo, la disminución acelerada del FEV₁ ocurrió en el 90% de los pacientes con niveles altos de óxido nítrico exhalado, comparado con el 29% de aquellos con niveles más bajos de dicho parámetro: riesgo relativo de 3,1.

Entre los pacientes con asma de difícil tratamiento, el nivel alto de óxido nítrico exhalado es un factor de riesgo para la disminución más rápida de la función pulmonar. Esta asociación alcanza su pico en pacientes con un FEV₁ casi normal en el momento de evaluación inicial. Los niveles altos de óxido nítrico exhalado probablemente reflejan el daño subyacente de las vías aéreas.

COMENTARIO: El uso del óxido nítrico exhalado para predecir la disminución futura en la función pulmonar es bastante interesante. Esto define un grupo que necesita tratamiento específico a pesar de la escasez de síntomas o anomalías fisiológicas. Aún queda por definir la intervención terapéutica apropiada para detener esta disminución.

B.E.C.

van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, et al: Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma.

Eur Respir J. 2008;32:344-349. ◆◆

Las piscinas al aire libre aumentan el riesgo de asma

LOS estudios realizados en nadadores de alto nivel sugieren que la exposición a los desinfectantes a base de cloro utilizados en las piscinas bajo techo puede incrementar el riesgo de asma y de otros problemas respiratorios. Los autores han encontrado asociaciones similares entre los niños que usan piscinas bajo techo, pero no se conoce si las piscinas al aire libre también influyen sobre el riesgo. Se evaluó el uso de piscinas al aire libre como factor de riesgo para el asma y las alergias en adolescentes. ➤➤

El estudio incluyó 857 estudiantes de tres escuelas secundarias de Francia. Los padres proporcionaron información sobre el uso de piscinas al aire libre residenciales y no residenciales por parte de sus hijos. Los estudiantes fueron sometidos a un examen físico, que incluyó la medición del óxido nítrico exhalado, la medición del nivel de IgE sérica y una prueba de detección de broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Las tasas de haber experimentado asma alguna vez o de tener asma actualmente aumentaron en forma dependiente de la dosis con la exposición a las piscinas al aire libre durante el curso de la vida. Esto fue así tanto para la muestra en general como para los adolescentes con antecedentes familiares de asma. Entre los adolescentes con baja exposición a piscinas bajo techo (menos de 250 horas), la prevalencia del asma aumentó sustancialmente en aquellos que tenían niveles más altos de uso de piscinas al aire libre (más de 500 horas): cuatro veces mayor para los casos con asma alguna vez y nueve veces mayor para los casos de asma actual. Para los estudiantes con niveles de IgE total mayores de 25 kIU/L, las probabilidades de asma aumentaron en 1 ó 2 unidades por cada 100 horas de aumento del uso de piscina. El uso de piscinas residenciales al aire libre también se vinculó con una tasa más alta de niveles de óxido nítrico exhalado y sensibilización a gatos o al ácaro de polvo doméstico.

El uso intensivo de piscinas al aire libre con cloro se asoció con una prevalencia más alta de asma en los adolescentes. Las tasas de inflamación de las vías aéreas y de sensibilización a alérgenos respiratorios también aumentaron. Los resultados son especialmente importantes en vista del aumento de la popularidad de las piscinas al aire libre, particularmente en las regiones de clima cálido.

COMENTARIO: *La mayor incidencia de asma en pacientes expuestos a piscinas es una preocupación creciente. Parece estar relacionada con un daño de la vía aérea causado por oxidantes del cloro. Esto también se observó en nadadores olímpicos. Los pacientes con predisposición alérgica parecerían ser más susceptibles.*

*B.E.C.
Bernard A, Nickmilder M, Voisin C: Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence.*

Eur Respir J. 2008;32:979-988. ◆◆

Las sibilancias tempranas inducidas por rinovirus predicen el asma en una etapa posterior de la niñez

LOS episodios de sibilancias de origen vírico en la infancia son a menudo la primera manifestación del asma infantil. Aún no se conoce si el virus específico causante del cuadro influye sobre este riesgo. La mayoría de los estudios al respecto se han enfocado en el virus sincicial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés). Se evaluaron las asociaciones entre el momento de la aparición y la causa de las infecciones víricas tempranas y el riesgo subsiguiente de asma infantil en una cohorte de niños de alto riesgo.

