AllergyWatch®

"Volumen 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 2 — Marzo y abril de 2009

¿Corticoesteroides en niños preescolares con sibilancias de origen viral? Ya no más

LAS sibilancias secundarias a infecciones virales de las vías respiratorias altas son muy comunes en lactantes y niños pequeños. En el hospital, estos pacientes a menudo reciben tandas cortas de corticoesteroides orales, una práctica cuyos fundamentos no son claros. En este estudio se evalúa la eficacia de una tanda corta de prednisolona oral en niños de edad preescolar con sibilancias de origen viral.

El ensayo aleatorizado controlado con placebo incluyó 700 niños de 10 a 60 meses de edad, atendidos en tres hospitales del Reino Unido. Todos tenían sibilancias precedidas por signos y síntomas de infección viral de las vías respiratorias altas. Los niños del grupo de intervención recibieron prednisolona oral: 10 mg una vez al día en los niños de 10 a 24 meses de edad, y 20 mg una vez al día en los de mayor edad. Los controles recibieron placebo. El análisis por intención de tratar incluyó 687 niños.

La duración de la estadía en el hospital, utilizada como parámetro de valoración principal, no difirió significativamente entre los grupos, con una mediana de 11,0 horas en el grupo de prednisolona y de 13,9 en el grupo de placebo. Tampoco hubo diferencias en el tiempo transcurrido desde la presentación hasta el alta: 10,1 y 12,0 horas, respectivamente. Los parámetros de valoración secundarios no mostraron diferencias, incluyendo la puntuación en la Escala de evaluación respiratoria preescolar *(Preschool Respiratory Assessment Measure)*, el uso de albuterol, la puntuación de síntomas de 7 días y la tasa de reingreso al hospital durante el mes siguiente al alta. No hubo acontecimientos adversos de importancia clínica.

En los niños de edad preescolar atendidos en el hospital o el departamento de emergencias debido a sibilancias asociadas con infección viral, una tanda de 5 días de prednisolona oral no reduce la duración de la estadía en el hospital. Los resultados concuerdan con algunos estudios recientes pero no con otros. Los autores aclaran que los niños de su estudio no

➤➤

TABLA DE MATERIAS

1 ¿Corticoesteroides en niños preescolares con sibilancias de origen viral? Ya no más
2 Un estudio evalúa un algoritmo para la tos crónica en niños
3 Superioridad de los ABAP complementarios para el control del asma frente a las dosis altas de corticoesteroides inhalados
3 La responsabilidad (de usar los medicamentos para el asma) viene con la edad
4 Se propone un nuevo régimen para el tratamiento existente de la dermatitis atópica
4 IgE para superantígenos estafilocócicos en los casos más leves de dermatitis atópica
5 Esofagitis eosinofílica y respuesta a los inhibidores de la bomba de protones
5 ¿Es causa de asma infantil el tratamiento de la acidez en el embarazo?
6 Mejores resultados clínicos con la terapia combinada para la comorbilidad de rinitis alérgica estacional y asma alérgica estacional
6 Vinculación de los niveles de omalizumab e IgE con los cambios en los síntomas del asma
7 Budesonida y montelukast para los cuadros intermitentes de sibilancias en preescolares
8 Tratamiento escalonado del asma: dosis más altas de corticoesteroides inhalados frente a agonistas beta de acción prolongada complementarios
8 Incidencia de anafilaxia en ascenso
9 Ninguna definición de control del asma es la mejor
9 El veneno dializado incrementa la exactitud de las pruebas cutáneas
10 Beneficios del daclizumab en el asma persistente
10 El itraconazol es beneficioso en el asma grave con sensibilización a hongos
11 Los eosinófilos expresan el factor tisular en la urticaria crónica
11 Las mujeres con rinitis alérgica tienen niveles más altos de leptina
11 BREVES CLÍNICOS
11 Las reacciones a la vacuna para el VPH son muy infrecuentes
12 Beneficios de largo plazo de la ITSL en el asma alérgica
12 ¿Se puede cambiar a un BRA después de un angioedema causado por un IECA?
13 FeNO: un cambio de paradigma en evolución
14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

The American College of Allergy, Asthma & Immunology expresa su agradecimiento a AstraZeneca por su subvención sin restricciones en apoyo de la publicación de *AllergyWatch*®.

DIRECTOR
Anthony Montanaro, MD.
Portland, Oregon

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

DIRECTORES ASISTENTES
Bradley E. Chipps, M.D.
Sacramento, California
Stanley M. Fineman, M.D.
Marietta, Georgia
Marianne Frieri, MD.
East Meadow, Nueva York
Dennis K. Ledford, M.D.
Tampa, Florida
Kathleen R. May, MD.
Cumberland, Maryland
Richard J. Morris, M.D.
Minneapolis, Minnesota
Steven F. Weinstein, MD.
Huntington Beach, California

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

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

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

tenían el "fenotipo clásico de asma atópica" que responde bien a la terapia oral con corticoesteroides.

COMENTARIO: *Las directrices para el asma avalan la eficacia de la prednisona en niños atópicos de edad escolar y en adultos con ataques agudos de asma. Sin embargo, subsiste el debate respecto a los niños en edad preescolar (casi un tercio), y lo que los pediatras estadounidenses llaman "hiperreactividad bronquial": niños que presentan sibilancias con las infecciones virales, y que con frecuencia superan la propensión a las sibilancias al cumplir los 5 ó 6 años. Muchos o la mayoría de estos niños no son alérgicos. Este estudio nuevo y otros de Ducharme et al (**N Engl J Med. 2009;360:339-353**) y Bacharier et al (**J Allergy Clin Immunol. 2009;122:1127-1135**) indican fuertemente que los corticoesteroides, por vía oral o a altas dosis, no tienen suficiente eficacia como para recomendar su uso en niños hospitalizados por sibilancias, salvo en los casos más graves. En un artículo editorial (**N Engl J Med. 2009;360:409-410**), el Dr. Andrew Bush afirma categóricamente: "La práctica actual debe cambiar... Únicamente debe administrarse prednisolona a niños preescolares cuando presenten un cuadro grave en el hospital. No se deben usar corticoesteroides inhalados intermitentes en altas dosis."*
R.J.M.
Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al: Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing.
N Engl J Med. 2009;360:329-338. ♦♦

Un estudio evalúa un algoritmo para la tos crónica en niños

A pesar de que la tos crónica es un motivo frecuente de consulta médica pediátrica, pocos estudios han evaluado sus causas. En el adulto, su evaluación mediante un algoritmo conduce a un diagnóstico en casi todos los casos. Los autores comunican su experiencia con un enfoque basado en un algoritmo para la evaluación de la tos crónica en niños.

El estudio incluyó 108 niños con tos crónica (de más de 4 semanas de duración) atendidos en un hospital turco durante un período de 6 meses. La evaluación se basó en el algoritmo propuesto en las directrices de 2006 del Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP, *American College of Chest Physicians*), que incluye espirometría, radiografías de tórax y otras pruebas indicadas. Los pacientes fueron 56 niños y 52 niñas, de una media de edad de 8,44 años y una media de duración de la tos de 4,16 meses.

El diagnóstico más frecuente fue asma y síntomas asmáticos, en el 25,0% de los niños. Otros diagnósticos comunes fueron bronquitis prolongada, síndrome de tos de las vías respiratorias altas y reflujo gastroesofágico en el 23,4%, 20,3% y 5,0% de los pacientes, respectivamente. En 3 niños se diagnosticó bronquiectasia, mientras que otros 3 pacientes tenían tuberculosis, malformación congénita e infección por micoplasma, respectivamente. Dos niños se recuperaron de forma natural.

Mediante la aplicación de un método algorítmico en un grupo numeroso de niños con tos crónica, los autores determinaron que la mayoría de los casos pueden clasificarse como casos de asma o de síntomas asmáticos, bronquitis prolongada o síndrome de tos de las vías respiratorias altas. Para los autores, el paso "vigilar, esperar y revisar" del algoritmo fue especialmente útil. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y controlados para evaluar el uso de las recomendaciones del ACCP de 2006.

