

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

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

Volumen 11, Número 4

Julio y agosto de 2009

Inflamación de las vías respiratorias y daño epitelial en nadadores y esquiadores de alto nivel

MUCHOS atletas que realizan deportes que demandan gran resistencia presentan asma inducida por el ejercicio. Se ha comunicado una inflamación mixta neutrofílica/eosinofílica de las vías respiratorias en nadadores y esquiadores a campo traviesa, pero se desconoce si está asociada con hiperreactividad de las vías respiratorias. Este estudio evaluó los patrones de inflamación y daño epitelial asociados con el "asma del nadador" y el "asma del esquiador".

El estudio incluyó 64 nadadores de alto nivel y atletas que inhalan aire frío (esquiadores a campo traviesa, patinadores de velocidad y biatletas). Se estudió a los atletas durante un período sin entrenamiento reciente; para comparación, se estudiaron pacientes con asma leve y controles sanos. A todos los grupos se les realizaron pruebas de punción cutánea, provocación con metacolina y análisis del esputo inducido.

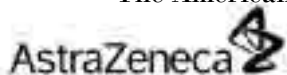
Se observó hiperreactividad de las vías respiratorias en el 69% de los nadadores y en el 28% de los atletas de deportes de invierno. En el análisis del esputo, el recuento de neutrófilos se correlacionó con las horas de entrenamiento en ambos grupos de atletas. El recuento de eosinófilos fue mayor en los nadadores comparados con los controles, pero menor en relación con los pacientes con asma leve. En el único grupo en el que hubo una correlación entre el recuento de eosinófilos y la hiperreactividad de las vías respiratorias fue en los nadadores. Los nadadores también tuvieron un recuento más alto de células epiteliales bronquiales comparados con los controles y los pacientes asmáticos, pero el daño epitelial no mostró correlación con la hiperreactividad de las vías respiratorias. El recuento de eosinófilos en el esputo no fue mayor en los atletas de deportes de invierno que en los controles sanos.

En los nadadores y atletas de deportes invernales de elite, las manifestaciones inflamatorias de las vías respiratorias se asociaron con hiperreactividad de las vías respiratorias. La mayor parte de estos atletas de alto rendimiento, especialmente los nadadores, ➤➤

TABLA DE MATERIAS

- | | |
|--|---|
| 1 Inflamación de las vías respiratorias y daño epitelial en nadadores y esquiadores de alto nivel | 8 EL CAMP muestra ausencia de beneficio duradero de los CEI tras su discontinuación |
| 2 Los atletas adolescentes no tienen tasas más elevadas de sensibilización y asma | 8 Los IBP no son beneficiosos en pacientes asmáticos sin síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico |
| 3 La combinación ABAP/CEI es beneficiosa en el asma intermitente | 9 Altas tasas de reacciones alérgicas accidentales a la leche de vaca |
| 3 Las infecciones respiratorias en la infancia afectan a la salud respiratoria en la vida adulta | 9 Los análisis de sangre predicen el asma alérgica de inicio en la edad adulta |
| 4 ¿Afecta el "pie de atleta" a la gravedad del asma bronquial? | 10 La ingesta materna de vitamina D incide sobre el riesgo de asma infantil |
| 4 Nueva información acerca del riesgo de AOS en los pacientes con asma | 10 Nuevos datos sobre los mecanismos de los efectos inmunológicos de los probióticos |
| 5 El cociente IgE específica/total predice la respuesta a la inmunoterapia | 11 Diferencias en los genotipos de citocinas asociados con inmunodeficiencia variable común |
| 5 La gravedad de la bronquiolitis afecta al riesgo y a la morbilidad del asma infantil | 11 BREVES CLÍNICOS |
| 6 La exposición materna al ambiente de granja afecta a las células T-reg de la sangre del cordón umbilical | 11 Los aceites con omega 3 y 6 no previenen las alergias clínicas |
| 6 Vinculación entre el bajo apoyo parental y la disminución de la sensibilidad al cortisol | 12 ¿Qué dosis agudas y de mantenimiento se recomiendan para la poliposis nasal? |
| 7 La anatomía patológica de la rinosinusitis crónica en los niños difiere de la de los adultos | 12 El ejercicio previene los efectos inmunitarios negativos del reposo prolongado en cama |
| 7 Aclarando las cosas (con lejía) | 13 El golimumab no tiene efectos beneficiosos en el asma persistente grave |
| | 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, M.D.
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, M.D.
East Meadow, Nueva York

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

Kathleen R. May, M.D.
Cumberland, Maryland

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

Steven F. Weinstein, M.D.
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.

evidencian descamación epitelial, lo cual no se observa en los pacientes con asma leve. Este daño epitelial bronquial, combinado con el entrenamiento en el aire frío o el agua con cloro de las piscinas, podría tener un papel en el desarrollo de los cambios estructurales de las vías respiratorias y la hiperreactividad de las vías respiratorias.

COMENTARIO: El mecanismo de los síntomas inducidos por el ejercicio es muy variable y depende del grado de inflamación subyacente de las vías respiratorias. Este estudio nos ayuda a comprender mejor el papel que tiene la inflamación de las vías respiratorias en los nadadores y atletas de deportes de invierno de elite. El papel que juega la inflamación ya ha sido señalado en estudios previos y se ha destacado en el número del JACI sobre las olimpiadas de Pekín en el verano de 2008.

B.E.C.

Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, et al: Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes.

Eur Respir J. 2009;33:740-746. ♦♦

Los atletas adolescentes no tienen tasas más elevadas de sensibilización y asma

ESTUDIOS previos han informado una mayor prevalencia de la enfermedad alérgica entre los atletas. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se han centrado en atletas de elite, y los resultados se compararon con la población general más que con controles emparejados por edad. El presente estudio comparó las tasas de sensibilización y enfermedad alérgica en jóvenes jugadores de fútbol frente a controles emparejados por edad.

El estudio incluyó 194 niños y hombres jóvenes que eran miembros de equipos italianos de fútbol. Los participantes fueron clasificados según la edad y el nivel competitivo en las siguientes categorías: principiantes, de 8 a 11 años de edad; novatos, de 12 a 16 años de edad; y sub-21, de 17 a 20 años de edad. Se utilizaron cuestionarios para evaluar la prevalencia de síntomas de enfermedades alérgicas y el uso de medicamentos para la alergia. En los participantes con antecedentes personales de enfermedad alérgica se efectuaron pruebas de punción cutánea o con parches cutáneos. Se comparó la prevalencia de la enfermedad alérgica y otros resultados de estos participantes con los del grupo de control, estudiantes emparejados por edad.

La prevalencia del 34,5% de enfermedad alérgica entre los jóvenes jugadores de fútbol del estudio no difirió significativamente de la del 31,6% de los controles emparejados por edad. Tampoco hubo diferencias en la tasa de positividad en las pruebas de sensibilización cutánea entre los sujetos sintomáticos: 14,4% en jugadores de fútbol frente a 19,2% en controles. En los participantes con dermatitis alérgica, la tasa de positividad en las pruebas con parche fue más alta, aunque no significativa, en los jugadores de fútbol: 35,7% frente a 23,0%.

En los jugadores de fútbol, la intensidad del entrenamiento no se relacionó con la prevalencia de enfermedad alérgica. Los futbolistas tuvieron una menor tasa de sensibilización a alérgenos perennes y una menor prevalencia de asma, pero no hubo diferencias en la broncoconstricción inducida por el ejercicio. No obstante, la probabilidad de usar medicación antialérgica o antiasmática fue mayor en los jugadores de fútbol. En los sujetos con enfermedad alérgica, las tasas de uso de medicamentos fueron del 75,0% en los jugadores de fútbol y del 42,3% en los controles.

Este estudio identificó una alta prevalencia de enfermedades alérgicas y de síntomas alérgicos en jóvenes jugadores de fútbol. Sin embargo, la prevalencia de alergia no es más alta que en el grupo control emparejado por edad; la prevalencia de enfermedad alérgica no se ve afectada por la intensidad del entrenamiento. A pesar de no haber diferencias en las alergias, el estudio sugiere que los atletas pueden tener más probabilidades de recibir medicamentos para la alergia y el asma.

COMENTARIO: Este estudio evaluó a niños y jóvenes jugadores de fútbol (de 8 a 20 años de edad) en Italia, comparándolos con controles emparejados por edad. La única diferencia notable entre los grupos fue que los primeros usaron el doble de medicación para la alergia y el asma. No está claro si esta diferencia refleja un uso excesivo de medicación o un signo de un mejor manejo de la enfermedad en los jugadores de fútbol.

S.A.T.

