

ALLERGYWATCH®

*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 13, Número 5

Septiembre y octubre de 2011

¿Puede el tamaño de la reacción a pruebas de punción cutánea predecir las reacciones sistémicas a la inmunoterapia subcutánea?

LAS reacciones sistémicas a veces son graves y representan un riesgo potencial de la inmunoterapia subcutánea (ITSC) con alérgenos. Si bien se han identificado factores de riesgo para las reacciones graves a la ITSC en otros estudios, esto no ha llevado a una disminución de la tasa global de reacciones sistémicas. El presente estudio procuró determinar si ciertos pacientes “muy alérgicos”, identificados por sus reacciones prominentes a pruebas cutáneas, representan un grupo de alto riesgo para las reacciones sistémicas a la ITSC.

Los investigadores analizaron 16.735 inyecciones de ITSC administradas en el período 2001-2007. Se identificaron un total de 46 reacciones sistémicas en 20 pacientes: una tasa de 0,28% por visitas para inyección. El 63% de los pacientes habían tenido reacciones sistémicas previas.

Los casos de reacciones sistémicas fueron pareados por edad, sexo y momento en el que recibieron la inyección, con controles que no manifestaron reacciones. Se evaluó el patrón “muy alérgico” de respuestas cutáneas previas (específicamente reacciones 3+ a 4+ a más de un tercio de las pruebas cutáneas) como factor de riesgo para reacciones sistémicas.

Todas las reacciones graves ocurrieron dentro de los 30 minutos de la inyección de ITSC. Los pacientes con un patrón muy alérgico tenían un riesgo mucho mayor de reacciones sistémicas: cociente de probabilidad de 5,83. Por cada prueba cutánea 4+ adicional, la probabilidad de reacción sistémica aumentó un 17%.

Los pacientes con una mayor cantidad de respuestas de gran tamaño a las pruebas cutáneas constituyen un grupo con alto riesgo de reacciones sistémicas a las inyecciones de ITSC. Los pacientes con un patrón “muy alérgico” descritos en este estudio podrían beneficiarse de medidas de reducción del riesgo cuando reciben ITSC. La mayoría de las reacciones sistémicas a la ITSC ocurren en un grupo pequeño ➤➤

TABLA DE MATERIAS

- | | |
|--|---|
| 1 ¿Puede el tamaño de la reacción a pruebas de punción cutánea predecir las reacciones sistémicas a la inmunoterapia subcutánea? | 8 El uso del ácido fólico durante el embarazo y la atopía en la infancia |
| 2 Pruebas de provocación farmacológica: ¿sí o no? | 8 El gran peso de las hospitalizaciones por gripe en los niños con asma |
| 3 Control del asma: más que una ciencia, un arte | 9 Asociación entre obesidad y asma a los 3 años de edad |
| 3 Esofagitis eosinofílica pediátrica: resultados de 15 años | 9 Los cambios tempranos de los niveles de IgE predicen la respuesta de largo plazo al omalizumab |
| 4 Muffins, ¿un nuevo tratamiento para la alergia a la leche? | 10 Un programa escolar ayuda a adolescentes urbanos en el manejo de su asma |
| 4 El programa Breathmobile ayuda a mejorar el control del asma en los niños de áreas urbanas | 10 Montelukast más mometasona inhalados para el asma crónica |
| 5 Los niveles diarios de contaminantes del aire influyen sobre el óxido nítrico exhalado en niños | 11 La progresión atópica continúa en la adultez |
| 5 Omalizumab para la urticaria crónica con IgE-anti-TPO | 11 La vitamina D3 induce diferentes tipos de células Tregs en distintos tipos de células cutáneas |
| 6 Albuterol frente a placebo frente a no administrar tratamiento para el asma | 11 La mayoría de los niños con asma aguda tienen HRV del grupo C |
| 6 FOCO EN LOS BIOMARCADORES | 12 Relación de las experiencias traumáticas y del trastorno por estrés postraumático con la dificultad respiratoria |
| 6 ¿Pueden los biomarcadores de obesidad afectar a la inflamación en el asma? | 12 La tomografía computarizada dinámica muestra disfunción de las cuerdas vocales en el asma de difícil tratamiento |
| 7 ¿Un nuevo biomarcador de la gravedad y persistencia del asma en los niños? | 13 La epinefrina más la dexametasona mejoran los resultados clínicos en los niños con bronquiolitis |
| 7 ¿Pueden los polimorfismos de IL-10 predecir la predisposición al asma? | 13 Diferencias relacionadas con la edad en la presentación clínica de la anafilaxia alimentaria |
| 7 BREVES CLÍNICOS | 14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |
| 7 ¿Debe prescribirse en el departamento de emergencias epinefrina a los pacientes con angioedema? | |