COMENTARIO: *La tos es un motivo de consulta común en muchas de nuestras derivaciones pediátricas. Este estudio publicado en una revista especializada en pulmón determinó que cerca del 25% de casos de tos crónica en niños estaban relacionados con el asma y 20% a un "síndrome de goteo posnasal" o "síndrome de tos de las vías respiratorias altas". Este último diagnóstico se definió como tos que responde a los antihistamínicos o a*

➤➤

los corticoesteroides nasales. La mayoría de los alergólogos lo clasificarían como rinitis alérgica. No se realizaron estudios de imágenes de senos paranasales, y la "bronquitis crónica", que respondió a los antibióticos, podría haber sido la infección de las vías respiratorias altas. A ninguno de los niños se le hizo una broncoscopia. Los alergólogos están bien preparados para manejar la tos crónica en los niños.
S.F.W.
Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al: Evaluation of chronic cough in children.
Chest. 2008;134:1122-1128. ♦♦

Superioridad de los ABAP complementarios para el control del asma frente a las dosis altas de corticoesteroides inhalados

CUANDO el asma persiste tras la administración de dosis bajas de corticoesteroides inhalados (CEI), las opciones son añadir un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP) al CEI o aumentar la dosis del CEI. No se ha determinado todavía cuál de estas alternativas ofrece un mejor control del asma. Este interrogante fue abordado en un análisis post hoc de datos del estudio FACET ("*Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy*").

En este estudio, pacientes con asma de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con budesonida 200 ó 800 µg/d, más placebo o formoterol 24 µg/d. Los resultados originales mostraron que la adición del ABAP redujo tanto las exacerbaciones leves como las graves, especialmente con la administración del ABAP junto a una dosis alta de CEI. El presente análisis comparó la duración del asma bien controlada con la duración del asma mal controlada, según los datos registrados en tarjetas de diario.

La duración con el asma bien controlada aumentó en un 19% en los pacientes a los que se les asignó una dosis baja de budesonida más formoterol, comparado con un aumento del 2% en los que recibieron dosis más altas de budesonida sola. Cuando se añadió formoterol a la dosis más alta de budesonida, hubo un aumento del 29% en la duración del asma bien controlada. Las reducciones en la duración del asma mal controlada fueron del 43% con CEI en dosis baja más ABAP, del 22% con la dosis más alta de CEI solo, y del 50% con la dosis más alta de CEI más ABAP. Añadir formoterol a una dosis baja de budesonida produjo un aumento significativo, del 16%, en la duración del asma bien controlada, en comparación con budesonida sola a la dosis más alta. También hubo una tendencia a una reducción del 21% del tiempo con el asma mal controlada.

Añadir un ABAP a una terapia con dosis bajas de CEI mejora la duración del asma bien controlada y a la vez reduce la duración del asma mal controlada. En comparación, incrementar la dosis del CEI administrado solo mejora marginalmente la duración del buen control del asma, aunque sí reduce las exacerbaciones y la duración del asma mal controlada. Añadir formoterol mejora todos los aspectos del control de la enfermedad, sin un aumento marcado de la dosis de budesonida.

COMENTARIO: *Este análisis post hoc de datos del estudio FACET, que evalúa la duración del asma bien controlada o mal controlada, concuerda con los resultados de la evaluación objetiva de la función pulmonar. Para pacientes con asma moderadamente grave, la terapia de combinación demuestra mejores resultados clínicos que el incremento de la dosis de CEI. Las directrices actuales reflejan estos datos.*
S.F.W.
O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al: Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled β2-agonists in achieving asthma control.
Chest. 2008;134:1192-1199. ♦♦

La responsabilidad (de usar los medicamentos para el asma) viene con la edad

EL uso diario de medicamentos de control tiene importancia crucial para el manejo del asma en la infancia. Se conoce muy poco sobre la responsabilidad de los niños para tomar por sí mismos sus medicamentos para el asma, o sobre la relación entre esta responsabilidad y el nivel de adherencia al régimen medicamentoso. Se realizó una encuesta a los padres sobre la responsabilidad de sus hijos para tomar los medicamentos de control diarios.

La encuesta fue telefónica y comprendió 351 padres de niños de 10,4 años en promedio, que tomaban diariamente medicamentos de control para el asma. La muestra fue predominantemente de raza blanca y el 61,5% de los niños eran varones. Se les pidió a los padres que dieran una cifra estimativa, en porcentaje, de qué fracción de la responsabilidad del uso de los medicamentos de control recaía en ellos y qué fracción correspondía a los niños. También estimaron la adherencia al régimen terapéutico. Se evaluó la relación entre la responsabilidad del niño y la adherencia al tratamiento con medicación de control diario, además de considerarse otros factores asociados.

La responsabilidad de los niños aumentó y la de los padres disminuyó con la edad de los primeros. El porcentaje promedio de responsabilidad del niño respecto al uso de los medicamentos diarios de control fue de aproximadamente 20% a los 7 años, 50% a los 11 años, 75% a los 15 años, y 100% a los 19 años. En un análisis multivariable, la edad y el sexo (menos responsabilidad en los varones) se asociaron independientemente con la responsabilidad de los niños; juntos, estos dos factores explicaron el 41% de la varianza. La edad más joven y la raza blanca se asociaron con una mayor adherencia.

Muchos niños asumen la responsabilidad del uso de los medicamentos de control a una edad muy temprana. Los médicos deberían preguntar quién asume la responsabilidad del uso diario de los medicamentos para el asma, ya que esto puede tener una influencia importante sobre el cumplimiento del tratamiento. Los niños deben ser incluidos en los programas de educación familiar sobre medicamentos y automanejo del asma.

➤➤

COMENTARIO: *¿No es irónico que en este estudio se les haya asignado a los adolescentes jóvenes al menos el 50% de la responsabilidad (según el informe de los padres) por el uso de sus propios medicamentos de control para el asma? En la práctica, este es el mismo grupo demográfico en el que el control del asma puede empeorar debido a la falta de cumplimiento del tratamiento. Sin desdeñar la independencia cada vez mayor de los niños en general, tal vez los padres deberían asumir un mayor compromiso en el control del uso diario de la medicación hasta que los niños crezcan. Esta sugerencia supone además que los padres serían capaces de encontrar los medicamentos en la habitación de sus hijos adolescentes.*
K.R.M.

Orrell-Valente JK, Jarlsberg LG, Hill LG, Cabana MD: At what age do children start taking daily asthma medicines on their own?
Pediatrics. 2008;122:e1186-e1192. ♦♦

Se propone un nuevo régimen para el tratamiento existente de la dermatitis atópica

HAY una necesidad de alternativas seguras y eficaces para prolongar la remisión en niños con dermatitis atópica (DA). La aplicación intermitente de tacrolimus, un inhibidor tópico de la calcineurina, en áreas con inflamación previa podría ayudar a prevenir o reducir la recurrencia de DA. Esta estrategia fue evaluada en un estudio de diseño doble ciego aleatorizado.

El estudio incluyó 206 niños y adolescentes con DA de moderada a grave. En la primera fase, los pacientes recibieron 4 días de tratamiento, dos veces al día, con ungüento de alclometasona al 0,05% o con ungüento de tacrolimus al 0,03%, seguido de 16 semanas de tratamiento abierto con tacrolimus dos veces al día. En una segunda fase, los pacientes en los que la DA se estabilizó fueron asignados a un tratamiento con tacrolimus o con vehículo, aplicado a la piel de aspecto normal una vez al día, tres veces por semana. El tratamiento duró 40 semanas, durante las cuales no se permitió el uso de corticoesteroides.

De los 152 pacientes que completaron la primera fase, 107 fueron asignados a un tratamiento de largo plazo con tacrolimus o placebo. En ambas fases aleatorizadas, no hubo diferencias significativas en los acontecimientos adversos. Durante el período de tratamiento agudo, la mejoría clínica de la DA fue mayor en los niños asignados a la alclometasona. No hubo diferencias significativas durante el tratamiento abierto subsiguiente con tacrolimus.

En la segunda fase, los resultados fueron mejores en los niños que recibieron tacrolimus de forma intermitente. La mediana de tiempo hasta la primera recurrencia fue de 116 días para el grupo de tacrolimus en comparación con 31 días para el vehículo. La media de días libres de enfermedad fue de 174 con tacrolimus y de 107 con vehículo, mientras que la media de días con recurrencia de la enfermedad fue de 47 y 76, respectivamente. No hubo diferencias en la tasa de "por lo menos una recurrencia", pero hubo una tendencia a una menor cantidad y gravedad de la recurrencia con tacrolimus.