Ventura MT, Cannone A, Sinesi D, et al: Sensitization, asthma and allergic disease in young soccer players. *Allergy*. 2009;64:556-559. ♦♦

La combinación ABAP/CEI es beneficiosa en el asma intermitente

HAY permanentes interrogantes sobre el uso combinado de agonistas β_2 de acción prolongada (ABAP) y corticosteroides inhalados (CEI) en pacientes con asma intermitente. La provocación repetida con alérgenos en dosis bajas es una manera útil de simular la exposición natural a alérgenos. Se utilizó ese enfoque para evaluar los efectos del formoterol solo frente al formoterol más budesonida en pacientes con asma intermitente.

El estudio aleatorizado de diseño cruzado incluyó 15 pacientes con asma alérgica intermitente tratados en ese momento sólo con agonistas β_2 de acción corta según necesidad. Se compararon tres tratamientos diferentes con un esquema doble ciego: formoterol 4,5 μ g vía Turbuhaler, budesonida 160 μ g/formoterol 4,5 μ g vía Turbuhaler; y placebo. Todos los tratamientos se aplicaron como dos inhalaciones 30 minutos después de la provocación con alérgeno. Los parámetros de valoración incluyeron, entre otros, la respuesta de las vías respiratorias a la metacolina, la función pulmonar y los síntomas de asma.

Con el placebo, la provocación con alérgeno se asoció con un aumento significativo de la hiperreactividad de las vías respiratorias: la media geométrica de la dosis de provocación de metacolina que causó una caída del 20% en el FEV₁ fue de 397 μ g antes de la provocación, en comparación con 168 μ g después de la misma. El nivel de óxido nítrico exhalado aumentó de 46 a 73 ppb y la puntuación de los síntomas de asma de 0,39 a 0,68. Todos estos efectos fueron prevenidos durante el tratamiento con budesonida/formoterol, que también se asoció con mejoras del FEV₁. La respuesta sintomática a la provocación con alérgeno se redujo con el formoterol solo, pero este tratamiento no previno el aumento de la inflamación de las vías respiratorias.

En pacientes con asma intermitente, un tratamiento de corta duración con una combinación de ABAP/CEI previene la hiperreactividad y la inflamación de las vías respiratorias, y otras respuestas a la provocación con alérgeno. El formoterol por sí solo reduce los síntomas, pero no otros signos de deterioro del asma. Usar solamente un ABAP podría enmascarar la presencia de inflamación de las vías respiratorias, lo que podría llevar a un empeoramiento del asma.

COMENTARIO: Este estudio apoya, una vez más, el uso de la combinación ABAP/CEI para el tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias mediada por alérgenos. También respalda el uso de budesonida y formoterol según necesidad como estrategia para aliviar los síntomas asociados con la exposición intermitente a alérgenos.

B.E.C.

Dahlén B, Lantz AS, Ihre E, et al: Effect of formoterol with or without budesonide in repeated low-dose allergen challenge.

Eur Respir J. 2009;33:747-753. ♦♦

Las infecciones respiratorias en la infancia afectan a la salud respiratoria en la vida adulta

LAS infecciones respiratorias en la infancia tienen efectos conocidos en el asma y la función pulmonar en los niños. Sin embargo, pocos estudios longitudinales han evaluado los posibles efectos a largo plazo de las infecciones de la infancia sobre la salud respiratoria en la vida adulta. Se utilizaron datos de un seguimiento de nueve años para determinar si las infecciones respiratorias graves en la infancia pronostican el asma y la función pulmonar en la adultez temprana.

El análisis incluyó 9.175 participantes de la Encuesta europea de salud respiratoria (*European Respiratory Health Survey*). Entre 1992 y 1994, sujetos de entre 22 y 44 años de edad completaron unas evaluaciones iniciales de referencia que incluyeron cuestionarios y pruebas de la función pulmonar. Después de un seguimiento de 8,9 años en promedio, se realizaron evaluaciones similares. Se emplearon modelos de efectos mixtos para examinar las asociaciones entre las infecciones respiratorias de la infancia y la prevalencia, incidencia y persistencia del asma y del nivel y los cambios de la función pulmonar.

Se comunicaron infecciones respiratorias graves (IRG) antes de la edad de 5 años en el 10,9% de los participantes, mientras que el 2,8% comunicó haber sido hospitalizado por enfermedad pulmonar antes de la edad de 2 años. Los sujetos con IRG tuvieron tasas más altas de sibilancias actuales (cociente de probabilidad de 1,9) y de asma (cociente de probabilidad de 2,5). Las IRG en la infancia también se asociaron con reducciones de 89 ml en el FEV₁, de 49 ml en la capacidad vital forzada y del 1,2% en el cociente FEV₁/FVC.

Los antecedentes de IRG en la infancia también se asociaron con tasas más altas de nuevos episodios de asma y sibilancias (cociente de probabilidad de 1,5 para ambos) y con sibilancias persistentes (cociente de probabilidad de 2,2). No hubo una asociación entre las IRG y el deterioro de la función pulmonar. Se observaron asociaciones similares con las hospitalizaciones por enfermedad pulmonar y los patrones fueron coherentes entre los 29 centros de investigación. La asociación entre IRG y FEV₁ más bajo siguió siendo significativa después de excluir a los pacientes con antecedentes de asma y a aquellos con sibilancias actuales. Hubo un efecto ➤➤

interactivo entre las infecciones respiratorias infantiles y la exposición al tabaquismo materno o el consumo activo de cigarrillos.

Las infecciones respiratorias graves de la infancia se asocian con una menor función pulmonar y tasas más altas de morbilidad respiratoria en la adultez. Si bien estas asociaciones deben investigarse con mayor profundidad, los autores destacan la necesidad de la prevención mediante las vacunas infantiles y la evitación del tabaquismo, ya sea por exposición materna o consumo personal.

COMENTARIO: La lesión temprana de las vías respiratorias por infecciones virales predispone a los síntomas recurrentes, como se ha demostrado en el estudio COAST. Los nuevos resultados refuerzan esos hallazgos y también indican que sufrir una exacerbación previa es el factor predictivo más fuerte para las exacerbaciones subsiguientes.

B.E.C.

Damage SC, Eras B, Jarvis D, et al: Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity?

Eur Respir J. 2009;33:237-244.



¿Afecta el “pie de atleta” a la gravedad del asma bronquial?

SE ha vinculado la alergia al moho con un incremento de la gravedad y las exacerbaciones del asma. Estudios anteriores han sugerido que la sensibilización al dermatofito *Trichophyton* se asocia con el asma y que el tratamiento antifúngico podría mejorar los resultados clínicos de los pacientes. Se evaluó la respuesta IgE específica al *Trichophyton* en una amplia muestra de pacientes asmáticos japoneses.

Se determinaron los títulos de IgE en respuesta a *Trichophyton rubrum*, el mayor responsable de infecciones dermatofíticas en Japón, en 258 pacientes con asma de moderada a grave. Se estudiaron además 114 controles sanos y también se evaluó en ambos grupos la sensibilización a otros alérgenos comunes. Se evaluaron las posibles asociaciones entre la sensibilidad al *Trichophyton* y la gravedad del asma.

Las tasas de positividad para IgE específica anti-*Trichophyton* fueron del 32,4% en los pacientes con asma grave, del 15,8% en los pacientes con asma moderada, del 4,9% en los pacientes con asma leve y del 7,0% en los controles. Las diferencias fueron significativas en los pacientes con asma grave o moderada frente a los controles, y en los pacientes con asma leve frente a aquellos con asma moderada. Las tasas de positividad para otros alérgenos, incluidas las mezclas de moho y caspa de gato y perro, fueron mayores en los pacientes asmáticos que en los controles, aunque la diferencia no fue significativa entre los tres grupos de asmáticos de distinta gravedad.

Al excluir a 53 pacientes que también eran positivos para las mezclas de moho, emergió un patrón similar, lo que sugiere que la reactividad cruzada no influyó en los hallazgos. En un análisis multivariado, la respuesta

específica de IgE ante *Trichophyton* se asoció de manera independiente con la gravedad del asma.

En este estudio japonés, la detección positiva de IgE anti-*Trichophyton* se asoció con un incremento de la gravedad del asma. La sensibilización a *Trichophyton* podría estar asociada con el desarrollo de asma grave y debería considerarse al evaluar a los pacientes con asma refractaria.