El estudio de seguimiento prospectivo incluyó 289

niños con antecedentes de alergias respiratorias o de asma en los padres procedentes de la cohorte del estudio sobre los Orígenes del asma en la infancia (Childhood Origins of Asthma, COAST). Las enfermedades respiratorias con sibilancias que se presentaron en la infancia temprana se investigaron con lavado nasal, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa multiplex con transcripción inversa. Se analizaron las causas virales específicas de las sibilancias como pronosticadores del asma infantil a la edad de 6 años, junto con otros factores de riesgo.

Se identificó una causa vírica específica en el 90% de las enfermedades con sibilancias. Se observaron asociaciones significativas con el asma a los 6 años para la sibilancia temprana desde el nacimiento hasta la edad de 3 años causadas por RSV, cociente de probabilidad (CP) de 2,6, y conjuntamente por RSV y rinovirus (RV) (CP: 10,0). Las sibilancias causadas por el RV durante el primer año de vida fueron un pronosticador independiente de asma (CP: 2,8), como lo fue la sensibilización a aeroalérgenos (CP: 3,6). Las sibilancias causadas por el RV desde el nacimiento hasta la edad de 3 años fueron un potente factor de riesgo para el asma en edades posteriores (CP: 25,6), comparado con un CP de 3,4 para sensibilización a aeroalérgenos a los 3 años. En general, se desarrolló asma en el 86,7% de los niños que tuvieron sibilancias causadas por el RV a la edad de 3 años.

En niños con alto riesgo genético, las sibilancias en la infancia temprana causadas por la infección por RV son un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma más tarde en la infancia. Cuando se consideran las enfermedades de pacientes externos, las sibilancias causadas por RV son un factor de riesgo mucho más potente que las causadas por RSV. Se requieren más estudios para identificar los factores asociados con las enfermedades con sibilancias causadas por RV en la infancia temprana, así como los fenotipos de asma resultantes.

COMENTARIO: *Las sibilancias persistentes con infección por RV de inicio temprano parecen ser un pronosticador de asma más potente que la infección por RSV. No parecen estar relacionadas con la predisposición alérgica. Este grupo de investigación también ha publicado estudios que definen un grupo de pacientes que tienen proteínas RV persistentes y RV en las vías aéreas inferiores. A medida que avance el estudio COAST, será interesante ver si este efecto del RV persiste después de la pubertad, o si desaparece como el efecto del RSV.*

*B.E.C.
Jackson DJ, Gangnon RE, Evens MD, et al: Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.*

Am J Respir Crit Care Med. 178:667-672, 2008. ◆◆

Más datos sobre el curso variable de las sibilancias en la infancia

HAY considerable variación en el curso y el manejo del asma infantil. Los factores de riesgo para atopía y asma pueden tener efectos diferentes en la historia natural de las sibilancias en los niños, según la propensión del niño a presentar sibilancias. Se investigaron la incidencia,



el curso y los factores de riesgo de sibilancias en los niños desde el nacimiento hasta la adolescencia utilizando datos de una cohorte de nacimiento alemana.

El análisis incluyó 1.314 niños inscritos en el momento del nacimiento en el ensayo Estudio multicéntrico sobre la alergia (Multicentre Allergy Study, MAS). Los niños fueron sometidos a un seguimiento periódico hasta los 13 años, que incluyó evaluación de enfermedades atópicas, pruebas de la función pulmonar y mediciones de IgE. Se analizaron la incidencia y los patrones longitudinales de las sibilancias en la infancia, además de los factores pronosticadores del riesgo de sibilancias a las edades de 11 y 13 años.

Se contó con datos completos sobre la evolución de las sibilancias en 441 niños. El 29% ya eran sibilantes, con su primer episodio de sibilancias a los 3 años o antes. En el 9% de los niños hubo sibilancias tardías (3 a 6 años) y muy tardías (después de los 6 años). Los factores de riesgo para sibilancias a los 13 años incluyeron atopia parental, sensibilización atópica a alérgenos comunes, niveles de IgE total elevados y alta exposición a alérgenos domésticos en la niñez temprana. Todos estos factores de riesgo fueron mucho más fuertes en los sibilantes tempranos que en los sibilantes tardíos o muy tardíos. Tres cuartos de los niños con sibilancias tempranas y sensibilización a alérgenos domésticos continuaron con sibilancias a los 13 años.