Para los niños con DA, este ensayo respalda un régimen de tratamiento inicial con corticoesteroides seguido de tacrolimus dos veces al día. Posteriormente, se puede usar la aplicación a largo plazo de tacrolimus tres veces por semana en las áreas de inflamación previa para reducir las recurrencias. El perfil de seguridad del ungüento con tacrolimus es similar al del vehículo.

COMENTARIO: *El uso de tacrolimus en niños con DA sin duda ha caído desde que la FDA requirió en el 2006 la inclusión de un aviso de advertencia sobre el potencial riesgo de cáncer. Frente a esta preocupación, la FDA sólo aprobó el uso a corto plazo de todos los inhibidores tópicos de la calcineurina. Aunque los resultados de este estudio son prometedores, en las circunstancias actuales podría ser difícil convencer a padres recelosos de que apliquen en forma crónica este medicamento sobre la piel aparentemente sana (aunque afectada por la DA). Se están realizando estudios prospectivos de largo plazo sobre el riesgo de cáncer con estos agentes, y todos estamos deseosos de conocer los resultados. Cabe señalar que el presente estudio estuvo financiado por el fabricante del producto.*
K.R.M.

Paller AS, Eichenfeld LF, Kirsner RS, and others: Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use.
Pediatrics. 2009;122:e1210-e1218. ♦♦

IgE para superantígenos estafilocócicos en los casos más leves de dermatitis atópica

LOS estudios previos indican que pueden detectarse superantígenos estafilocócicos en más de la mitad de los aislados de *Staphylococcus aureus* de niños con dermatitis atópica (DA). Se ha demostrado que más del 75% de los niños con DA grave producen IgE específica para estos superantígenos estafilocócicos. Se evaluó la tasa de IgE específica para superantígenos en niños con DA de menor severidad.

El estudio incluyó 34 niños con DA leve y 16 niños con DA moderada; las puntuaciones objetivas con la escala SCORAD fueron 9,9 y 19,9, respectivamente. Se utilizó el ensayo ImmunoCAP para medir la IgE sérica para las enterotoxinas estafilocócicas A, B, C y D, y la toxina-1 del síndrome de choque tóxico. Se comparó la frecuencia de sensibilización alérgica a los superantígenos estafilocócicos entre los dos grupos de DA de distinta gravedad.

Se detectó IgE específica para superantígenos estafilocócicos en el 38% de los niños con DA leve y en el 63% de aquellos con DA moderada. En un análisis de regresión logística, la sensibilización alérgica a estos antígenos, especialmente a los antígenos A y D, se asoció significativamente con DA moderada.

Se encontraron tasas altas de sensibilización a los superantígenos estafilocócicos en niños pequeños con DA leve y, especialmente, DA moderada. Estos hallazgos tienen importantes implicancias para el control de ➤➤

la enfermedad, en particular para los tratamientos cuyo propósito es restaurar la función de barrera de la piel.

COMENTARIO: *Hemos sabido por mucho tiempo que las exotoxinas estafilocócicas actúan como superantígenos que agravan la DA. Los pacientes muy afectados presentan reacciones inflamatorias a estas toxinas, mediadas por IgE. Este estudio en pocos pacientes contribuye a nuestros conocimientos al demostrar respuestas a exotoxinas estafilocócicas mediadas por IgE, cuya magnitud se relaciona con el grado de severidad de la DA, leve y moderada. Desde luego que sabemos que la terapia antibiótica apropiada mejora el control de la DA en agudo, cuando hay evidencia de sobreinfección. Y la terapia tópica sostenida reduce, con el tiempo, la colonización estafilocócica.*
K.R.M.
Ong J, Patel M, Ferdman RM, et al: Association of staphylococcal superantigen-specific immunoglobulin E with mild and moderate atopic dermatitis.
Pediatrics. 2009;153:803-806. ♦♦

Esofagitis eosinofílica y respuesta a los inhibidores de la bomba de protones

CON datos que indican que la eosinofilia esofágica significativa tiene una causa alérgica, el tratamiento se ha desplazado al uso de antialérgicos, apartándose de las terapias para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo, aún persisten interrogantes sobre el posible papel patogénico de la ERGE y el uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), especialmente como tratamiento inicial. El objetivo de este estudio fue identificar los factores asociados con la respuesta al tratamiento con IBP en niños con eosinofilia esofágica.

Se realizó un análisis retrospectivo de 326 niños y adolescentes con eosinofilia esofágica significativa atendidos en el consultorio de gastroenterología pediátrica de los autores, entre los años 1999 y 2006. De ellos, 43 recibieron un tratamiento con IBP, tras lo cual se realizó una segunda endoscopia. La respuesta a los IBP se definió como menos de 5 eosinófilos por campo de gran aumento (cga) en las biopsias de seguimiento. Se compararon las características de los niños que respondieron y de los que no respondieron al tratamiento con IBP.

La media de edad de los pacientes fue de 8,5 años; dos tercios de ellos eran varones. Cuarenta por ciento de los pacientes cumplieron el criterio de respuesta a los IBP definido en el estudio. No hubo diferencias importantes entre los niños que respondieron y los que no respondieron a los IBP en lo que respecta a las características demográficas, síntomas o hallazgos endoscópicos e histológicos. La tasa de respuesta al tratamiento con IBP tendió a ser más alta en los pacientes cuyo recuento de eosinófilos en la biopsia era más bajo: 50% en los niños con un recuento inicial de 15 a 20 eosinófilos por cga, frente a 29% en los que el recuento fue más alto. La tasa de respuesta fue del 45% en los niños con resultados normales en la monitorización del pH esofágico, comparado al 41% en aquellos con resultados anormales.

La prueba terapéutica-diagnóstica con IBP produce una respuesta histológica en el 40% de esta serie de niños con eosinofilia esofágica significativa. Aparentemente, la probabilidad de respuesta no se relaciona con las características clínicas de los niños ni con los resultados de la monitorización del pH esofágico. Se requieren estudios prospectivos para aclarar el papel de los IBP en el tratamiento de la eosinofilia esofágica.

COMENTARIO: *Antes de que se identificara a la alergia alimentaria como una posible causa de esofagitis eosinofílica, se postulaba que la ERGE tenía un papel etiológico importante. Sobre la base de los estudios existentes, se pensaba que el reflujo de ácido desde el estómago causaba de manera directa un aumento del influjo de eosinófilos. De los 326 niños con diagnóstico de esofagitis eosinofílica en este estudio retrospectivo, un total de 43 reunió los criterios de inclusión, lo que crea un sesgo de selección potencial. Es claro que es necesario un enfoque prospectivo para investigar mejor esta cuestión. Todo lo que se pueda recabar sobre el manejo de este trastorno de creciente prevalencia es útil, pero es poco probable que la ERGE y el tratamiento con IBP sean la única respuesta.*
K.R.M.
Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al: Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia.
Pediatrics. 2009;154:96-100. ♦♦

¿Es causa de asma infantil el tratamiento de la acidez en el embarazo?

LOS estudios en ratones han sugerido que el tratamiento con fármacos inhibidores de la secreción ácida podría resultar en una progenie que manifiesta un patrón dominante de células T cooperadoras tipo 2 con predisposición alérgica. Se utilizaron datos de registro para buscar indicios de una asociación similar en los seres humanos.

El análisis de tres registros sanitarios nacionales de Suecia mostró que el 5,03% de los niños nacidos entre 1995 y 2004 tuvieron un diagnóstico de enfermedad alérgica o recibieron una receta de medicamentos para la alergia. Casi el uno por ciento (0,96%) de los niños estuvieron expuestos a fármacos inhibidores de la secreción ácida durante la gestación. De este grupo, 0,07% estaban recibiendo tratamiento para enfermedades alérgicas.

La exposición intrauterina a fármacos inhibidores de la secreción ácida se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad alérgica: cociente de probabilidad (CP) de 1,43. Este aumento del riesgo se comprobó para todos los tipos de fármacos inhibidores de la secreción ácida y para el tratamiento temprano comparado con el tratamiento tardío durante la gestación. Además, el efecto fue independiente de los antecedentes de alergia materna. Hubo asma en el 5,6% de los niños expuestos en el útero a fármacos inhibidores de la secreción ácida administrados a la madre, frente a un 3,7% en los niños que no

➤➤

estuvieron expuestos (CP 1,51). No hubo una relación significativa entre los fármacos inhibidores de la secreción ácida y otros tipos de enfermedad alérgica.