COMENTARIO: En Venezuela, Turquía y ahora Japón se ha demostrado una asociación entre la sensibilización a *Trichophyton* y su colonización en pacientes asmáticos. Considerados en sus valores promedio, los datos demuestran claramente una correlación entre los niveles de IgE anti-*Trichophyton* y la gravedad tanto del asma moderada como grave. Es importante mencionar que estos datos promedio provienen de un subgrupo del 16% y 32% de asmáticos positivos para IgE anti-*Trichophyton*. El tratamiento antifúngico en estos pacientes, quienes también han sido afectados por la colonización, resultó beneficioso. Llegó la hora de examinar los pies de nuestros pacientes con asma grave.

S.F.W.

Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, et al: Specific IgE response to *Trichophyton* and asthma severity.

Chest. 2009;35:898-903.



Nueva información acerca del riesgo de AOS en los pacientes con asma

LOS estudios previos han comunicado tasas elevadas de síntomas de apnea obstructiva del sueño (AOS) entre los pacientes con asma. Se evaluaron los factores asociados con el ronquido y el riesgo de AOS en una población de pacientes asmáticos derivados.

El estudio incluyó 244 pacientes atendidos en consultorios para la atención del asma y las enfermedades respiratorias. Se evaluó el riesgo de AOS por medio de la escala de Apnea del Sueño del Cuestionario para trastornos del sueño. El riesgo de AOS se consideró elevado a partir de una puntuación de 36 para los hombres y de 32 para las mujeres. Las categorías de asma de acuerdo a su gravedad se establecieron usando como referencia las directrices del Programa nacional de instrucción y prevención del asma (*National Asthma Education and Prevention Program*). Los factores asociados con el ronquido cotidiano y un alto riesgo de AOS se evaluaron empleando regresión logística.

Un total de 37 por ciento de los pacientes eran roncadores cotidianos, mientras que se consideró que el 40% de ellos tenía alto riesgo de desarrollar AOS: el 28% de los hombres y el 45% de las mujeres. Los factores asociados independientemente con el ronquido cotidiano fueron la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cociente de probabilidad de 2,19) y el uso de corticosteroides inhalados (CEI) (cociente de probabilidad de 2,66). La probabilidad de tener un alto riesgo de AOS fue mayor en los pacientes con asma de mayor gravedad: cociente de probabilidad (CP) de 1,59 por cada nivel de aumento de la gravedad del asma.



Para los CEI, el CP fue de 4,05; el uso de CEI se asoció tanto con el ronquido cotidiano como con un alto riesgo de AOS de manera lineal y dosis-dependiente. Luego de controlar las covariables, el riesgo alto de desarrollar AOS fue dos veces más común entre las mujeres con asma (CP de 2,11) que entre los varones.

Entre los pacientes asmáticos, el alto riesgo de AOS se asocia con la gravedad del asma, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y el uso de CEI. En oposición a la habitual predominancia masculina, las pacientes asmáticas se encuentran dentro del grupo de mayor riesgo. Se necesita investigar más a fondo para explicar ésta y otras características propias del vínculo entre el asma bronquial y la AOS.

COMENTARIO: La apnea obstructiva del sueño es un hallazgo común, especialmente en pacientes con asma. El presente estudio, basado en el cuestionario mencionado anteriormente, halló que el 40% de los asmáticos presentaron un elevado riesgo de AOS. Hay que destacar la asociación dosis-respuesta en el caso de los CEI. Debemos ser conscientes de la comorbilidad de la AOS en nuestros pacientes asmáticos e indagar más profundamente para esclarecer el papel de los CEI en su patogénesis.

S.F.W.

Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, et al: Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma.

Chest. 2009;135:1125-1132.



El cociente IgE específica/total predice la respuesta a la inmunoterapia

ACTUALMENTE no existe una prueba capaz de predecir la respuesta clínica a la inmunoterapia específica con alérgeno (IEA). Se evaluó una amplia gama de parámetros iniciales para su posible empleo como predictores de la respuesta a la IEA.

En el estudio retrospectivo se incluyeron 279 pacientes adultos monosensibilizados tratados durante 4 años con IEA debido a rinitis alérgica, con o sin asma. La inmunoterapia se administró por vía sublingual a 203 pacientes y por vía subcutánea a 76 de ellos. Se evaluó la información de valor diagnóstico dada por los niveles de IgE total y específica, el recuento de eosinófilos en sangre y el cociente de IgE específica/total, para observar sus correlaciones con la respuesta clínica a la IEA, definida por una reducción del 30% como mínimo en la puntuación sintomática.

La tasa de respuesta clínica obtenida fue del 52,0% en total: 55,2% para la IEA subcutánea y 50,7% para la IEA sublingual. La respuesta clínica se correlacionó significativamente con el cociente sérico de IgE específica/total. La eficacia diagnóstica fue máxima cuando el cociente superó el 16,2%: la sensibilidad fue del 96,7% y la especificidad del 88,1%. El cociente de IgE específica/total fue más informativo que cualquier valor de IgE tomado separadamente.

El cociente sérico de IgE específica/total es un predictor potencialmente útil de la respuesta clínica a la

IEA. Los autores hacen notar algunas limitaciones de importancia, tales como el hecho de que el estudio incluyó sólo a los pacientes monosensibilizados a hierbas, *Parietaria judaica*, *Olea europea* o a ácaros del polvo doméstico.

COMENTARIO: Cuando los pacientes preguntan sobre la eficacia de la inmunoterapia específica, generalmente se les responde en términos de estadística y probabilidades. Estos científicos italianos informan que el cociente de IgE específica/IgE total posee una sensibilidad del 97% y una especificidad del 88% para predecir una buena respuesta clínica a la inmunoterapia en pacientes alérgicos. Las limitaciones incluyen: el tamaño pequeño de la muestra, la valoración subjetiva de la respuesta clínica y el diseño retrospectivo. Sería bueno tener una herramienta diagnóstica que prediga con precisión la respuesta a las terapias.

S.M.F.

Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, et al: Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy.

J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1103-1119.



La gravedad de la bronquiolitis afecta al riesgo y a la morbilidad del asma infantil

LA bronquiolitis durante la infancia es un factor de riesgo para el desarrollo de asma durante la niñez temprana. Sin embargo, no está claro si el riesgo y la morbilidad del asma durante la niñez temprana dependen de la gravedad de la bronquiolitis. El presente estudio buscó evidencias de una relación dependiente de la dosis entre la gravedad de la bronquiolitis y el asma en la niñez temprana.

Los investigadores analizaron datos de niños pequeños sanos nacidos a término entre los años 1995 y 2000 e inscritos en el programa estatal *TennCare Medicaid* en Tennessee, EE.UU. Se identificaron los niños pequeños con bronquiolitis y se clasificó la gravedad de la bronquiolitis de acuerdo al nivel más alto de atención médica requerida. Se evaluó la prevalencia de asma a la edad de 4 a 5,5 años empleando datos de Medicaid y registros demográficos relacionados. Se calificó la morbilidad del asma entre las edades de 4,5 y 5,5 sobre la base de la información provista por las hospitalizaciones, las visitas a los departamentos de emergencia y el uso de corticosteroides orales.

El 18% de los 90.341 niños incluidos en el estudio retrospectivo de cohorte de nacimiento habían realizado una consulta por bronquiolitis durante la infancia. Este grupo correspondió al 31% de los niños asmáticos entre los 4 y 5,5 años de edad. Cuanto más grave la bronquiolitis, mayor fue el riesgo de asma: el cociente de probabilidad ajustado fue de 1,86 para las bronquiolitis atendidas bajo la modalidad ambulatoria, de 2,41 para las bronquiolitis que condujeron a una visita al departamento de emergencia y de 2,82 en los casos de bronquiolitis que requirieron hospitalización. Hubo asociaciones más fuertes en los niños con antecedentes de asma materna. La gravedad de las bronquiolitis se vinculó también con el riesgo de morbilidad por asma.



Entre los niños pequeños con bronquiolitis, el riesgo de asma durante la infancia temprana se incrementa de acuerdo a la gravedad de la bronquiolitis. También existe una relación del tipo “dosis-respuesta” entre la gravedad de la bronquiolitis y la morbilidad específica por asma. Estos nuevos resultados sugieren que casi un tercio de los casos de asma durante la infancia temprana se dan en pacientes con antecedentes de bronquiolitis infantil.

COMENTARIO: En este estudio de niños pequeños con bronquiolitis, los niños con morbilidad de mayor gravedad tuvieron un riesgo más alto de presentar asma más grave a la edad de 4 a 5,5 años. Otro hallazgo interesante es que en el subgrupo de lactantes bronquiolíticos cuyas madres tuvieron asma, se identificó un riesgo aún mayor de desarrollar asma que presentaba un patrón similar dependiente de la gravedad. Los datos sugieren que existe una relación “dosis-respuesta” entre la gravedad de la bronquiolitis durante el primer año de vida y la gravedad del asma en la infancia.