Estos resultados demuestran el curso variable de las sibilancias en la infancia. Las sibilancias tempranas, antes de los 3 años, implican un riesgo más alto de persistencia de sibilancias en la adolescencia, especialmente cuando están presentes otros factores de riesgo. Los resultados aportan más pruebas de que el asma infantil es un síndrome más que una entidad nosológica única.

COMENTARIO: *Este estudio respalda las publicaciones previas del estudio MAS de cohortes y reafirma el valor del índice predictivo del asma modificado. La aparición más temprana de una predisposición mediada por IgE define a una población con un curso clínico más persistente. Esto refuerza la necesidad de la aplicación temprana de estrategias modificadoras de la enfermedad, tales como inmunoterapia para la alergia y posiblemente la administración de omalizumab.*

B.E.C.

Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al: Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence.

Eur Respir J. 2008;32:585-592. ◆◆

La exposición *in utero* al ambiente de la granja tiene efectos protectores

EL ambiente de la granja tiene efectos protectores contra el desarrollo de atopia y alergias; se desconocen los mecanismos de este efecto pero es probable que participen procesos de inmunidad innata. Estudios recientes han sugerido que la exposición al ambiente de la granja durante el embarazo puede afectar la respuesta inmunitaria, posiblemente reduciendo el riesgo de enfermedad alérgica en los hijos. Se evaluaron los efectos del momento de la exposición al ambiente de granja sobre

el riesgo de enfermedad alérgica en niños.

El estudio transversal incluyó dos grupos de niños, de 5 a 17 años, que viven en áreas rurales de Nueva Zelanda: 1.333 niños de padres granjeros y 566 niños de padres no granjeros. Los padres proporcionaron datos sobre varias exposiciones de la madre relacionadas con la granja durante el embarazo, y también sobre exposiciones actuales y durante la vida de los hijos. Los parámetros clínicos de interés fueron el asma, la fiebre del heno (o rinitis polínica) y el eccema.

La prevalencia de síntomas de asma y eccema fue significativamente menor en los niños de granjeros, especialmente en los de granjeros ganaderos. Ciertas exposiciones al ambiente de la granja se relacionaron con una reducción de los síntomas de asma, fiebre del heno y eccema, incluida la exposición actual y la exposición *in utero* a animales y/o granos y heno. En la mayoría de los casos, no hubo una clara relación exposición-respuesta para las exposiciones *in utero*. Los efectos de las exposiciones maternas durante el embarazo continuaron siendo significativos tras análisis corregidos. En cambio, los efectos protectores de la exposición actual fueron significativos solamente para algunos parámetros clínicos (medicamentos para el asma, asma en el curso de la vida y fiebre del heno).

Después de realizar los controles respecto al efecto de la exposición prenatal, las exposiciones al ambiente de granja durante los primeros 2 años de vida dejaron de tener un efecto protector significativo. En combinación, las exposiciones prenatal y actual tuvieron las asociaciones más fuertes con las sibilancias (CP: 0,48); medicación para el asma (CP: 0,47) y eccema (CP: 0,46).

La exposición *in utero* puede explicar parcialmente la reducción del riesgo de asma, fiebre del heno y eccema en los hijos de granjeros. Sin embargo, los efectos protectores parecen alcanzar un máximo cuando la exposición continúa durante la infancia. Como en otros estudios, el contacto con animales parece ser un factor protector importante.

COMENTARIO: *La exposición in utero a alérgenos ha sido una cuestión controvertida. El mecanismo inmunológico que participa en la reorganización del desequilibrio Th1/Th2 aún no se ha determinado. Este estudio brinda respaldo adicional a la hipótesis de la higiene.*

B.E.C.