Este estudio ofrece el primer indicio de que la exposición intrauterina a fármacos inhibidores de la secreción ácida puede aumentar el riesgo de asma en humanos. Es necesario realizar investigaciones adicionales, incluidos estudios observacionales prospectivos, antes de recomendar la restricción del uso de fármacos inhibidores de la secreción ácida durante el embarazo.

COMENTARIO: *Este estudio sueco basado en la población analizó datos de más de 850.000 niños nacidos en 2004. La exposición intrauterina a medicamentos que inhiben la secreción gástrica (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar asma. Aunque estos resultados son provocativos, los autores señalan la necesidad de realizar estudios adicionales antes de considerar una restricción de estos medicamentos durante el embarazo.*
S.A.T.

Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, et al: First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study.
Allergy. 2008;39:246-253. ♦♦

Mejores resultados clínicos con la terapia combinada para la comorbilidad de rinitis alérgica estacional y asma alérgica estacional

Si bien la inmunoterapia sistémica (ITS) es un tratamiento eficaz para el asma alérgica estacional (AAE), los efectos secundarios sistémicos son motivo de preocupación. Los resultados en pacientes con rinitis alérgica estacional (RAE) sugieren que la combinación de ITS con omalizumab podría ser beneficiosa en los pacientes que presentan el complejo cuadro de RAE y AAE concomitantes. Se evaluó este enfoque combinado a través de un estudio aleatorizado controlado.

El estudio incluyó 140 pacientes adultos y adolescentes con comorbilidad de RAE y AAE con sensibilización a alergenos del polen de hierba. Todos los pacientes recibieron ITS que consistió en la administración de un alergoide despigmentado de polen de hierba (Depigoid). Además, uno de los grupos recibió omalizumab mientras que el otro recibió un placebo. El tratamiento se administró durante la estación polínica. El omalizumab o el placebo se iniciaron 2 semanas antes de la ITS, y el período total de tratamiento fue de 18 meses. Se evaluó la "carga sintomática" diaria como la suma de la gravedad de los síntomas y del uso de medicamentos de rescate.

La terapia combinada se asoció con una reducción del 39% de la carga sintomática, comparada con la ITS sola. Esta diferencia se reflejó mayormente en una reducción de la gravedad de los síntomas; no hubo una diferencia significativa en el uso de medicamentos de rescate. La combinación de omalizumab y ITS también se asoció con mejorías en el control del asma y en la calidad de vida específicamente relacionada con el asma y la rinoconjuntivitis. Aproximadamente el 75% de los pacientes e investigadores calificaron a los resultados como "excelentes o buenos" con la terapia combinada, mientras que menos del 50% de ellos asignó esta misma calificación a la ITS sola.

En los pacientes con comorbilidad de RAE y AAE, añadir omalizumab a la ITS produce mejores resultados "estadísticamente significativos y clínicamente importantes". La mayor parte del beneficio se debe a la reducción de la gravedad de los síntomas. La terapia combinada tiene un excelente perfil de seguridad.

COMENTARIO: *En este estudio, 18 semanas de tratamiento con omalizumab más inmunoterapia subcutánea con polen de hierba utilizando un protocolo acelerado redujo los síntomas de asma y rinitis, comparado con la ITS sola. El extracto de polen de hierba utilizado consistió en una vacuna despigmentada modificada con glutaraldehído, llamada Depigoid. El alto costo de combinar estos dos tratamientos representa la barrera más importante para el uso generalizado de esta estrategia.*
S.A.T.

Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al: Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma.
Clin Exp Allergy. 2008;39:271-279. ♦♦

Vinculación de los niveles de omalizumab e IgE con los cambios en los síntomas del asma

A través de la supresión de la IgE libre, el anticuerpo anti-IgE omalizumab produce mejorías clínicas en pacientes con asma alérgica. Sin embargo, no se conoce bien la relación exacta entre los niveles de IgE libre y los síntomas de asma. Se utilizaron datos de un estudio controlado aleatorizado para analizar la relación entre el omalizumab, la IgE libre y los resultados clínicos.

El análisis incluyó datos de 152 voluntarios sanos y de 476 pacientes con asma alérgica persistente grave que participaban en un ensayo sobre omalizumab controlado con placebo. Los investigadores usaron un modelo farmacocinético y farmacodinámico robusto para calcular los niveles séricos de IgE libre, omalizumab e IgE total durante el período de 28 semanas de tratamiento y el seguimiento de 16 semanas. Estos valores se graficaron a los datos de resultados clínicos de los individuos que respondieron, que incluyeron puntuaciones de los síntomas y el flujo espiratorio máximo.

La exactitud del ajuste entre el modelo del estudio y los datos observacionales permitió la reconstrucción del curso temporal del omalizumab, la IgE libre y la IgE total. El omalizumab se asoció con una supresión rápida de la IgE libre por debajo del nivel objetivo de 50 ng/ml. ➤➤

Sin embargo, hubo un período de latencia significativo hasta la estabilización de los parámetros clínicos, que no ocurrió hasta transcurridas 12 a 16 semanas. Al suspender el tratamiento, los niveles de omalizumab e IgE libre regresaron a los valores iniciales y, tras un breve período, reaparecieron los síntomas del asma.

La correlación entre los niveles de omalizumab e IgE libre derivados del modelo y los resultados clínicos fue particularmente fuerte en los pacientes clasificados como individuos que responden al omalizumab. El análisis de los parámetros clínicos mostró una disparidad entre las curvas de respuesta a la aplicación del tratamiento y a la suspensión del tratamiento, que refleja el tiempo necesario para que se produzca la respuesta funcional pulmonar a los cambios en los niveles de IgE libre.

El análisis muestra una correlación muy estrecha entre los niveles de omalizumab y de IgE libre y los síntomas clínicos en el asma grave. A partir de estos hallazgos, no se recomienda reducir la dosificación de omalizumab después de la respuesta clínica, ya que esto podría afectar el control del asma.

COMENTARIO: *Con el uso de un modelo farmacocinético-farmacodinámico de fijación (binding) para calcular la IgE libre, estos investigadores analizaron los datos de dos estudios clínicos y determinaron una correlación directa entre los síntomas de asma y los niveles de IgE libre en pacientes que responden al tratamiento con omalizumab. Estos hallazgos sugieren que el uso no aprobado de omalizumab en pacientes con valores de IgE extremadamente altos no aportará beneficios, puesto que la reducción de la IgE libre es importante para la eficacia de este tratamiento.*
S.M.F.

Slaytin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al: Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations.
J Allergy Clin Immunol. 2009;123:107-113. ♦♦

Budesonida y montelukast para los cuadros intermitentes de sibilancias en preescolares

Es necesario contar con nuevos enfoques para reducir la morbilidad entre preescolares con sibilancias a repetición durante las infecciones de las vías respiratorias. Aunque se ha recomendado el uso de corticoesteroides orales, hay dudas sobre su eficacia y preocupación sobre sus efectos secundarios. Este ensayo aleatorizado comparó dos alternativas para el manejo de las sibilancias intermitentes en preescolares: los corticoesteroides inhalados y un antagonista de los receptores de leucotrienos.

El estudio de la Red de Educación e Investigación del Asma Infantil *(Childhood Asthma Research and Education Network)* incluyó 238 preescolares con sibilancias intermitentes de moderadas a intensas asociadas con infecciones de las vías respiratorias. Durante cada infección identificada a lo largo del período de 1 año del estudio, los niños recibieron 7 días de tratamiento con budesonida 1 mg dos veces al día, más placebo oral; montelukast, 4 mg/d, más placebo inhalado; o placebo doble. Los tres grupos recibieron albuterol.

El criterio de valoración principal, que consistió en el porcentaje de días libres de episodios, no difirió significativamente entre los tres grupos, y estuvo en un rango del 73% al 76%. Tampoco hubo diferencias en la necesidad de corticoesteroides orales, utilización de atención médica, calidad de vida o crecimiento lineal. Los dos tratamientos activos redujeron casi en un 40% la dificultad respiratoria durante la infección de las vías respiratorias. Las puntuaciones para valorar la interferencia con las actividades durante las infecciones de las vías respiratorias se redujeron un 32% con budesonida y un 40% con montelukast. Los niños con un índice predictivo de asma positivo o que recibieron tratamiento oral previo con corticoesteroides obtuvieron un mayor beneficio de ambos tratamientos activos, con reducciones de la gravedad de los episodios del 40% al 54% (basada en la dificultad para respirar y la interferencia con las actividades).