S.M.F.

Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al: The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1055-1061. ◆◆

La exposición materna al ambiente de granja afecta a las células T-reg de la sangre del cordón umbilical

LOS hijos de madres expuestas al entorno de granja tienen menor riesgo de presentar enfermedades alérgicas. Una posible explicación es que la exposición al entorno de la granja refleja la exposición microbiana, con un fenotipo anti-Th2 menos alérgico, desarrollado a través de un mecanismo inmunitario innato. Este estudio evaluó el posible efecto de la exposición materna al ambiente de granja sobre las células T reguladoras (Treg) de la sangre del cordón umbilical.

Se evaluaron las exposiciones específicas al ambiente de granja en dos grupos de mujeres embarazadas en un área rural de Alemania: 22 mujeres de granjas y 60 mujeres que no eran de granjas. Se analizaron muestras de sangre del cordón umbilical para determinar diferencias cuantitativas y cualitativas en las células Treg entre los dos grupos de hijos. Se realizaron estimulaciones *in vitro* para determinar si las diferencias en las células Treg conducirían a cambios en las respuestas de las células efectoras Th1/Th2 y en la proliferación linfocitaria.

Tras la exposición de las madres al ambiente de la granja, los recuentos de células Treg de sangre del cordón umbilical se elevaron tanto después de la estimulación con el mitógeno PHA como cuando no hubo estimulación mitogénica. Los recuentos de células Treg se asociaron con un aumento en la expresión del represor transcripcional p3 de la familia *forkhead/winged-helix* (FOXP3), una característica esencial de las células Treg. Hubo también una tendencia al aumento de la expresión del gen 3 de activación linfocitaria (Ppg). Los niveles de la citocina interleucina-5 de células Th2 disminuyeron

concomitantemente con el descenso de la linfoproliferación y el aumento en los niveles de interleucina-6.

Una mayor exposición materna a los animales de granja y los establos tuvo efectos modestos sobre las células Treg y/o las células Th1/Th2. También hubo un aumento en la desmetilación de *FOXP3* en los hijos de madres expuestas a la leche de granja.

La exposición materna al entorno de granja durante el embarazo se asocia con un incremento en el número y la función de las células Treg presentes en el cordón umbilical. El aumento en las células Treg se asocia con reducciones en la secreción de citocinas de células Th2 y a proliferación linfocitaria. La exposición materna al entorno de granja podría ser “un modelo natural de inmunoterapia” que afecta al sistema inmunitario del niño de forma muy temprana.

COMENTARIO: En este estudio muy bien diseñado, se observó un incremento de las células Treg asociado a una reducción en las respuestas de las Th2, en la sangre del cordón umbilical de niños pequeños cuyas madres habían estado expuestas al ambiente de granja, en comparación con una cohorte de niños pequeños nacidos de madres no expuestas. Los autores conjeturan que la exposición al entorno de la granja podría reflejar un modelo natural de inmunomodulación, que altera el sistema inmunitario del niño y reduce su potencial alérgico.

S.M.F.

Schaub B, Liu J, Höppler S, et al: Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells.

J Allergy Clin Immunol. 2009;123:774-782. ◆◆

Vinculación entre el bajo apoyo parental y la disminución de la sensibilidad al cortisol

EL estrés intenso, especialmente el estrés familiar, se asocia con peores resultados clínicos en el asma. Paradójicamente, el estrés induce la secreción de cortisol, el cual suprime la inflamación y podría de ese modo reducir los síntomas del asma. El presente estudio evaluó los efectos de un tipo específico de estrés familiar en la resistencia a los glucocorticoides en niños asmáticos.

Un total de 67 niños asmáticos y 76 controles sanos, de una media de 13 años de edad, completaron un cuestionario sobre la percepción de los niveles de apoyo y comprensión por parte de sus padres. Esta variable, el apoyo parental, se comparó con mediciones *in vitro* de la resistencia de los linfocitos a los glucocorticoides así como con la movilización de eosinófilos y los parámetros de activación.

La media del nivel de apoyo parental en los pacientes asmáticos y en los controles fue la misma: 2,5 en una escala del 1 al 4. En los estudios *in vitro*, se observó un aumento de la resistencia a los efectos antiinflamatorios de la hidrocortisona sobre la interleucina-5 y el interferón-γ en los niños asmáticos que percibieron al apoyo parental como escaso. Los niveles circulantes de proteína catiónica eosinofílica fueron también más altos entre los niños asmáticos con bajo apoyo parental. Las asociaciones ➤➤

siguieron siendo significativas después de hacer ajustes para el nivel socioeconómico, la exposición al cigarrillo, la gravedad del asma y el uso de medicamentos.

La tensión en las relaciones familiares y posiblemente el estrés en general, parecen asociarse con una reducción de la sensibilidad a los glucocorticoides en niños con asma. Un apoyo parental más bajo se asocia con una menor regulación de la actividad de las citocinas por parte del cortisol, lo que podría conducir a un incremento en la inflamación de las vías respiratorias. Aunque es necesario realizar más investigación al respecto, las intervenciones dirigidas a aliviar la tensión en las relaciones familiares podrían ayudar a mejorar los resultados terapéuticos en los niños asmáticos.

COMENTARIO: Es un hecho reconocido que el estrés tiene efectos perjudiciales en los pacientes con enfermedades crónicas, como es el caso del asma. Estos investigadores canadienses comunican que el estrés en las relaciones entre padres e hijos puede afectar de forma perjudicial la capacidad del cortisol para regular a las citocinas que, a su vez, intensifican la inflamación en los asmáticos durante la niñez. ¿Podría haber habido una base inmunológica para la hospitalización a largo plazo o para la separación del niño de uno o de ambos padres que años atrás se recomendaba para el asma infantil resistente al tratamiento?

S.M.F.

Miller G, Gaudin A, Zysk E, Chen E, et al: Parental support and cytokine activity in childhood asthma: the role of glucocorticoid sensitivity.

J Allergy Clin Immunol. 2009;123:824-830. ◆◆

La anatomía patológica de la rinosinusitis crónica en los niños difiere de la de los adultos

LA rinosinusitis crónica (RSC) del adulto se caracteriza por la inflamación eosinofílica. Aunque se ha supuesto que los niños con RSC presentan un proceso similar, los estudios previos han descrito un patrón inflamatorio predominantemente linfocítico en estos casos. En este estudio se comparan los hallazgos inmunopatológicos de niños y adultos con RSC.

Se obtuvieron muestras de biopsias de la mucosa maxilar de 19 niños con RSC (mediana de edad: 3 años). Se emplearon técnicas inmunohistoquímicas para comparar las respuestas celulares inmunitarias de este grupo de niños con aquellas procedentes de una muestra de adultos con RSC.

En comparación con las muestras de los adultos, en las obtenidas en niños con RSC se observó una tinción epitelial más positiva para linfocitos T citotóxicos (CD8), neutrófilos (mieloperoxidasa) y monocitos/macrófagos (CD68). Las muestras pediátricas mostraron también una tendencia hacia una mayor tinción para linfocitos T (CD3) y linfocitos T colaboradores (CD4) en el epitelio. En la submucosa, las muestras procedentes de los niños presentaron un incremento en la tinción para linfocitos B (CD20), células plasmáticas (κ y λ), neutrófilos y monocitos/macrófagos, y una tendencia hacia una mayor tinción

para linfocitos T colaboradores. Aparte del aumento en la tinción para neutrófilos en la submucosa, los resultados fueron similares en los niños con RSC cuyos cultivos sinusales fueron positivos o negativos.

En niños pequeños con RSC, el patrón inflamatorio se caracteriza por la presencia de una mezcla de linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Las diferencias inmunopatológicas entre la RSC pediátrica y la del adulto podrían reflejar diferencias en la patogénesis o en la respuesta inflamatoria progresiva en los pacientes cuya enfermedad es de curso prolongado. Podría ser apropiado implementar diferentes enfoques terapéuticos.

COMENTARIO: En la literatura médica se describen numerosos ejemplos de cómo los niños pequeños no deben ser considerados "adultos pequeños". Aquí se presenta otro estudio más que muestra que la extrapolación de datos procedentes de adultos es engañosa; particularmente la impresión de que la RSC es una enfermedad eosinofílica. Quizás la etiología de los hallazgos inmunopatológicos celulares en niños y adultos sea completamente única para cada caso. Otra posibilidad sería que los hallazgos representen una etapa temprana en la evolución de la patología. Resulta interesante observar que estos resultados muestran una gran analogía con los hallazgos tisulares en el asma pediátrica.