Douwes J, Cheng S, Travier N, et al: Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. Eur Respir J. 2008;32:603-611. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

¡Es la temporada! (para la vacuna antigripal)

LA Academia Americana ha publicado recomendaciones actualizadas para la vacunación contra la gripe en niños. La vacunación anual se recomienda ahora para todos los niños a partir de los 6 meses y hasta los 18



años. Durante esta temporada deben vacunarse los niños con riesgo más elevado de sufrir complicaciones de la gripe, así como los niños sanos de 6 a 59 meses. De ser factible, este año también deben vacunarse los niños de más edad y los adolescentes; si no es posible, la vacunación debe administrarse de forma rutinaria a partir de la temporada de gripe 2009-10.

Además de reducir el peso considerable que representa la gripe en los niños, las recomendaciones ampliadas reducirán el contagio de la enfermedad en el hogar y en la comunidad. Asimismo, se recomienda la vacunación de los miembros del hogar que se encuentren en contacto con niños en condiciones de alto riesgo y de sus proveedores externos de cuidados y también de niños sanos menores de 5 años. También deben vacunarse las mujeres que estarán embarazadas durante la temporada de gripe y los profesionales de atención médica. Las recomendaciones incluyen información sobre las vacunas y su administración, contraindicaciones y precauciones, y necesidades futuras.

COMENTARIO: *Salvo que la temporada de gripe se adelante de manera inusual, lo que no ha sucedido hasta el momento (por lo menos hasta que este artículo fue presentado), probablemente se produzca el típico aumento estacional de casos de gripe a mitad del invierno. La vacunación de individuos de alto riesgo reduce la carga de la enfermedad y sus secuelas en grupos específicos; la vacunación de grupos poblacionales más amplios extiende los beneficios y proporciona inmunidad grupal.*

La política actual de la Academia Americana de Pediatría recomienda que todos los niños a partir de los 6 meses de edad reciban la vacuna antigripal anual. Uno tiene la clara impresión de que el objetivo final es la inmunización universal de la población. Desafortunadamente, como se ha comentado, ni siquiera se ha alcanzado el objetivo de vacunar a los grupos de más alto riesgo. Una campaña de vacunación infantil más amplia, a pesar de la falta de una coincidencia antigénica perfecta entre la vacuna y la(s) cepa(s) circulante(s) en algunos años, beneficiará en última instancia a los pacientes asmáticos de todas las edades.

K.R.M.

Committee on Infectious Diseases: Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children, 2008-2009.

Pediatrics. 2008;122:1135-1141. ◆◆

Rápido inicio de la acción con ciclesonida

LA ciclesonida ha demostrado tener una eficacia clínica por lo menos tan buena como la de otros corticoesteroides inhalados. Se necesita más información sobre el inicio de los efectos de este nuevo medicamento sobre la hiperreactividad de las vías aéreas (HVA) y otros parámetros. En un estudio aleatorizado de diseño cruzado, 21 pacientes con asma leve recibieron durante 7 días ciclesonida inhalada, 320 µg una vez al día o 640 µg dos veces al día o placebo. En comparación con el placebo, ambas dosis de ciclesonida produjeron mejorías en la concentración de adenosín monofosfato, lo que condujo a

una reducción del FEV₁ del 20%. Esta mejoría fue evidente dentro de las 2,5 horas y permanecía en los días 3 y 7, asociada con reducciones significativas del nivel de óxido nítrico exhalado. También hubo una tendencia a una disminución en la cantidad de eosinófilos a los 7 días, especialmente con la dosis más alta de ciclesonida.

En los pacientes con asma leve, la ciclesonida inhalada mejora la hiperreactividad de las vías aéreas en el término de unas pocas horas, seguido de mejorías en el óxido nítrico exhalado. Los datos sugieren que el efecto de la ciclesonida comienza antes de lo que se ha comunicado anteriormente.

COMENTARIO: *En general, se piensa que la respuesta a los esteroides inhalados se mide en días. Sin embargo, esto depende de qué tipo de mediciones se use. El inicio del efecto de la ciclesonida inhalada demostró mejorías en la reactividad de las vías aéreas dentro de las 2,5 horas. Se observó una disminución del óxido nítrico dentro de los 3 días. Probablemente este efecto rápido es de naturaleza vascular pero aún no fue aclarado. Es interesante señalar que no se observó una relación dosis-respuesta entre 320 y 1.280 µg de ciclesonida. Si bien estos sujetos tenían asma leve (FEV₁ mayor del 90% del valor predicho), hubo una mejoría estadística en el FEV₁.*

S.F.W. Erin EW, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, et al: Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo-controlled study. Chest. 2008;134:740-745. ◆◆

Las características atópicas afectan a las vías aéreas de los lactantes

LOS antecedentes familiares de atopía representan un claro factor de riesgo de asma en lactantes. No obstante, no se conoce bien la evolución temporal del compromiso de las vías aéreas en el proceso atópico ni la relación entre la función de las vías aéreas y las características atópicas del lactante.