En los niños de edad preescolar con sibilancias de moderadas a intensas asociadas a infecciones de las vías respiratorias, ni la budesonida ni el montelukast aumentan los porcentajes de días libres de episodios ni disminuyen el uso de corticoesteroides. Sin embargo, ambos tratamientos parecen reducir la gravedad de los episodios en niños que tienen un índice predictivo de asma positivo. Estas formas de tratamiento episódico pueden disminuir la morbilidad respiratoria durante las infecciones agudas de las vías respiratorias en niños con sibilancias intermitentes, particularmente en los que tienen alto riesgo de sufrir asma en el futuro.

COMENTARIO: *Aunque los criterios de valoración principal, definidos como la cantidad de días libres de episodios y la disminución del uso de corticoesteroides, no alcanzaron significancia estadística, este estudio de la red de investigación multicéntrica CARE ofrece una perspectiva interesante para el manejo de preescolares con sibilancias recurrentes. El subgrupo de niños con índice predictivo de asma positivo mostró una reducción impresionante de la morbilidad y los síntomas respiratorios durante las infecciones agudas de las vías respiratorias. Estos datos sugieren que los niños con un índice predictivo de asma positivo pueden beneficiarse del tratamiento intermitente ya sea con un corticoesteroide inhalado o con un antagonista de los receptores de leucotrienos durante las infecciones de las vías respiratorias.*

Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al: Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing.
J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1127-1135. ♦♦

Tratamiento escalonado del asma: dosis más altas de corticoesteroides inhalados frente a agonistas beta de acción prolongada complementarios

PARA los pacientes en los que el asma no está bien controlada con corticoesteroides inhalados (CEI), las opciones de tratamiento escalonado ascendente incluyen el aumento de la dosis de CEI o el uso complementario de agonistas β de acción prolongada (ABAP). No se sabe con certeza cuál de estas alternativas proporciona los mejores resultados en la atención clínica habitual. Se utilizó la Base de datos de atención médica general del Reino Unido *(U.K. General Practice Database)* para comparar los resultados en pacientes tratados con estas dos estrategias.

Se identificaron dos grupos de pacientes asmáticos que recibieron su primer tratamiento escalonado ascendente de monoterapia con CEI: 49.630 pacientes recibieron un aumento de la dosis de CEI y 17.418 recibieron ABAP complementarios. Se analizaron los resultados de los 12 meses subsiguientes mediante un análisis de regresión logística que tuvo en cuenta un amplio rango de diferencias en las características básicas de los grupos. Se definió el éxito del tratamiento como la ausencia de hospitalización, ausencia de tratamiento con corticoesteroides orales y uso promedio de menos de una dosis por día de un agonista β de acción prolongada (ABAP).

La tasa de éxito del tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron una dosis más alta de CEI: cociente ajustado de probabilidades (CP) de 0,75. El grupo que recibió la dosis más alta de CEI tuvieron también más probabilidades de necesitar una prescripción de ABAP de rescate (CP: 1,67). En contraste, los pacientes del grupo que recibió una dosis alta de CEI tuvo menos probabilidades de necesitar cualquier tipo de tratamiento con corticoesteroides orales (CP: 0,75). Para tres o más tandas de corticoesteroides orales el CP fue de 0,50. Las dosis más altas de CEI estuvieron también asociadas con una menor tasa de hospitalización por causas respiratorias (CP: 0,69).

Para los pacientes con asma no controlada con CEI, el tratamiento con ABAP complementario proporciona un mejor control de los síntomas y reduce la necesidad de emplear broncodilatadores de rescate. Sin embargo, las dosis más altas de CEI pueden reducir el riesgo de exacerbaciones graves y hospitalización por causas respiratorias. Mientras esperan nuevas investigaciones, los autores sugieren que aumentar los medicamentos antiinflamatorios podría ser más apropiado para los pacientes con riesgo de exacerbaciones, mientras que los ABAP complementarios podrían ser preferibles para aquéllos con necesidad permanente de broncodilatadores.

COMENTARIO: *Las pautas actuales para el tratamiento del asma recomiendan una dosis más alta de CEI o el uso de ABAP complementarios para pacientes no controlados con dosis más bajas de CEI exclusivamente. Este estudio retrospectivo de observación sugiere que una dosis adecuada de CEI es esencial para el control de la inflamación de las vías aéreas, incluso en aquellos pacientes que parecen estar bien con una combinación de ABAP y una dosis más baja de CEI.*
S.M.F.

Thomas M, von Ziegenweidt J, Lee AJ, Price D: High-dose inhaled corticosteroids (ICS) versus add-on long-acting β-agonists in asthma: an observational study. **J Allergy Clin Immunol**. 2009;123:116-121 ♦♦

Incidencia de anafilaxia en ascenso

EN ausencia de una definición estándar, las tasas de incidencia de anafilaxia publicadas varían ampliamente: de 3,2 a 20 casos por 100.000 personas-años. Además, el incremento de las tasas de alergias alimentarias y asma puede haber incidido en el aumento de la anafilaxia. Se usaron datos poblacionales para investigar los cambios en la incidencia y las causas de la anafilaxia en una comunidad de los EE.UU. a lo largo de un período de 10 años.

Los investigadores analizaron los datos del Proyecto epidemiológico de Rochester, Minesota, desde 1990 hasta 2000. Los casos de anafilaxia se confirmaron mediante la revisión de los registros médicos y se definieron sobre la base de signos y síntomas de la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos más el compromiso de los sistemas gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular.

A lo largo del período de 10 años estudiado, de produjeron 211 casos de anafilaxia. La media de edad de los pacientes fue de 29,3 años, y el 55,9% era de sexo femenino. Tras realizar ajustes por edad y sexo, la incidencia de anafilaxia fue de 49,8 por 100.000 personas-años. La incidencia alcanzó su máximo en los niños de 0 a 19 años: 70 por 100.000 personas-años.

Aproximadamente dos tercios de los casos de anafilaxia fueron causados por la ingesta de alimentos. Las picaduras de insectos fueron la segunda causa más común (18,5%), seguida por causas medicamentosas (13,7%). Un caso fue ocasionado por un agente de contraste radiológico. En los casos restantes, la causa fue desconocida u "otra", categoría que incluyó la exposición a gatos, látex, agentes de limpieza, alergenos ambientales y ejercicio. La incidencia de anafilaxia aumentó de 46,9 por 100.000 personas-años en 1990 a 58,9 por 100.000 personas-años en 2000.

Este estudio poblacional reporta una tasa de incidencia de anafilaxia mayor a la comunicada en estudios anteriores. La incidencia de anafilaxia parece haber aumentado considerablemente entre 1990 y 2000. Las alergias alimentarias y a las picaduras de insectos siguen siendo las causas más importantes.

COMENTARIO: *Este informe impactante documenta el aumento notable de la incidencia de anafilaxia, en comparación con la misma población 10 a 15 años antes. Como lo sugiere el artículo editorial que acompaña al informe (**J Allergy Clin Immunol**. 2008;122:1166-1168), este aumento no es producto de la codificación. Por el contrario, estamos frente a una verdadera epidemia de anafilaxia y enfermedades alérgicas.*
S.M.F.

Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al: The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, ➤➤

Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project.
J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1161-1165. ♦♦

Ninguna definición de control del asma es la mejor

EN los últimos años se han hecho esfuerzos para desarrollar un parámetro de valoración combinado del control del asma que pueda ser utilizado en ensayos clínicos y en el desarrollo de estrategias terapéuticas. El Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP, *National Asthma Education and Prevention Program*) proporciona guías para la categorización del control del asma, pero es flexible en términos de la medición de los componentes indicativos de pérdida del control. Se compararon tres definiciones diferentes de "control del asma" en una numerosa cohorte de pacientes.

El análisis incluyó datos de 3.061 pacientes, de 12 o más años de edad, procedentes de un estudio observacional mayor sobre asma difícil de tratar o grave. Las tres definiciones, todas ellas comunicadas por el NAEPP, incluyeron información extraída de diferentes evaluaciones, por ejemplo un cuestionario sobre calidad de vida, mediciones de autopercepción del control del asma y mediciones de la función pulmonar. Para cada definición se compararon las asociaciones con parámetros de resultados clínicos y parámetros económicos pertinentes.