K.R.M.

Coffinet J, Chan KH, Abzug MJ, et al: Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children.

Pediatrics. 2009;154:754-758. ◆◆

Aclarando las cosas (con lejía)

EN los niños con dermatitis atópica (DA), los antibióticos contra *Staphylococcus aureus* son una parte importante del tratamiento. El surgimiento de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) adquiridas en la comunidad genera nuevas preocupaciones en esta población de pacientes. El presente estudio evaluó la prevalencia de cepas de SARM adquiridas en la comunidad en niños con DA y evaluó los beneficios de dos tipos de terapia anti-estafilocócica.

El ensayo aleatorizado incluyó 31 niños, desde la lactancia hasta la adolescencia, que presentaban DA moderada a grave y evidencias clínicas de infección bacteriana secundaria. Todos los pacientes recibieron terapia antibiótica con cefalexina durante 2 semanas. Luego fueron asignados a un tratamiento que combinó ungüento intranasal con muciprocina más baños con hipoclorito de sodio (lejía), o un tratamiento que combinó un ungüento placebo más baños con agua sin agregados. Los baños con lejía se prepararon agregando media taza de lejía al 6% a una tina completamente llena de agua; ambos tratamientos continuaron durante 3 meses. Las respuestas se estimaron aplicando el Índice de puntuación de área y gravedad del eccema.

En esta muestra de niños con DA la prevalencia de SARM adquirido en la comunidad fue baja (7,4% de los cultivos cutáneos y 4% de los cultivos nasales positivos para *S. aureus*), en comparación con las tasas en una población de un hospital pediátrico (75% a 85%). ►►

Los baños con lejía combinados con la muciprocina se asociaron con reducciones significativas en la gravedad del eccema, en comparación con el grupo placebo. Tanto al mes como a los tres meses, las diferencias fueron estadísticamente significativas. Las mejorías se observaron en las áreas que fueron sumergidas durante el baño y no en la cabeza y el cuello. Los baños con lejía fueron bien tolerados.

Los niños con DA no parecen ser particularmente vulnerables a la infección o colonización por SARM adquirida en la comunidad. La combinación de los baños con lejía diluida y la muciprocina intranasal se asoció con disminuciones en la gravedad de la DA en los pacientes afectados por DA e infecciones bacterianas secundarias. Es necesario realizar más estudios para establecer la eficacia y la seguridad de los baños con lejía.

COMENTARIO: Desde hace tiempo se sabe que la colonización estafilocócica se asocia con la gravedad de la DA. Lo que se desconocía era el grado de la colonización por SARM (que es un problema en aumento en la mayoría de las comunidades) en los niños con este trastorno. Hasta aquí, expresamos y agradecemos sentirnos más tranquilos con respecto al SARM.

La mejoría clínica objetiva que se observa tras los baños con lejía, evaluada con enmascaramiento y controlada con placebo, confirma este tratamiento como parte de las herramientas que se encuentran a nuestra disposición para el control de la DA. Habría sido útil saber también si los baños con lejía reducen el número de colonias estafilocócicas, lo que no se ha investigado en esta oportunidad pero se espera sea el tema a estudiar en los próximos trabajos. Resta también convencer a los padres escépticos de que este tratamiento será beneficioso y no producirá efectos adversos significativos para sus niños.

K.R.M.

Huang JT, Abrams M, Tiougan B, et al: Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity.

Pediatrics. 2009;123:e808-e814. ◆◆

EL CAMP muestra ausencia de beneficio duradero de los CEI tras su discontinuación

EL estudio realizado por el Programa de Manejo del Asma en Niños (Childhood Asthma Management Program, CAMP) mostró mejorías en el control del asma en niños que recibieron tratamiento antiinflamatorio por inhalación. Sin embargo, persisten los interrogantes acerca de la seguridad y los beneficios a largo plazo de estos medicamentos, sobre todo de los corticoesteroides inhalados (CEI). Después del ensayo se realizó un estudio de seguimiento para evaluar el grado de control del asma y otros parámetros clínicos después de discontinuar los medicamentos antiinflamatorios.

El estudio incluyó 941 niños con asma de leve a moderada que recibieron budesonida, nedocromil o placebo dos veces al día durante 4,3 años durante el estudio CAMP. Después de la finalización del ensayo, se realizó un seguimiento de 4,8 años de los pacientes,

durante el cual recibieron atención por parte de sus médicos de cabecera. Los tres tratamientos fueron comparados en términos del control del asma y una amplia gama de otros resultados clínicos.

Luego de casi 5 años después de finalizado el estudio CAMP, las medidas de control del asma y de la función pulmonar obtenidas no indicaron diferencias entre los grupos tratados con budesonida y nedocromil frente al grupo placebo. El estado de los sujetos en el plano psicológico también fue similar. Los niños pertenecientes al grupo de budesonida presentaron una reducción significativa en la estatura media en comparación con los del grupo placebo: diferencia media de 1,1 cm al final del estudio y de 0,9 cm al terminar el seguimiento posterior al estudio. La diferencia fue más pronunciada en las niñas que en los niños: 1,7 cm frente a 0,3 cm, respectivamente. Los pacientes de los tres grupos habían recibido corticoesteroides inhalados aproximadamente durante un 30% del tiempo de seguimiento.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes jóvenes del estudio CAMP indica que los beneficios de la administración continua de corticoesteroides inhalados no se mantienen luego de la interrupción del tratamiento. Ninguna de las variantes de tratamiento antiinflamatorio posee un efecto modificador persistente de la evolución del asma. La terapia con corticoesteroides inhalados tiene un efecto pequeño, aunque significativo, en el crecimiento de los niños asmáticos.

COMENTARIO: Desde sus comienzos hace más de 15 años, el estudio prospectivo CAMP, un ensayo de importancia fundamental, ha proporcionado una enorme cantidad de datos importantes. Este último ensayo posterior al CAMP brinda información útil acerca de la evolución del asma posterior a la suspensión de los corticoesteroides inhalados. Si bien los resultados observados tras la interrupción de la medicación no sorprenden, no podemos evitar sentir una decepción colectiva respecto del impacto de nuestros tratamientos actuales sobre la progresión del asma, independientemente del tratamiento en curso. Porque, después de todo, ¿no coincidiríamos todos en sostener que el tratamiento ideal para el asma debería mejorar la evolución natural de la enfermedad, además de controlar los síntomas actuales, al menos mientras se aplica?

K.R.M.

Strunk RC, Sternberg AL, Szeffler SJ, et al: Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents.

J Pediatrics. 2009;154:682-687. ◆◆

Los IBP no son beneficiosos en pacientes asmáticos sin síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico

EN los pacientes asmáticos es común detectar enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), aunque suele ser asintomática o leve. Se desconocen los efectos del tratamiento con inhibidores de la bomba >>>

de protones (IBP) sobre los parámetros clínicos de asma en este grupo de pacientes. Se evaluaron los beneficios de la terapia con IBP en el control del asma en casos de asmáticos mal controlados y sin síntomas de ERGE.

Este estudio incluyó 412 pacientes que tenían asma mal controlada, a pesar de recibir tratamiento con corticosteroides inhalados, y síntomas mínimos de ERGE. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento de 24 semanas con esomeprazol, en dosis de 40 mg/día en dos tomas, o un placebo. El control del asma fue evaluado a través de los diarios de los pacientes y se utilizó la monitorización del pH ambulatorio para determinar la presencia o ausencia de ERGE.

La frecuencia de los episodios mal controlados de asma no difirió significativamente entre ambos grupos: 2,5 frente a 2,3 eventos por persona-año con esomeprazol frente a placebo, respectivamente. También los parámetros secundarios de valoración fueron similares, e incluyeron función pulmonar, reactividad de las vías respiratorias, control del asma y síntomas de asma, y calidad de vida. El esomeprazol no mejoró los parámetros clínicos del asma en el 40% de los pacientes que presentaron resultados positivos en la monitorización del pH esofágico. Hubo 11 acontecimientos adversos graves en el grupo del esomeprazol y 17 en el grupo placebo.

El esomeprazol no mejora los parámetros clínicos de asma en pacientes con asma mal controlada que no manifiestan síntomas de ERGE. Esto sucede incluso con los pacientes con reflujo comprobado mediante monitorización del pH esofágico. El reflujo gastroesofágico asintomático no parece ser un factor que contribuya significativamente al control inadecuado del asma.