Estas cuestiones se analizaron en un estudio en 114 lactantes con eccema, de una mediana de edad de 10,7 meses. En las pruebas de la función pulmonar, el flujo espiratorio forzado al 75% del volumen exhalado fue de 336 ml/s en lactantes sensibilizados al huevo o a la leche, comparado con 285 ml/s en aquellos no sensibilizados a estos alérgenos. La reactividad de las vías aéreas a la metacolina inhalada, medida en lactantes sedados, también fue más alta en aquellos sensibilizados al huevo o a la leche, pero no hubo diferencias en el óxido nítrico exhalado. El nivel de óxido nítrico exhalado fue mayor en lactantes con niveles séricos totales de IgE mayores de 20 UI/ml, pero no hubo diferencias en los flujos forzados o en la reactividad de las vías aéreas.

En lactantes con eccema, las características atópicas pueden tener efectos importantes sobre la función de las vías aéreas y la inflamación. Antes de que se presente alguna sibilancia, la función de la vía aérea es menor y la reactividad de la vía aérea es mayor en los lactantes sensibilizados al huevo o a la leche.



COMENTARIO: Este estudio sugiere que la "marcha alérgica" es una consideración importante en lactantes con eccema, alergia alimentaria y niveles altos de IgE. La observación de que el nivel elevado de óxido nítrico exhalado fue un pronosticador importante de reactividad de la vía aérea solamente cuando se correlacionaba con la IgE sérica es de interés para predecir la reactividad de la vía aérea en niños con eccema.

S.M.F.

Tepper RS, Llapur CJ, Jones MH, et al: Expired nitric oxide and airway reactivity in infants at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:760-765. ◆◆

La calefacción del hogar influye sobre el asma en la infancia

LOS contaminantes internos, incluidos los productos secundarios de la combustión de los sistemas de calefacción del hogar pueden influir sobre los síntomas del asma. Este estudio aleatorizado de Nueva Zelanda evaluó cómo influía el reemplazo de los sistemas de calefacción del hogar por otros más modernos sobre los distintos parámetros de valoración clínica de los niños asmáticos.

El estudio incluyó 409 niños asmáticos. En el momento de la evaluación inicial, todos vivían en casas con calefactores ineficientes. Los hogares en los que se efectuó la intervención recibieron uno de entre tres tipos de calefactores no contaminantes y de mayor eficiencia; los hogares control recibieron nuevos calefactores al finalizar el invierno del estudio. En ese momento, no hubo ningún cambio significativo en el FEV₁ ni en otros parámetros de la función pulmonar.

Sin embargo, los niños de los hogares que recibieron los calefactores tuvieron 1,8 días menos de inasistencias a la escuela. Asimismo, en estos niños hubo una reducción de visitas médicas relacionadas con el asma y de notificaciones de mala salud realizadas por los padres. Disminuyeron los síntomas de sibilancias y también las alteraciones del sueño, la tos nocturna y los síntomas de las vías respiratorias inferiores. La temperatura del hogar aumentó y los niveles de dióxido de nitrógeno disminuyeron.

La instalación de un sistema de calefacción del hogar más eficiente y no contaminante puede mejorar los síntomas y otros parámetros clínicos en los niños asmáticos. No se conocen los efectos de este tipo de modificaciones ambientales en climas más fríos.

COMENTARIO: Estos investigadores neozelandeses evaluaron los efectos de sistemas de calefacción para el hogar más eficientes y no contaminantes sobre una serie de parámetros clínicos en niños asmáticos. En el grupo de intervención, hubo mejoras significativas en la reducción de los síntomas de asma, días escolares perdidos y utilización de sistemas de salud. Aunque las pruebas de la función pulmonar no alcanzaron significación estadística, esto puede ser explicado por el uso de un pequeño dispositivo portátil para las pruebas, posiblemente susceptible a fallas técnicas de uso y variabilidad en las mediciones. Las mejoras en los sistemas de calefacción del hogar pueden influir positivamente en los niños con asma. S.M.F.

Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al: Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomized controlled trial. *BMJ.* 2008;337:a1411. ◆◆

Una nueva ecuación influye sobre la interpretación de la espirometría

LA interpretación de los datos espirométricos se basa en el uso de ecuaciones de referencia. En el 2005, la Sociedad torácica estadounidense y la Sociedad respiratoria europea (ATS/ERS, por sus siglas en inglés) publicaron nuevas pautas que recomiendan el uso de valores de referencia derivados de los datos de la Encuesta nacional sobre salud y nutrición (NHANES) III.

Los investigadores compararon los efectos de la ecuación del NHANES con las ecuaciones de referencia anteriores para la interpretación de los datos espirométricos. El análisis incluyó 8.733 pacientes evaluados en el período 2000-2007. Las otras ecuaciones utilizadas fueron las ecuaciones de Crapo, de Knudson y de Morris. Las ecuaciones de Knudson y de Morris tuvieron índices altos de discordancia con la ecuación del NHANES III: 45,5% y 35,3%, respectivamente. La recategorización diagnóstica fue menos común cuando se comparó con la ecuación de Crapo: 15,9%. Las tres ecuaciones anteriores tendieron a sobreclasificar la obstrucción y a subclasificar la restricción.

El uso de la ecuación del NHANES III para interpretar los resultados espirométricos puede llevar a la reclasificación diagnóstica de muchos pacientes. Este efecto de las pautas de la ATS/ERS debe tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de las pruebas de función pulmonar.

COMENTARIO: Los valores espirométricos normales se modificaron según los datos del NHANES III en el 2005. Hay discrepancias significativas entre los valores estándares normales previos y los del NHANES. Esto tiene importantes consecuencias para los investigadores y los médicos en ejercicio. La reclasificación de la gravedad sobre la base del porcentaje del valor normal esperado mediante los datos del NHANES puede generar tratamiento innecesario, derivaciones incorrectas y una cohorte diferente de asmáticos voluntarios en los ensayos clínicos. S.F.W.

Collen J, Greenburg D, Holley A, et al: Discordance in spirometric interpretations using three commonly used reference equations vs National Health and Nutrition Examination Study III. *Chest.* 2008;134:1009-1016. ◆◆

En contra de una excesiva administración de SABA

AUNQUE los agonistas β_2 de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés) se usan ampliamente para los



síntomas del asma, hay una gran variabilidad en la respuesta. Se emplearon modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales para caracterizar la relación dosis-respuesta del albuterol.

El estudio incluyó 81 pacientes asmáticos pediátricos y adultos, 24% de ellos afroamericanos. Sobre la base de datos dosis-respuesta acumulativos, la dosis de albuterol necesaria para producir un 50% del efecto máximo (ED_{50}) fue de 141 μ g, mientras que el efecto máximo (E_{max}) de este fármaco fue del 24,0%. El coeficiente de variación fue del 40% para la ED_{50} y del 56% para el E_{max} . Hubo una variación étnica significativa en la respuesta: 180 μ g de albuterol administrado con un inhalador de dosis medida (MDI) produjo un incremento del 17,5% en el porcentaje del FEV_1 esperado en pacientes blancos, en comparación con un incremento del 11,7% en pacientes afroamericanos. Una dosis de 2,5 mg de albuterol por nebulización incrementó el FEV_1 a 200 ml o más en el 21% de los pacientes.

Este modelo farmacodinámico poblacional sugiere que la mayoría de los pacientes con asma estable conseguirán un 12% de aumento del porcentaje del FEV_1 esperado con dos a cuatro dosis de albuterol administrado con un MDI. La mejoría máxima conseguida con dosis adicionales varía significativamente; los pacientes afroamericanos pueden requerir un tratamiento más agresivo para asegurar un alivio adecuado de la broncoconstricción.