El porcentaje de pacientes calificados como bien controlados en la evaluación inicial fue de 9,1% con una definición, 17,1% con otra, y 33,5% con una tercera. La última definición fue la única que no incluyó datos de la función pulmonar. El índice kappa ponderado utilizado como parámetro estadístico para comparar las tres definiciones durante el control inicial osciló de 0,36 a 0,67. En un análisis de regresión, las tres definiciones mostraron una relación significativa con el control futuro de la enfermedad y los parámetros económicos sanitarios. Sin embargo, hubo diferencias significativas entre las definiciones, tales como el porcentaje de pacientes en diferentes niveles de control de la enfermedad.

Estos resultados resaltan la dificultad para seleccionar e interpretar parámetros de valoración del control del asma. Los autores instan a profundizar las investigaciones sobre los factores utilizados en las definiciones del control del asma, a fin de desarrollar definiciones de control estandarizadas para objetivos específicos.

COMENTARIO: *La meta es controlar el asma, ¿pero qué significa "control"? Los médicos avezados podrían pensar que el control del asma es como el amor: se sabe qué es cuando se lo vive. Pero en el mundo real, la definición varía según el ojo del evaluador.*
D.K.L.
Campbell JD, Blough DK, Sullivan SD: Comparison of guideline-based control definitions and associations with outcomes in severe or difficult-to-treat asthma.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:474-481. ♦♦

El veneno dializado incrementa la exactitud de las pruebas cutáneas

EN los pacientes que se someten a pruebas cutáneas con veneno de avispas *yellow jacket* pueden producirse respuestas no específicas con concentraciones de veneno superiores a 1,0 µg/ml. Esto limita el margen diagnóstico de las pruebas cutáneas con veneno y reduce su exactitud en algunos pacientes alérgicos. Las pruebas cutáneas con veneno dan resultados negativos hasta en un tercio de los pacientes con antecedentes de reacciones a picaduras. Se evaluaron los resultados de pruebas con extractos de veneno dializados en pacientes que aparentemente tenían alergia pero cuyos resultados de pruebas cutáneas eran negativos.

El veneno de la avispa *yellow jacket* fue dializado para eliminar aminas de bajo peso molecular e irritantes, que pueden ocasionar resultados cutáneos falsos positivos a concentraciones altas. El veneno dializado y no dializado del mismo lote se diluyó a concentraciones para pruebas cutáneas de 0,1 a 10,0 µg/ml. Los dos venenos se utilizaron para pruebas cutáneas intradérmicas en 24 pacientes con antecedentes positivos pero resultados cutáneos negativos, 17 de los cuales tenían IgE específica para veneno. Se realizaron además pruebas en 20 pacientes con antecedentes positivos y resultados cutáneos positivos y en 10 controles no alérgicos.

En el 79% de los pacientes que tenían antecedentes positivos pero resultados negativos en pruebas con veneno no dializado, se obtuvieron resultados positivos al usar el veneno dializado en concentraciones de 10 µg/ml o menos. En un análisis de regresión, el veneno dializado se asoció con un desplazamiento a la izquierda de media unidad logarítmica, en comparación con el veneno no dializado. De 4 pacientes que habían tenido resultados cutáneos negativos con el veneno no dializado pero que habían presentado reacciones sistémicas a la provocación con picaduras, 3 tuvieron resultados positivos en la prueba con veneno dializado.

El uso de veneno dializado de avispa *yellow jacket* mejora la exactitud de las pruebas cutáneas intradérmicas para alergia a este insecto. Con el veneno dializado, las pruebas cutáneas son positivas en la mayoría de los pacientes que tienen historia clínica positiva pero resultados negativos con el veneno no dializado.

COMENTARIO: *La coexistencia de antecedentes claros de anafilaxia a picadura de insecto y de resultados negativos en pruebas cutáneas es un enigma clínico difícil de explicar. Una explicación interesante es la presencia de un inhibidor de reacción cutánea en el veneno mismo. Tal vez los reactivos comerciales para pruebas cutáneas deberían dializarse para aumentar la sensibilidad sin perder especificidad. Aunque es improbable que esto suceda, al menos existe una posible explicación para las pruebas cutáneas negativas en presencia de antecedentes convincentes.*
D.K.L.
Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, et al: Dialyzed venom skin tests for identifying yellow jacket-allergic patients not detected using standard venom.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:47-50. ♦♦

Beneficios del daclizumab en el asma persistente

LOS cambios inflamatorios de las vías respiratorias asociados con el asma incluyen un aumento de la cantidad de células T CD25+ activadas y de los niveles de interleucina-2 (IL-2) y sus receptores solubles (sIL-2Rs). El daclizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a la subunidad α del IL-2R de alta afinidad, mecanismo por el cual inhibe la unión y actividad biológica de la IL-2. Se reportan los datos de un ensayo sobre daclizumab en pacientes con asma persistente de moderada a grave.

El estudio multicéntrico incluyó pacientes que, pese a recibir dosis altas de corticoesteroides inhalados, tenían asma persistente de moderada a grave. Se cambió a los pacientes a un tratamiento con dosis equivalentes de triamcinolona acetónido (TA), y luego fueron asignados aleatoriamente en una relación de 3:1 a daclizumab o placebo. El daclizumab se administró inicialmente con una dosis intravenosa de ataque de 2 mg/kg y posteriormente en dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas. El daclizumab (o placebo) se añadió a las dosis estables de TA durante las primeras 12 semanas. De la semana 12 a la 20, se disminuyó progresivamente la dosificación de TA mientras los pacientes continuaban recibiendo su tratamiento asignado. Después de finalizar el tratamiento del estudio, se hizo un seguimiento de 16 semanas.

El análisis final incluyó 115 pacientes: 88 del grupo daclizumab y 27 del grupo placebo. Durante la primera fase de tratamiento, hubo mejoras de un 4,4% en el FEV_1 en el grupo que recibía daclizumab, comparado a un 1,5% en el grupo placebo. Además, el daclizumab se asoció con una disminución de los síntomas diurnos de asma y uso del agonista β_2 inhalado de acción rápida. En los pacientes del grupo daclizumab el período de tiempo hasta la aparición de exacerbación fue más largo. También presentaron tasas más altas de acontecimientos adversos graves, incluido un caso de reacción alérgica aguda.

El anticuerpo daclizumab anti-CD25 produce beneficios pequeños pero significativos en los pacientes con asma persistente de moderada a grave. Los efectos del tratamiento incluyen una mejora de la función pulmonar, mejor control de los síntomas y una disminución de los eosinófilos en sangre. Es necesario realizar más estudios para evaluar al daclizumab como tratamiento complementario para pacientes que presentan un control deficiente de la enfermedad a pesar de estar recibiendo corticoesteroides inhalados.

COMENTARIO: *El uso de anticuerpos anti-CD25 contra la cadena α de la IL-2R en pacientes con asma moderada mejoró la función pulmonar y redujo la cantidad de eosinófilos en la sangre periférica. Las opciones de tratamiento para los pacientes con este grado de discapacidad debida al asma son muy limitadas. Aunque éste es un estudio pequeño, parece prometedor. Se necesita reunir más experiencia antes de poder hacer recomendaciones sobre el papel del daclizumab en el tratamiento.*
B.E.C.

Busse WW, Israel E, Nelson HS, et al: Daclimuzab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. **Am J Respir Crit Care Med**. 2008;178:1002-1008. ♦♦

El itraconazol es beneficioso en el asma grave con sensibilización a hongos

ALGUNOS pacientes tienen un fenotipo de asma grave asociado a sensibilización a hongos. Los investigadores evaluaron la respuesta al itraconazol oral en este grupo de pacientes que padecen "asma grave con sensibilización a hongos (AGSH)".

Los autores identificaron a 58 pacientes que reunían sus criterios de AGSH en cuatro centros del Reino Unido. Todos los pacientes tenían asma grave más sensibilización a por lo menos uno de siete hongos, confirmada por una prueba de punción cutánea o por mediciones de IgE específica. También tenían un nivel sérico total de IgE inferior a 1.000 IU/ml y resultados negativos para precipitinas para *Aspergillus*. Cuarenta y un por ciento de los pacientes habían sido hospitalizados durante el último año, y en la evaluación inicial obtuvieron una puntuación promedio de 4,13 en el Cuestionario de calidad de vida relacionada con el asma.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 32 semanas de tratamiento con itraconazol oral 200 mg, dos veces al día, o con placebo. Después del tratamiento se hizo un seguimiento de 16 semanas.