COMENTARIO: *Se nos enseña que la sinusitis crónica, las alergias no tratadas y la ERGE son factores que contribuyen frecuentemente al cuadro de asma inestable. El reflujo ácido puede ser asintomático. En el presente estudio, se evaluaron sujetos con asma mal controlada y sin síntomas de acidez estomacal en busca de la presencia de reflujo de ácido gástrico asintomático, y se los asignó aleatoriamente a recibir altas dosis de esomeprazol o placebo. El tratamiento no mejoró el control del asma. Sin embargo, los resultados podrían haber sido distintos si los pacientes hubieran tenido reflujo sintomático. Además, el reflujo de agentes irritantes no ácidos podría requerir otras formas de tratamiento.*

R.J.M.

The American Lung Association Clinical Research Centers: Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma.

N Engl J Med. 2009;360:1487-1499. ◆◆

en la alergia al maní. Este estudio analizó la frecuencia y las características de las reacciones alérgicas accidentales en niños alérgicos a la leche de vaca.

El estudio incluyó 88 niños alérgicos a la leche de vaca (mediana de edad: 32,5 meses). Para evaluar las exposiciones accidentales durante los 12 meses precedentes, se utilizó un cuestionario estandarizado. Las reacciones se clasificaron de acuerdo a su gravedad y se midieron los títulos de anticuerpos contra la leche de vaca y de anticuerpos específicos contra la caseína.

Durante el período de 1 año del estudio, 35 niños presentaron un total de 53 reacciones alérgicas a las proteínas de la leche de vaca. El 53% de las reacciones fueron leves, el 32% fueron moderadas y el 15% graves. El 47% tuvo lugar en el hogar y el 85% en circunstancias de la vida cotidiana. El 83% de las reacciones fueron atribuibles a los alimentos e incluyeron una amplia variedad de productos alimentarios. La mediana de los niveles de IgE específica para la leche de vaca fue de 37,70 kUA/l en los niños con reacciones graves, de 7,71 kUA/l en aquellos que presentaron reacciones moderadas y de 3,37 kUA/l en los casos de reacciones leves. La probabilidad de reacciones graves fue 10 veces más alta en los niños con asma.

Los nuevos resultados sugieren que en un período de 1 año, el 40% de los niños alérgicos a la leche de vaca presentarán reacciones alérgicas accidentales. El 15% de tales reacciones es grave; las reacciones graves son más comunes en niños asmáticos y con niveles elevados de IgE específica. Se requerirá del esfuerzo coordinado de los médicos, los padres y los fabricantes de alimentos para disminuir el índice y la gravedad de las reacciones alérgicas accidentales a los productos lácteos.

COMENTARIO: *La leche de vaca es responsable de más casos de alergia alimentaria infantil que cualquier otro alimento. ¿Qué datos existen sobre las reacciones accidentales? En tan solo 1 año de estudio, el 40% de los niños presentaron reacciones; el 47% de las cuales fueron moderadas o graves. La mitad de ellas ocurrieron en el hogar. Resulta sorprendente observar algunas de las fuentes de la exposición: cosméticos, fiambres, productos de panificación y un puré de verduras comercial. Tales estudios nos permiten dar respuesta a la ansiedad de los padres brindándoles datos reales. “El conocimiento es poder”.*

R.J.M.

Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, et al: Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins.

J Allergy Clin Immunol. 2009;123:883-888. ◆◆

Los análisis de sangre predicen el asma alérgica de inicio en la edad adulta

LOS pacientes con rinitis alérgica corren riesgo de desarrollar asma. En la actualidad, la vigilancia de la actividad de la enfermedad se basa principalmente en los síntomas. Publicaciones recientes sugieren que la proteína catiónica eosinofílica (PCE) y la peroxidasa eosinofílica (PE) reflejan la actividad de la enfermedad en la



Altas tasas de reacciones alérgicas accidentales a la leche de vaca

LAS reacciones alérgicas accidentales a las proteínas de la leche de vaca son comunes en los niños alérgicos a la leche. La mayoría de los estudios previos sobre reacciones alérgicas accidentales se han enfocado

rinitis alérgica. Se evaluaron estos marcadores de actividad eosinofílica como pronosticadores del riesgo de asma en pacientes con rinitis alérgica.

El estudio incluyó 44 pacientes con rinitis alérgica estacional que habían participado en un estudio previo 6 años antes. Ese estudio incluyó mediciones de los eosinófilos sanguíneos, así como de los niveles de PCE y PE en suero y muestras de lavado nasal. El presente estudio incluyó una reevaluación de los síntomas actuales de rinitis y asma, y también pruebas de punción cutánea para aeroalergenos comunes. Los marcadores eosinofílicos fueron analizados como pronosticadores de nuevas alergias, empeoramiento de la rinitis y desarrollo de asma.

Durante el seguimiento, los síntomas de rinitis estacional se acentuaron en 4 pacientes, 10 pacientes tuvieron rinitis perenne, 14 presentaron síntomas de tipo asmático y 7 recibieron un diagnóstico de asma. Las pruebas cutáneas revelaron nuevas sensibilizaciones en 13 pacientes. Los niveles séricos de ambos marcadores eosinofílicos fueron más altos en pacientes que habían desarrollado síntomas de tipo asmático: 16,7 frente a 8,2 $\mu\text{g/l}$ para PCE, y 17,8 frente a 8,8 $\mu\text{g/l}$ para PE en suero. Los marcadores eosinofílicos en el lavado nasal no fueron pronosticadores significativos, ni tampoco lo fue el nivel de eosinófilos en sangre. Ninguno de los parámetros de eosinófilos predijo empeoramiento de la rinitis o nuevas sensibilizaciones.

En pacientes con rinitis alérgica estacional, los niveles de PCE y PE en suero podrían ser pronosticadores útiles del desarrollo ulterior de asma. La disponibilidad de estos análisis de sangre podría permitir realizar una identificación de los pacientes que necesitarán medidas preventivas, pero esto debe ser evaluado en ensayos clínicos aleatorizados.

COMENTARIO: En este estudio, los niveles séricos de PCE y PE fueron dos veces más altos en los pacientes adultos con rinitis alérgica que más tarde desarrollaron asma que en aquellos que no desarrollaron asma. Estos hallazgos podrían marcar el comienzo del fin de las predicciones basadas en conjeturas poco fundadas sobre qué pacientes con rinitis alérgica presentarán asma en el futuro.

S.A.T.

Nielsen LP, Peterson CGB, Dahl R: Serum eosinophil granule proteins predict asthma risk in allergic rhinitis. *Allergy*. 2009;64:733-737. ◆◆

La ingesta materna de vitamina D incide sobre el riesgo de asma infantil

SE ha demostrado recientemente que la vitamina D tiene varios efectos inmunológicos. Algunos estudios determinaron que una mayor ingesta de vitamina D durante la gestación se asocia con una tasa más baja de sibilancias en la infancia temprana, aunque otro estudio llegó a la conclusión opuesta. Se evaluó la relación entre la ingesta materna de vitamina D y los parámetros de enfermedad alérgica en una población de niños finlandeses.

Este estudio poblacional incluyó 1.669 niños que eran miembros de una cohorte de nacimiento finlandesa. (Los niños tenían susceptibilidad más elevada a la diabetes tipo 1 asociada con HLA-DQB1.) Se evaluó la ingesta materna de vitamina D mediante un cuestionario de evaluación de la frecuencia alimentaria. Los criterios de valoración de interés fueron las enfermedades alérgicas que se presentaron antes de los 5 años de edad, incluidas el asma, la rinitis alérgica y el eccema atópico.

La media de ingesta materna de vitamina D fue de 5,1 μg procedente de los alimentos y 1,4 μg procedente de los suplementos. Menos de un tercio de las mujeres estaban tomando suplementos de vitamina D; solamente el 15% cumplió las recomendaciones de ingesta de vitamina D de 10 $\mu\text{g/d}$. En el análisis corregido, los niños de madres con mayor ingesta de vitamina D procedente de los alimentos tuvieron un menor riesgo de asma y rinitis alérgica: cociente de probabilidad de 0,80 y 0,85, respectivamente. El consumo de suplementos de vitamina D no afectó los parámetros de enfermedad alérgica. Los efectos protectores de la mayor ingesta de vitamina D no resultaron afectados por las correcciones de otros factores dietarios.

La alta ingesta de vitamina D procedente de los alimentos se asoció con una disminución del riesgo de asma en la infancia temprana y rinitis alérgica de los hijos. Este y otros resultados subrayan la necesidad de un ensayo de intervención relativo a la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo (vigilando atentamente la potencial toxicidad de la vitamina D).