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

AstraZeneca  por su subvención 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

Vivian Hernandez-Trujillo, M.D.
Miami, Florida

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

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

Christopher C. Randolph, M.D.
Waterbury, Connecticut

Steven F. Weinstein, M.D.
Huntington Beach, California

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

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

"AllergyWatch®" es una publicación oficial y una marca registrada de The American College of Allergy, Asthma & Immunology y se publica seis veces al año en un volumen. Precios de suscripción: Individual en 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 2011 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

de pacientes; todas las reacciones graves observadas en el estudio se presentaron en un lapso de 30 minutos.

COMENTARIO: El estudio analizó la frecuencia de reacciones sistémicas durante la inmunoterapia. Se investigó si los pacientes que presentaron reacciones cutáneas de mayor tamaño a las pruebas de punción cutánea tenían más probabilidades de tener reacciones sistémicas. Se consideraron pacientes "muy alérgicos" a aquellos que presentaron reacciones 3+ a 4+ a inhalantes alérgicos inyectados en más de un tercio de las pruebas cutáneas. El estudio confirma que todas las reacciones graves tuvieron lugar dentro de los 30 minutos de la inyección. Los pacientes con reacciones más grandes en las pruebas cutáneas tenían un riesgo mayor de reacciones sistémicas durante la inmunoterapia. Esto nos brinda información práctica para identificar a un subgrupo de pacientes que puede tener más probabilidad de presentar reacciones sistémicas durante el tratamiento con inmunoterapia.

V.H.T.

DaVeiga SP, Liu X, Caruso K, et al: Systemic reactions associated with subcutaneous allergen immunotherapy: timing and risk assessment.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106:533-537.



Pruebas de provocación farmacológica: ¿sí o no?

Las pruebas de provocación farmacológica representan el "patrón de oro" para el diagnóstico de las reacciones adversas medicamentosas. A pesar del alto número de pacientes derivados para evaluación de alergia a fármacos, pocos estudios han estudiado los resultados y la seguridad de las pruebas de provocación farmacológica en la práctica clínica. Los investigadores analizaron los resultados, entre ellos las reacciones sistémicas graves, en una larga serie de 500 pacientes en los que se administraron pruebas de provocación farmacológica.

El estudio retrospectivo incluyó 500 pacientes derivados para evaluación de reacciones medicamentosas adversas durante un período de 4 años. Se realizaron un total de 243 pruebas de provocación farmacológica en 198 pacientes. Los medicamentos más comúnmente evaluados fueron los anestésicos locales, seguidos por el paracetamol, la benzidamina, los inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2, los antibióticos y otros medicamentos.

Los resultados de las pruebas de provocación farmacológica fueron positivos en el 4,1% de las pruebas y dudosos en el 1,6% de los casos. Los resultados positivos incluyeron 2 de 19 pruebas en las que se usaron antibióticos. Hubo dos reacciones graves: un caso de shock anafiláctico en respuesta a la cefalexina y una reacción anafiláctica (sin shock) a la bupivacaína. Dos por ciento de los pacientes reaccionaron al placebo antes de recibir el fármaco del estudio.

Esta extensa experiencia documenta la seguridad de las pruebas de provocación farmacológica en la práctica clínica, con una tasa del 4% de resultados positivos. Las pruebas de provocación farmacológica son esenciales para confirmar la presencia de alergia a fármacos y asegurar un manejo clínico apropiado. Sin embargo, deberían realizarse con controles con placebo y bajo la supervisión de un alergólogo.

COMENTARIO: Muchos pacientes son etiquetados como "alérgicos a los medicamentos". Hay días en que me pregunto cuáles son los pacientes que verdaderamente tienen alergia a los medicamentos. Este artículo muestra que la mayoría de los pacientes con antecedentes de reacciones adversas medicamentosas toleraría una prueba de provocación farmacológica, ya que menos del 5% de todas las pruebas fueron positivas. Se observaron reacciones al placebo en una pequeña cantidad de pacientes, y los autores recomiendan realizar pruebas de provocación farmacológica controladas con placebo. Esto proporciona más datos al alergólogo de que las pruebas de provocación farmacológica son seguras y necesarias para el correcto diagnóstico de alergia medicamentosa en un paciente. Más importante aún, las pruebas de provocación farmacológica quitan la etiqueta de "alérgico a los medicamentos" en los pacientes que tolerarían el fármaco bajo sospecha.