Al cabo de 32 semanas, la puntuación del Cuestionario de calidad de vida relacionada con el asma había mejorado 0,85 puntos en promedio en el grupo que recibió itraconazol, en comparación con un cambio leve o nulo en el grupo que recibió placebo. También se asoció el tratamiento antimicótico con una mejoría significativa en la puntuación de la rinitis. Los pacientes que recibían itraconazol manifestaron una mejoría de 20,8 l/min en el flujo máximo matutino. Los niveles séricos de IgE total disminuyeron en 51 IU/ml en el grupo que recibió el antimicótico, comparado con un aumento de 30 IU/ml en el grupo que recibió el placebo. De 7 acontecimientos adversos que hacían necesaria la interrupción del tratamiento, 5 ocurrieron en el grupo de itraconazol. No hubo acontecimientos adversos graves.

Para los pacientes con asma grave asociada a sensibilización a hongos, el itraconazol oral proporciona beneficios clínicos. La terapia antimicótica produce mejoras significativas en la calidad de vida en aproximadamente el 60% de los pacientes que reúnen los criterios de AGSH, en comparación con el placebo. Los autores creen que la relación entre la exposición a hongos y el asma es "importante pero poco comprendida".

COMENTARIO: *Este estudio es un aporte a nuestro conocimiento sobre el tratamiento de un grupo pequeño de pacientes con asma grave refractaria. Los resultados se nutren de las observaciones de Platts-Mills sobre el tratamiento de las infecciones por hongos en las uñas (**J Allergy Clin Immunol**. 1999;104:541-546). ¿Podría asemejarse esto al mecanismo observado en la sinusitis hiperplásica crónica, en el que un fármaco antimicótico se usa por irrigación como antiinflamatorio y no* ➤➤

por su capacidad para combatir infecciones?
B.E.C.
Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, et al: Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: the Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study.
Am J Respir Crit Care Med. 2008:179:11-18. ♦♦

Los eosinófilos expresan el factor tisular en la urticaria crónica

VARIAS características de la urticaria crónica (UC) hacen sospechar una causa autoinmunitaria. Sin embargo, también se ha observado activación de la coagulación de la sangre por el factor tisular (FT), conjuntamente con la expresión del FT en muestras del área de piel afectada. Los eosinófilos son la fuente principal de FT en la sangre y también se encuentran en las lesiones de UC. Este estudio buscó determinar si los eosinófilos de pacientes con UC expresaban FT.

Se obtuvieron muestras del área de piel afectada por ronchas de 20 pacientes con UC. También se estudiaron dos grupos de muestras de comparación: piel normal perilesional de pacientes con varios tumores de piel y de pacientes con varios trastornos de la piel asociados con infiltrados no eosinofílicos, incluidos vasculitis leucocitoclástica, liquen plano y mastocitosis.

Con exámenes inmunohistoquímicos en los que se utilizó un anticuerpo anti-FT, se detectó expresión de FT en todas las muestras de los pacientes con UC, pero en ninguna de las muestras control. En experimentos de doble tinción para FT y proteína catiónica eosinofílica, las células positivas para FT fueron claramente identificadas como eosinófilos.

Estos resultados muestran que los eosinófilos son la fuente de FT en las lesiones de piel en pacientes con UC. El estudio ayuda a comprender mejor el papel fisiopatológico de los eosinófilos en la UC, y puede conducir a nuevos enfoques terapéuticos.

COMENTARIO: *A menudo se considera que la urticaria crónica es un problema autoinmunitario. Esta enfermedad se asocia con la presencia en la sangre de autoanticuerpos contra la subunidad alfa del receptor de IgE de alta afinidad o contra la IgE que inducen la liberación de histamina, y también con la activación de la coagulación sanguínea mediada por el FT. Este estudio muestra que el FT se expresa en las biopsias cutáneas de pacientes con UC, y que los eosinófilos son la fuente principal de FT en la piel con lesiones de UC. Los hallazgos destacan el papel de los eosinófilos en la fisiopatología de la UC, lo cual podría abrir un camino para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.*
M.F.
Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, et al: Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria.
Int Arch Allergy Immunol. 2009;148:170-174. ♦♦

Las mujeres con rinitis alérgica tienen niveles más altos de leptina

EXISTEN pruebas de una asociación entre la obesidad y las enfermedades alérgicas respiratorias, tales como el asma. Se ha comunicado además que la leptina tiene un papel clave en el control de la proliferación de los linfocitos T reguladores. Este estudio comparó los niveles séricos de leptina en sujetos con y sin alergias respiratorias.

El estudio incluyó 41 pacientes con rinitis alérgica persistente de moderada a grave, asociada con alergia al polen, y 34 controles sanos. Los análisis de sangre y las pruebas de alergia se realizaron fuera de la estación de polen. Los niveles séricos de leptina fueron más altos en las mujeres, pero no en los varones, con rinitis alérgica. Tanto en las mujeres alérgicas como en las no alérgicas, los niveles séricos de leptina se correlacionaron significativamente con la edad. En el grupo alérgico, los niveles de leptina se correlacionaron con el índice de masa corporal. La leptina sérica también se asoció con la gravedad de los síntomas en las mujeres y con los eosinófilos en sangre periférica en los varones. En ambos sexos, los niveles de leptina se relacionaron con la dosis umbral de alergeno en pruebas de provocación nasales.

Las mujeres con alergia al polen y rinitis alérgica pueden tener niveles elevados de leptina sérica en comparación con los controles no alérgicos. Los hallazgos podrían brindar una mejor comprensión de la asociación entre las alergias y el peso corporal.

COMENTARIO: *Varios estudios han indicado una posible relación entre un aumento en el índice de masa corporal y las enfermedades alérgicas respiratorias y han sugerido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo del asma. En este estudio, pacientes mujeres con rinitis alérgica persistente de moderada a grave debida a alergia al polen mostraron niveles de leptina sérica significativamente más altos que las mujeres normales. Esto, junto con otras asociaciones observadas, apoya la hipótesis de que la leptina ejerce efectos proinflamatorios.*
M.F.
Ciprandi G, Filaci G, Negrini S et al: Serum leptin levels in patients with pollen-induced allergic rhinitis.
Int Arch Allergy Immunol. 2009;148:211-218. ♦♦

BREVES CLÍNICOS

Las reacciones a la vacuna para el VPH son muy infrecuentes

HOY en día se recomienda la vacuna cuadrivalente para el virus del papiloma humano (VPH) en niñas y mujeres jóvenes. Dos centros de alergia pediátrica comunican su experiencia en 35 niñas y jóvenes escolares de entre 12 y 19 años con sospecha de reacciones de ➤➤

hipersensibilidad a la vacuna del VPH.

Los casos fueron derivados por escuelas australianas, donde se habían administrado más de 380,000 dosis de vacuna del VPH. La evaluación del estado alérgico de 25 pacientes determinó que el 92% reaccionó a la primera dosis. El 52% de las pacientes presentó urticaria o angioedema, con 2 casos de anafilaxia. La mediana de tiempo hasta la reacción posvacunación fue de 90 minutos.

Las pruebas de punción cutánea fueron negativas en 19 de las 19 jóvenes, mientras que 1 paciente tuvo una respuesta positiva a una prueba cutánea intradérmica. La subsiguiente provocación con vacuna fue tolerada por 17 de 18 niñas/jóvenes, mientras que la paciente restante presentó una respuesta de urticaria limitada. Se consideró que solamente 3 de las 25 niñas/jóvenes presentaron probables reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de reacciones de hipersensibilidad a la vacuna del VPH parece baja. La mayoría de las jóvenes con sospecha de reacciones pueden tolerar las dosis subsiguientes de vacuna.

COMENTARIO: *La inmunización cuadrivalente con la vacuna del VPH se recomienda universalmente para las mujeres jóvenes. Este estudio determinó que las reacciones de hipersensibilidad son muy infrecuentes (35 en 380,000 dosis). Hubo un solo caso de reacción anafiláctica y se asoció con una prueba cutánea positiva. Las jóvenes escolares que eligieron recibir las vacunas subsiguientes no tuvieron ninguna reacción significativa. La negatividad de las pruebas cutáneas debería alentar a los médicos a administrar la vacuna para el VPH.*
S.F.W.
COMENTARIO: Kang LW, Crawford N, Tang MLK, et al: Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study.
BMJ. 2008;337:a2642. ♦♦

Beneficios de largo plazo de la ITSL en el asma alérgica

UNA cantidad cada vez mayor de datos respaldan el uso de la inmunoterapia sublingual (ITSL) en pacientes con asma alérgica. Este estudio compara los resultados de 5 años de ITSL frente a budesonida inhalada en pacientes con asma persistente leve asociada con alergia al polen de hierba.