COMENTARIO: La relación entre la atopía y la ingesta materna de vitamina D durante la gestación se ha vuelto un tema candente, especialmente a causa de las conclusiones contradictorias publicadas hasta el momento. Este estudio de cohorte finlandés encontró que una ingesta materna más alta de vitamina D durante el embarazo se asocia con un menor riesgo de asma y rinitis alérgica a la edad de 5 años. Aunque todavía no hay un veredicto respecto de si se debe recomendar o no la toma de suplementos de vitamina D durante el embarazo, el presente estudio podría ser una manera "más limpia" de estudiar este fenómeno, porque Finlandia es un lugar en el que generalmente hay una baja ingesta de vitamina D, baja exposición a la luz solar y alta prevalencia de asma. S.A.T.

Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children.

Clin Exp Allergy. 2009;39:875-882. ◆◆

Nuevos datos sobre los mecanismos de los efectos inmunológicos de los probióticos

EL papel de los probióticos ha sido recientemente revisado por varios autores. Sin embargo, todavía no se comprenden los mecanismos inmunomoduladores de sus efectos antialérgicos. Se realizaron experimentos *in vivo* e *in vitro* para evaluar los efectos inmunomodulares de una preparación de probióticos combinada.



El estudio examinó las respuestas a la preparación probiótica VSL#3, una combinación altamente concentrada de ocho especies. Los experimentos *in vitro* se llevaron a cabo utilizando células dendríticas de la médula ósea (CD-MO) y células de bazo aisladas de ratones control y de animales sensibilizados a Par j 1, el alérgeno principal de *Parietaria judaica*. La maduración y la producción de citocinas por las CD-MO fue estimulada mediante VSL#3 vivo y sonificado. En las células de bazo, las preparaciones de VSL#3 modularon la producción de citocina hacia un perfil Treg/Th0, con producción más elevada de interleucina-10 e interferón- γ .

En un estudio *in vivo*, los ratones recibieron una administración intranasal de una preparación sonificada de VSL#3 y posteriormente fueron inmunizados con rPar j 1. Los animales tratados con VSL#3 tuvieron una reducción significativa de la IgG1 sérica específica. Los estudios del tejido pulmonar mostraron reducciones drásticas en la expresión de ARNm de interleucina (IL)-13 e IL-4, junto con un aumento de la expresión de IL-10.

Estos resultados experimentales sugieren que una preparación probiótica altamente concentrada puede modular los factores que participan en el desarrollo de una respuesta tipo Th2 a alérgenos inhalados. El efecto está mediado en gran medida por citocinas antiinflamatorias locales, sin regulación por incremento de las respuestas Th1. Los resultados pueden ayudar a comprender los mecanismos por los cuales los probióticos pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de la alergia tipo I.

COMENTARIO: Las bacterias probióticas, ya sea como especies bacterianas individuales o como mezclas de varias bacterias, pueden influir sobre el sistema inmunitario innato y adaptativo, y han sido estudiadas en relación con varios trastornos gastrointestinales, alérgicos e inmunitarios, tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos autores creen que, en sus experimentos en pulmón, el VSL#3 sesgó la respuesta inmunitaria hacia un perfil de tipo Treg/Th0 y modificó las características funcionales de las respuestas Th2 establecidas *in vitro*. También creen que el tratamiento profiláctico intranasal con bacterias probióticas moduló el desarrollo de las respuestas con predominancia Th2 *in vivo*.
M.F.

Mastrangeli G, Corinti S, Butroni C, et al: Effects of live and inactivated VSL#3 probiotic preparations in the modulation of in vitro and in vivo allergen-induced Th2 responses.

Int Arch Allergy Immunol. 2009;150:133-143. ◆◆

Diferencias en los genotipos de citocinas asociados con inmunodeficiencia variable común

EL concepto de inmunodeficiencia variable común (CVID, por sus siglas en inglés) se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos inmunitarios asociados con hipogammaglobulinemia y altas tasas de infecciones recurrentes, trastornos autoinmunitarios y cánceres. Los datos sobre los perfiles de citocinas en pacientes con

CVID son contradictorios. Los autores evaluaron las frecuencias genotípicas de varios genes polimórficos que codifican para citocinas en pacientes con CVID.

Este estudio iraní incluyó 30 pacientes con CVID no seleccionados y 140 controles sanos. Se analizaron los perfiles genéticos para una serie de citocinas que incluyeron interleucina (IL)-2, IL-12, interferón (IFN)- γ y factor de crecimiento transformante (TGF)- β .

El genotipo TGF- β CG en la posición +915 estaba sobrerrepresentado en los pacientes con CVID. En cambio, los genotipos TGF- β TT en +869 y GG en +915 fueron menos frecuentes en los pacientes, en comparación con los controles. Los haplotipos más frecuentes en los pacientes con CVID fueron TGF- β TC e IL-2 GT, mientras que el haplotipo TGF- β TG fue menos frecuente en los pacientes en comparación con los controles. Los dos grupos fueron similares en cuanto a las frecuencias de alelos y genotipos de IFN- γ en la posición UTR +5644 y de IL-12 en la posición -1188.

El estudio presenta nuevos datos sobre los genotipos de genes polimórficos que codifican diversas citocinas en pacientes con CVID. Estos hallazgos sugieren que en algunos pacientes con CVID podría haber una baja producción de TGF- β . Se requieren más investigaciones para demostrar asociaciones entre estos polimorfismos genéticos y las manifestaciones inmunológicas de la CVID.

COMENTARIO: La determinación del perfil de citocinas en los pacientes con CVID puede ser útil. Los resultados muestran algunas diferencias entre los genes TGF- β e IL-2 entre los pacientes con CVID, en comparación con los controles. La falta de diferencia en los polimorfismos para IFN- γ e IL-12 podría respaldar la idea de que las respuestas tipo Th1 son normales al menos en algunos pacientes con CVID. Los polimorfismos de un único nucleótido que afectan a las citocinas podrían tener un papel en la fisiopatología de la CVID.

M.F.

Rezaei N, Aghamohammadi A, ShakibaY, et al: Cytokine gene polymorphisms in common variable immunodeficiency.

Int Arch Allergy Immunol. 2009;150:1-7. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

Los aceites con omega 3 y 6 no previenen las alergias clínicas

HAY un gran interés en el uso de los ácidos grasos esenciales, especialmente de los aceites con omega 3 y omega 6, en la prevención y el tratamiento de la enfermedad alérgica. Los estudios anteriores sobre esta cuestión han arrojado resultados contradictorios.

Una revisión sistemática de la literatura identificó 10 artículos que informan sobre 6 estudios aleatorizados de diseño doble ciego relativos al papel de los aceites con omega 3 y omega 6 en la prevención primaria de la enfermedad alérgica. Ninguno de estos ácidos grasos tuvo efectos uniformes sobre el riesgo de sensibilización alérgica u otros parámetros inmunológicos. El metaanálisis no detectó ningún efecto significativo ►►

del omega 3 o del omega 6 en la prevención del asma, la rinitis alérgica, la alergia alimentaria o el eccema atópico.

Los datos provenientes de los ensayos aleatorizados no apoyan la eficacia de la suplementación con aceites con omega 3 u omega 6 en la prevención primaria de la sensibilización o la enfermedad alérgica. Estos hallazgos difieren de los resultados positivos alcanzados por investigaciones científicas básicas y epidemiológicas.

COMENTARIO: Se han realizado observaciones epidemiológicas provocativas que señalan una asociación entre la incorporación de aceites con omega 3 y omega 6 en la dieta y una menor incidencia de la enfermedad alérgica. Sin embargo, este metaanálisis encontró que la suplementación de la dieta con estos compuestos de naturaleza lipídica no parece ser una estrategia de prevención primaria eficaz.

S.A.T.

Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A: Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis.

Allergy. 2009;64:840-848.



¿Qué dosis agudas y de mantenimiento se recomiendan para la poliposis nasal?

EXISTE una larga historia de debate en torno al manejo de la poliposis nasal (PN). Se realizó un ensayo aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia del aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona (FPANS, por sus siglas en inglés) para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la PN.

Doscientos cuarenta y seis pacientes con PN fueron asignados aleatoriamente a tres grupos. El grupo 1 recibió FPANS 200 µg dos veces al día durante un período agudo de 1 mes, un período de mantenimiento de 1 mes y un período de seguimiento de 6 meses. El grupo 2 recibió FPANS 200 µg dos veces al día durante el período agudo y 200 µg una vez al día durante los períodos de mantenimiento y de seguimiento. El grupo 3 recibió placebo durante el período agudo y el de mantenimiento, y FPANS 200 µg dos veces al día durante el período de seguimiento. Los criterios de valoración incluyeron parámetros clínicos y el flujo inspiratorio nasal máximo a la noche.