V.H.T.

Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, et al: Outcomes and safety of drug provocation tests.

Allergy Asthma Proc. 2011; 32:301-306. ◆◆

Control del asma: más que una ciencia, un arte

OTROS estudios indican que los pacientes asmáticos adultos tienden a sobrestimar su nivel de control de la enfermedad. Es posible que los adolescentes también sobrestimen su control del asma, lo que podría explicar la alta morbilidad por asma en este grupo etario. Se evaluó la percepción del control del asma y los efectos del grado de severidad de la enfermedad en pacientes adolescentes.

El estudio incluyó 201 pacientes adolescentes con asma, de 12 a 22 años, que recibían atención primaria en una clínica urbana para adolescentes. Se les pidió que evaluaran su nivel de control del asma durante el último mes. Se comparó la percepción de control del asma de los pacientes con el grado de deterioro del control de la enfermedad, mediante autoevaluaciones del uso de medicamentos, síntomas y limitaciones en las actividades.

Frente a los parámetros de empeoramiento del asma, solo el 8% de los pacientes adolescentes con asma fueron clasificados como pacientes que controlaban bien su asma. En los demás pacientes el asma no estaba bien controlada, lo que incluyó una tasa del 46% de casos de asma muy mal controlada. Solo el 25% de los pacientes percibieron con exactitud el control del asma en relación con el deterioro de su asma, mientras que el 74% sobrestimaron su nivel de control. (El restante 1% subestimó su control del asma). La confianza del paciente mostró una relación de independencia respecto al control del asma.

Casi tres cuartos de los pacientes adolescentes con asma tenía la percepción de que llevaban un buen control de su enfermedad. Sin embargo, solo el 8% tenían verdaderamente un buen control de los síntomas, de la limitación de actividad, etc. El uso de cuestionarios detallados y estructurados podría ayudar a obtener un cuadro más completo del control del asma en los pacientes adolescentes.

COMENTARIO: Sería muy fácil atribuir los resultados a la comprensión cuestionable de la realidad que pueda tener la población adolescente. Pero, lamentablemente, estos resultados no difieren mucho de los obtenidos en adultos en estudios sobre la percepción del control del asma. Quienes sobrestiman su control del asma tal vez no se dan cuenta de lo que es verdaderamente posible: un control excelente de la enfermedad.

K.R.M.

Britto MT, Byczowski TL, Hesse EA, et al: Overestimation of impairment-related asthma control by adolescents.

J Pediatr 2011;158:1028-1030. ◆◆

Esofagitis eosinofílica pediátrica: resultados de 15 años

EL mejor reconocimiento de la enfermedad y el uso de la endoscopia ha conducido a un rápido aumento en el diagnóstico de esofagitis eosinofílica (EE). Hay muy pocos datos sobre la evolución natural de esta afección, particularmente sin tratamiento. Se informan resultados de 15 años obtenidos de un gran número de pacientes con EE pediátrica.

La revisión de 3.817 muestras de biopsias esofágicas pediátricas, desde 1982 hasta 1999, llevó al reconocimiento retrospectivo de 198 casos de EE pediátrica, y de 468 pacientes con esofagitis crónica (EC). Tras 15 años en promedio después de la endoscopia, 42 pacientes con EE y 67 con EC respondieron una serie de cuestionarios relacionados con la salud, al igual que 100 individuos control pareados por edad. Se analizaron la calidad de vida, los síntomas gastrointestinales superiores y la necesidad de tratamiento permanente.

Tanto los pacientes con EE como aquellos con EC presentaron una disminución de la calidad de vida en el seguimiento a largo plazo en comparación con los controles. El 49% de los pacientes con EE y el 37% de pacientes con EC informaron disfagia, en comparación con el 6% de los controles. Las tasas de impactación de alimentos fueron del 40%, 14% y 3% respectivamente. Los pacientes con recuentos más altos de eosinófilos en la endoscopia realizada en la infancia tenían más probabilidades de tener disfagia en el seguimiento: cociente de probabilidad (CP) de 1,6 por cada 10 eosinófilos/cga. Otros factores asociados con la disfagia fueron alergia alimentaria (CP 2,7), rinitis alérgica (CP 3,5) y asma (CP 2,1). La alergia alimentaria también se asoció con impactación de alimentos en el seguimiento: CP de 3,1.