Cincuenta y un pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con budesonida inhalada (800 µg/d) administrado durante la estación polínica o a un tratamiento con ITSL con polen de hierba todo el año. Cuarenta y seis pacientes completaron el estudio de 5 años. Ambos tratamientos redujeron las puntuaciones de síntomas bronquiales y el uso de broncodilatadores, pero las mejorías fueron superiores con la ITSL. La puntuación de síntomas nasales y el uso de esteroides nasales disminuyó únicamente en el grupo de ITSL. También se observaron mejorías en los eosinófilos nasales y en la hiperreactividad bronquial únicamente en el grupo ITSL.

Estos resultados respaldan la eficacia a largo plazo de la ITSL en pacientes con asma relacionada con alergia al polen de hierba. En comparación con la budesonida inhalada, la ITSL aporta beneficios adicionales para los síntomas nasales y la hiperreactividad bronquial.

COMENTARIO: *Este grupo de autores tiene una larga experiencia con la ITSL, un tipo de tratamiento sobre el que todavía persisten numerosas dudas. Los alergenos de hierba están entre los más efectivos para la ITSL para la terapia sublingual, pero el ensayo clínico norteamericano de ITSL con polen de hierba no fue positivo. No obstante, la literatura sobre la ITSL y sus potenciales beneficios para la rinitis y el asma crece día a día. La dosis de alergeno sublingual utilizada en estos ensayos es dos a cinco veces mayor a la dosis mensual de mantenimiento de inmunoterapia subcutánea administrada tres veces por semana. Al revisar la literatura, es importante tener en cuenta esta relación dosis-efecto.*
D.K.L.
Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al: Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:69-75. ♦♦

¿Se puede cambiar a un BRA después de un angioedema causado por un IECA?

EL angioedema es una complicación bien conocida de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Se han informado episodios posteriores de angioedema en pacientes que cambiaron el tratamiento por bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA).

Se realizó una revisión y un metaanálisis para evaluar las pruebas de riesgo de angioedema relacionado con BRA en pacientes que experimentaron previamente un angioedema asociado a los IECA. Se identificaron 3 artículos con datos de 71 pacientes, y todos los estudios incluyeron por lo menos 1 mes de seguimiento después de cambiar a un BRA. La tasa de angioedema subsiguiente fue de 9,4% para casos posibles y de 3,5% para casos confirmados. Ninguno de los pacientes murió.

A partir de estos datos limitados, el riesgo de angioedema relacionado con BRA en pacientes con angioedema previo relacionado con IECA (contando los casos de posible angioedema) es del 2% al 17% (sobre la base de un intervalo de confianza del 95%). Esta información tendrá utilidad para el asesoramiento del paciente.

COMENTARIO: *Los IECA y los BRA ofrecen ventajas únicas para el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares y renovasculares. A menudo surge la duda de usar un BRA después de un angioedema con un IECA. Este artículo le permitirá citar literatura médica, aunque escasa, que* ➤➤

muestra que el riesgo no supera el 10%. Quizás estos individuos tengan un riesgo más elevado de angioedema también con otros tratamientos. Lo ideal hubiera sido contar con un grupo control, con antecedentes de angioedema por IECA, que hubieran estado recibiendo agentes antihipertensivos de otro tipo.
D.K.L.
Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al: Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:495-499. ♦♦

Nota del director: En este número presentamos un artículo editorial especial escrito por el Dr. Peter B. Boggs, del LSU School of Medicine, Shreveport, LA.

FeNO: un cambio de paradigma en evolución

COMO alguien que ha utilizado la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) como método de rutina para la evaluación de miles de pacientes asmáticos a lo largo de 7 años, es decepcionante ver que esta prueba es menospreciada por la literatura de perspectiva muy limitada y correlaciones de dudoso valor. El proceso fisiopatológico clave en el asma es la inflamación de las vías respiratorias. Se ha demostrado que el óxido nítrico exhalado es un parámetro indirecto válido de inflamación eosinofílica, el fenotipo inflamatorio más común en el asma. Las herramientas tradicionales que los médicos usan para evaluar el asma (historia clínica, examen físico, pruebas de la función pulmonar e instrumentos para la evaluación de la calidad de vida), no son parámetros válidos para inferir la inflamación de la vía aérea. No se correlacionan bien entre ellos y tampoco con las mediciones del FeNO. Esto último explica la falta de correlación del FeNO con marcadores tradicionales en los estudios recientes.

El óxido nítrico exhalado puede ayudar al médico en diversas situaciones de valor práctico en la clínica: llevar a cabo un diagnóstico y un diagnóstico diferencial del asma y la tos crónica; realizar una evaluación de la inflamación asociada con el uso de corticoesteroides inhalados (CEI), una comparación de los CEI, de sus sistemas de administración y su impacto en la inflamación de la vía aérea, de las dosis de CEI y su aumento o reducción, del cumplimiento o falta de cumplimiento del tratamiento con CEI, de una alerta de un cambio de exposición a disparadores de inflamación, de la posibilidad de que un episodio sea causado por desencadenantes inflamatorios o broncoespásticos, además de brindarle un aviso anticipado de la pérdida del control del asma. Se necesitan estudios sobre la utilidad clínica actual del FeNO.
P.B.B. ♦♦

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: *En el consultorio vemos a una gran cantidad de pacientes con dermatitis seborreica, considerada por algunos de los pacientes como eccema o alergia de contacto. En otras ocasiones es un hallazgo incidental. Esta revisión aborda el diagnóstico diferencial y el tratamiento, con especial atención en el papel de los medicamentos antimicóticos. Constituye una guía valiosa para el manejo de una afección crónica, recurrente y poco comprendida.*
R.J.M.
Naldi L, Rebora A: Seborrheic dermatitis.
N Engl J Med. 2009:360:387-396. ♦♦

COMENTARIO: *En la década de 1990, la gripe causó un promedio de 51.000 muertes por año. Las hospitalizaciones llegaron al medio millón y el costo económico anual rondó los 90 mil millones. Muchos epidemiólogos predicen el advenimiento de una pandemia que podría hacer que esas cifrar parezcan insignificantes. Las vacunas antigripales ofrecen una protección del 70% al 90% cuando hay una buena concordancia con el virus prevalente; la vacuna nasal de virus atenuados es levemente más efectiva en niños que la vacuna inyectable con virus inactivos. En los últimos tiempos, la presencia de resistencia ha complicado el tratamiento medicamentoso de la enfermedad. Si esta revisión no motiva a los médicos y al público a considerar la vacunación universal como una meta deseable, nada lo hará.*
R.J.M.
Glezen WP: Prevention and treatment of seasonal influenza.
N Engl J Med. 2008:359:2579-2585. ♦♦

COMENTARIO: *La conclusión final es que la inmunoterapia específica produce mejorías sistemáticas en los síntomas y reduce el uso de medicación en sujetos con rinitis y asma. La eficacia relativa de las vías subcutánea y sublingual continúa siendo tema de debate. Los alergólogos deberían aunar esfuerzos en pos del uso* adecuado *de la inmunoterapia.*
D.K.L.
Compalati E, Penagos M, Tarantini F, et al: Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:22-28. ♦♦

COMENTARIO: *Este artículo es un breve resumen de los datos que respaldan el papel de los leucotrienos en la modificación de la hiperplasia del músculo liso bronquial. La diversidad de factores de crecimiento y citocinas que participan en este proceso ayuda a explicar por qué hasta el día de hoy el tratamiento con un solo medicamento no ha logrado un impacto significativo en la remodelación bronquial en el asma.*
D.K.L.
Bossé Y, Stankova J, Rola-Pleszczynski M: Cysteinyl-leukotrienes in asthmatic airway smooth muscle cell hyperplasia.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:16-21. ♦♦

COMENTARIO: *Este elegante análisis compila los datos de los estudios controlados con placebo realizados hasta la fecha para la evaluación de la eficacia y seguridad de los corticoesteroides inhalados en la población infantil. Los hallazgos se analizan desde la perspectiva de las guías del Informe 3 del Panel de Expertos.*
K.R.M.
Rachelefsky G: Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. ♦♦

American College of
Allergy, Asthma & Immunology
85 West Algonquin Road, Suite 550
Arlington Heights, IL 60005-4425

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