La dosis de 200 µg de FPANS dos veces al día fue más eficaz que el placebo después de los períodos agudo y de mantenimiento en relación con todos los criterios de valoración. Después del período de mantenimiento, administrar 200 µg dos veces al día fue más eficaz que 200 µg una vez al día en la mayoría de los criterios de valoración. Después del período de seguimiento, todos los criterios de valoración de la eficacia fueron similares entre los grupos. No hubo acontecimientos adversos inesperados.

La administración de FPANS 200 µg dos veces al día es un tratamiento agudo eficaz en los pacientes con PN. La dosis de 200 µg una vez al día proporcionó un buen mantenimiento de la eficacia a largo plazo durante los 6 meses de seguimiento.

COMENTARIO: El uso de corticoesteroides nasales en dosis aprobadas está bien aceptado como tratamiento seguro, eficaz y, dada la disponibilidad de propionato de fluticasona genérico, económico para la rinitis alérgica. Los interrogantes respecto a si este tratamiento es eficaz para los pólipos nasales y si existe una relación dosis-respuesta en cuanto a su eficacia y efectos secundarios son más difíciles de responder. Este estudio sobre poliposis nasal demostró que la administración a largo plazo de una dosis dos veces por día es más eficaz y no aumenta la incidencia de efectos secundarios locales.

S.A.T.

Jankowski R, Klossek J-M, Attali V, et al: Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. Allergy. 2009;64:945-950.



El ejercicio previene los efectos inmunitarios negativos del reposo prolongado en cama

LOS vuelos espaciales podrían tener efectos adversos sobre la función inmunitaria humana. Los estudios previos en los que se utilizó un modelo de reposo en cama para evaluar los potenciales efectos sobre la salud del vuelo espacial se limitaron a varones. Este estudio evaluó los efectos del reposo en cama prolongado sobre las respuestas inmunitarias en mujeres.

Veinticuatro mujeres sanas fueron mantenidas en reposo en cama en posición supina con la cabeza hacia abajo (HDBR, por sus siglas en inglés) durante 60 días. Después de la inmunización con bacteriófago φX-174, las respuestas de los anticuerpos fueron más rápidas y mayores en las mujeres asignadas a HDBR más ejercicio muscular regular, en comparación con las de las mujeres asignadas sólo a HDBR o HDBR más suplementación proteica en la dieta. Los niveles del factor necrótico tumoral (TNF)-α aumentaron progresivamente en los grupos de HDBR solo y de HDBR más dieta, en comparación con la ausencia de cambios en el grupo de HDBR más ejercicio. Las mujeres asignadas a HDBR más ejercicio también experimentaron aumentos del antagonista del receptor de interleucina (IL)-1 y RANTES.

El ejercicio parece evitar los efectos adversos del reposo prolongado en cama sobre el sistema inmunitario, como modelo del vuelo espacial, en las mujeres. Además de mejores respuestas de los anticuerpos, añadir ejercicio previene el aumento de los niveles de TNF-α, posiblemente mediante la activación del antagonista antiinflamatorio de receptores de citocina IL-1 y del factor quimiotático RANTES.

COMENTARIO: Correr puede incrementar las citocinas antiinflamatorias. Se observaron respuestas inmunológicas más vigorosas en mujeres que incorporaron un programa de ejercicios durante un modelo de antigravitación simulada. Es interesante señalar que el ejercicio también ayudó a revertir los efectos negativos de la microgravedad sobre los parámetros cardiovasculares.



S.M.F.

Shearer WT, Ochs H, Lee B-N, et al: Immune responses in adult female volunteers during the bed-rest model of spaceflight: antibodies and cytokines.

J Allergy Clin Immunol. 2009;123:900-905. ♦♦

El golimumab no tiene efectos beneficiosos en el asma persistente grave

EL factor necrótico tumoral (TNF)- α podría tener utilidad como diana terapéutica en el asma. Se evaluó la seguridad y la eficacia de golimumab, un anticuerpo anti-TNF- α , para el tratamiento del asma grave persistente.

El ensayo aleatorizado incluyó 309 pacientes con asma grave persistente. Los pacientes recibieron durante 1 año inyecciones subcutáneas mensuales de 50, 100 o 200 mg de golimumab, o de placebo. No hubo diferencias significativas en el porcentaje del FEV₁ predicho entre los diferentes grupos. Al cabo de 24 semanas, la cantidad media de exacerbaciones graves fue de 0,5 entre los grupos. Cerca del 20% de los pacientes asignados a golimumab discontinuaron el tratamiento, comparado con el 3% en el grupo placebo. El estudio fue suspendido prematuramente debido a la alta tasa de infecciones y otros acontecimientos adversos graves con el golimumab. Los acontecimientos adversos incluyeron 8 neoplasias malignas y 1 muerte.

El tratamiento anti-TNF- α con golimumab no tiene un perfil de riesgo-beneficio favorable en los pacientes con asma grave persistente. No hay mejoras en la función pulmonar o las exacerbaciones, y hay una alta tasa de acontecimientos adversos graves.

COMENTARIO: Continúa la búsqueda de una estrategia de tratamiento para controlar la inflamación de las vías respiratorias en los pacientes cuya respuesta al tratamiento convencional es subóptima. Este estudio no brinda apoyo a los dos pequeños ensayos iniciales que sugerían que la terapia anti-TNF resultaba beneficiosa en pacientes con asma grave. Es improbable que esta intervención antiinflamatoria vaya a ser una opción viable para el tratamiento del asmático.

B.E.C.

Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:549-558. ♦♦

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Es normal que a todas las madres les preocupe tomar medicamentos durante el embarazo. Sin embargo, sabemos que el asma es una enfermedad grave que puede afectar adversamente tanto a la madre como al feto. Una determinación de la relación riesgo-beneficio favorece el buen control del asma siguiendo las directrices bien establecidas para el uso de los medicamentos. Esta es una reseña que puede suministrar a sus pacientes asmáticas embarazadas.

R.J.M.

Schatz M, Dombrowski MP: Asthma in pregnancy.

N Engl J Med. 2009;360:1862-1869. ♦♦

COMENTARIO: Una cuestión importante para quienes tratan el asma es la cuestionada seguridad a largo plazo de los agonistas beta de acción prolongada (ABAP). Esta revisión nos enseña los procesos que han llevado a cabo los comités de la FDA para analizar estos medicamentos. El salmeterol y el formoterol siguen siendo comercializados en combinación con los corticoesteroides inhalados, aun cuando sabemos que el riesgo de muerte es ligera, pero cuantificablemente, mayor que en pacientes que no usan ABAP. Lo que debe ponerse en consideración, sin embargo, son los beneficios en la calidad de vida y los parámetros de control distintos al riesgo de muerte. En esas áreas, los ABAP son efectivos. Varios comités discrepan en cuanto a si tales beneficios superan los riesgos. Este enfrentamiento solo se resolverá con un ensayo prospectivo de gran escala.

R.J.M.

Kramer JM: Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists--the influence of values.

N Engl J Med. 2009;360:1592-1595. ♦♦

COMENTARIO: Esta es una excelente revisión de las ideas actuales sobre la patogénesis de la urticaria crónica. Los autores reconocen que aún carecemos de pruebas del tipo causa-efecto relativas a la responsabilidad de los autoanticuerpos en la urticaria dentro del subgrupo de trastornos autoinmunitarios.

S.A.T.

Kaplan AP, Greaves M: Pathogenesis of chronic urticaria.

Clin Exp Allergy. 2009;39:777-787. ♦♦

COMENTARIO: En este estudio pequeño se resumen las características inmunológicas típicas del síndrome CHARGE, incluyendo la diferenciación fenotípica secundaria a anomalías de delección del cromosoma 22q11.2. Se hace hincapié en la importancia de la evaluación inmunológica de todos los pacientes en los que hay sospecha de un síndrome CHARGE, ya que hasta ahora el potencial de inmunodeficiencia en estos pacientes no ha sido adecuadamente reconocido.

K.R.M.

Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al: CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features.

Pediatrics. 2009;123:e871-e877. ♦♦

COMENTARIO: En vista del crecimiento constante de las opciones terapéuticas, es preciso que los médicos tengan conocimientos actualizados sobre el angioedema hereditario. Este artículo será de utilidad a tal efecto.

D.K.L.

Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, et al: When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?

Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:366-372. ♦♦

COMENTARIO: Esta es una excelente reseña de las comorbilidades del asma, e incluye una extraordinaria lista de referencias.

B.E.C.

Boulet L-P: Influence of comorbid conditions on asthma.

Eur Respir J. 2009;33:897-906. ♦♦

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