COMENTARIO: *La relación dosis-respuesta del albuterol es un criterio importante para el diagnóstico y manejo del asma. Este estudio demostró una curva dosis-respuesta aplanada, con un ED_{50} de 180 μ g para el albuterol administrado con un MDI. No se consiguió broncodilatación adicional con albuterol nebulizado después de tres dosis sucesivas de 180 μ g de albuterol con MDI. En los afroamericanos se observó un achatamiento significativo de la relación dosis-respuesta. No se contó con datos de genotipado.*

S.F.W.

Blake K, Madabushi R, Derendorf H, Lima J: Population pharmacodynamic model of bronchodilator response to inhaled albuterol in children and adults with asthma.

Chest. 2008;134:1009-1016.



RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Si bien técnicamente sería una reseña, este artículo comprende un análisis minucioso de los trabajos publicados que analiza la relación costo-efectividad de las intervenciones para el asma. Los autores describen las limitaciones de los estudios, tales como la falta de evaluación del control del asma y la falta de inclusión de parámetros de valoración a largo plazo. Resulta alentador que la literatura apoye abrumadoramente el uso de corticoesteroides inhalados como intervención costo-efectiva. El jurado aún no se ha pronunciado sobre el omalizumab.

S.A.T.

Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD: Health economics of asthma interventions.

Allergy. 2008;63:1581-1592. ◆◆

COMENTARIO: Las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGE) son más importantes y más comunes que lo que se creía anteriormente, y muchos de nosotros libramos una verdadera lucha para su diagnóstico y manejo. Esta reseña discute los usos no aprobados de agentes inmunomoduladores, e incluye datos de calidad que respaldan su uso para las EGE.

S.A.T.

Stone KD, Prussin C: Immunomodulatory therapy of eosinophil-associated gastrointestinal diseases.

Clin Exp Allergy. 2008;38:1858-1865. ◆◆

COMENTARIO: Esta es una reseña práctica escrita por un autor con una amplia experiencia personal en el uso de fórmulas en niños pequeños alérgicos. Las tablas son particularmente útiles, ya que resumen las distintas categorías de fórmulas. Este artículo les será de utilidad para recomendar la fórmula conveniente en el próximo caso de niño pequeño con eccema de gravedad que se les presente.

D.K.L.

Bahna SL: Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:453-459. ◆◆

COMENTARIO: Aún recuerdo como en los años 70 los neumonólogos y los alergólogos debatían acaloradamente sobre el papel de la alergia en el asma. Los primeros apenas reconocían a la alergia como un concepto válido. Apenas treinta años después, la alergia se estableció sólidamente en la mente de todos nosotros como un factor de importancia central para el desarrollo del asma. Al mismo tiempo, los procesos víricos hacen sin duda su propia contribución. Como sucede en general con las dicotomías, es muy recomendable adoptar una posición intermedia. Esta reseña describe algunos datos recientes sobre el posible papel de las células asesinas naturales invariantes (iNKT) inducidas por virus y la interleucina-13 en la patogénesis del asma.

R.J.M.

Djukanović R, Gadola SD: Virus infection, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease.

N Engl J Med. 2008;359:2062-2064. ◆◆

COMENTARIO: La dermatitis atópica es una enfermedad fascinante que típicamente ha sido considerada como un proceso alérgico sistémico (principalmente de alergias alimentarias) que aflora en la superficie exterior del cuerpo: como un proceso centrifugo, si se me permiten el término. Pero los datos sobre los trastornos de las funciones naturales de barrera de la piel ameritan un concepto de patogénesis centripeta, en el cual las barreras naturales deficientes (proteínas estructurales en la cubierta epidérmica, como la filagrina, y defectos de la inmunidad natural) permiten a las sustancias ambientales ingresar y causar inflamación en la piel del paciente. Por lo tanto, cuando el paciente espera que usted le cure su eccema eliminando la alergia alimentaria, usted puede explicarle que es un defecto intrínseco de la barrera cutánea el que impide la cura. El tratamiento debe hacer hincapié tanto en el fortalecimiento de esa barrera diariamente como en el tratamiento de las alergias.

R.J.M.

O'Regan G, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD: Filaggrin in atopic dermatitis.

J Allergy Clin Immunol. 2008;122:689-693. ◆◆

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