A medida que alcanzan la edad adulta, los pacientes con diagnóstico retrospectivo de EE pediátrica sufren una disminución de la calidad de vida, disfagia persistente y otros síntomas. Los recuentos elevados de eosinófilos en el momento de la endoscopia (incluso recuentos de tan solo 5 eosinófilos/cga) se asociaron con un aumento del riesgo de disfagia en la edad adulta. Muchos pacientes con diagnóstico de esofagitis relacionada con ERGE en la infancia podrían tener una EE no reconocida.

COMENTARIO: Este estudio analiza la evolución natural de la EE pediátrica unos 15 años después de la endoscopia original. Tiene la limitación de que se basa en un cuestionario retrospectivo. Sin embargo, concluye que los síntomas de la EE a menudo persisten 15 años (en el 73% de los pacientes), que el criterio diagnóstico de 15 eosinófilos/cga debería reducirse a 5, y que la presentación de otras enfermedades atópicas (eccema, rinitis, asma y alergia alimentaria) empeora la tasa de resultados adversos a largo plazo. Es notable el hallazgo de que se diagnosticó EE solamente al 27% del grupo con eosinofilia al que se le efectuó la endoscopia original; en su mayoría fueron considerados casos de ERGE.



R.J.M.

DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, et al: Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia.

J Allergy Clin Immunol. 2011;128:132-138. ♦♦

Muffins, ¿un nuevo tratamiento para la alergia a la leche?

UN estudio reciente encontró que tres cuartos de los niños con alergia a la leche pueden tolerar los productos horneados que contienen leche, por ejemplo, los muffins o los waffles. Este estudio evalúa los efectos de la incorporación de productos horneados que contienen leche en la dieta regular de los niños con alergia a la leche de vaca.

En el estudio se realizó una prueba de provocación alimentaria con muffins en 88 niños con alergia a la leche de vaca para evaluar su capacidad para tolerar los productos horneados que contienen leche. De estos, 65 toleraron inicialmente la leche cocida. Se les indicó a estos pacientes que incorporaran en su dieta diaria productos con leche horneados. A los niños que reaccionaron a la leche cocida se les indicó que evitaran todos los productos que tenían leche.

Después de 6 meses o más, a ambos grupos se les realizaron pruebas de provocación alimentaria consecutivas, en primer lugar con un muffin, luego un alimento que incluía queso cocido (pizza), y posteriormente leche sin cocción. Los resultados se compararon con los de un grupo emparejado de niños con alergia a la leche de vaca pero que no habían recibido la prueba de provocación inicial con muffin.

De los niños con alergia a la leche de vaca que inicialmente toleraron la leche cocida, el 60% pudo tolerar la leche sin cocción durante el seguimiento. Otro 28% toleró la leche cocida y el queso cocido; el restante 12% optó por la evitación estricta de la leche. Entre los niños que reaccionaron a la prueba de provocación con leche cocida, el 9% toleró la leche sin cocción, el 13% toleró la leche o el queso cocidos, y el 78% practicó la evitación estricta.

En los niños que inicialmente toleraron la leche cocida, la probabilidad de ser capaces de tolerar la leche sin cocción fue 28 veces mayor que la de aquellos que inicialmente reaccionaron a la leche cocida. El grupo con tolerancia a la leche cocida tuvo una probabilidad 16 veces mayor de tolerar la leche sin cocción que los niños que recibieron el cuidado estándar. Los niños que toleraron la leche cocida presentaron un aumento significativo en los niveles de IgG4 específica para la caseína, pero no en el nivel de IgE específica para la leche.

La alergia a la leche de vaca tiene más probabilidades de ser un problema transitorio en los niños que pueden tolerar los productos horneados que contienen leche. En este grupo, el agregado de leche cocida a la dieta parece activar la capacidad para tolerar la leche sin cocción. En contraste, los niños que no pueden tolerar la leche cocida tienen más probabilidades de tener alergia persistente a la leche de vaca.

COMENTARIO: Parece haber un cambio de

paradigma en el manejo de los niños con alergias alimentarias. Del 74% de los niños con alergia a la leche de vaca que inicialmente toleraron una prueba de provocación con leche cocida (un muffin), el 60% pudo pasar una prueba de provocación con leche sin cocción tras la ingesta frecuente de leche cocida a lo largo de un período de aproximadamente 3 años. Resulta interesante observar que solo el 9% de los niños que no toleraron inicialmente la prueba de provocación con el muffin pudieron tolerar una prueba de provocación con leche al final del estudio. Pareciera que la mayoría de los niños con alergia a la leche de vaca se beneficiarían con la ingesta más frecuente de leche cocida. Lamentablemente el estudio no sugiere cómo predecir cuáles niños son los que tienen más probabilidades de tolerar la prueba de provocación con muffin. Sin embargo, los investigadores recomiendan que se considere realizar una prueba de provocación con un muffin a todos los niños con alergia a la leche.

S.M.F.

Kim JS, Nowak-Węgrzym A, Sicherer SH, et al: Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy (CMA) in children.

J Allergy Clin Immunol. 2011;128:125-131. ♦♦

El programa Breathmobile ayuda a mejorar el control del asma en los niños de áreas urbanas

EL asma mal controlada es un problema particular para los niños de bajo nivel socioeconómico que habitan vecindarios urbanos. El Breathmobile es un programa de manejo del asma en un entorno escolar que utiliza clínicas móviles atendidas por especialistas. Se analizó una experiencia de 10 años para evaluar los efectos de las clínicas móviles de asma en el control del asma de los niños de áreas urbanas.

Los investigadores analizaron los datos de 7.822 pacientes pediátricos asmáticos que realizaron un total de 34.339 visitas a programas móviles de asma en EE.UU. de 1998 a 2008. Se analizaron datos iniciales y de seguimiento para evaluar las medidas del control de la enfermedad. Todos los pacientes participaron en el programa durante por lo menos 1 año.

La atención en la clínica móvil del asma se asoció con una reducción media del 66% en las visitas al departamento de emergencia (DE) y una reducción del 84% de las hospitalizaciones. El porcentaje de niños con 5 o más días de inasistencia escolar por año disminuyó en un 78%. Al cabo de la tercera visita, se consideró que el 80% de los pacientes tenían un asma bien controlada. Los niños que no eran afroamericanos, aquellos con menos de 90 días entre visitas y los que siguieron los tratamientos indicados tuvieron más probabilidades de lograr un buen control de la enfermedad.

El Breathmobile y otros programas móviles de atención del asma de este tipo pueden lograr y mantener un buen control del asma en los niños de áreas urbanas. La experiencia destaca la importancia del cuidado preventivo, programado regularmente, a cargo de personal especializado, para este grupo de pacientes pediátricos asmáticos de alto riesgo. ➤➤

COMENTARIO: Lamentablemente, los niños afroamericanos e hispanos con asma que residen en áreas centrouurbanas han tenido la más alta mortalidad y morbilidad relacionada con el asma. Estos niños presentan un desafío particular en términos de acceso y disponibilidad de los servicios de atención adecuados. Este estudio informa sobre el sorprendente resultado del programa de intervención Breathmobile en 4 ciudades importantes a lo largo de un período de 5 años. No solo disminuyó el porcentaje de hospitalizaciones en un 84%, sino que las visitas al DE disminuyeron en un 66% y los días de inasistencia escolar disminuyeron en un 78%. Esto confirma que el cuidado programado regularmente y a cargo de personal especializado, para estos pacientes difíciles de tratar, puede ser útil, especialmente usando las intervenciones de servicio de asistencia a la comunidad. S.M.F.

Scott L, Morphew T, Bollinger ME, et al: Achieving and maintaining asthma control in inner-city children.

J Allergy Clin Immunol. 2011;128:56-63. ♦♦

Los niveles diarios de contaminantes del aire influyen sobre el óxido nítrico exhalado en niños

LA exposición a contaminantes del aire, incluso en niveles inferiores a los estándares de las directivas actuales, tiene efectos adversos comprobados sobre la salud respiratoria en los niños. En la fisiopatología de estos efectos nocivos podría participar la inflamación de la vía respiratoria. Se evaluó la relación entre los niveles diarios de contaminación ambiental y el óxido nítrico exhalado (eNO) en una muestra numerosa de niños.

El análisis incluyó datos de 2.240 niños del sur de California inscritos en el Estudio de salud infantil (*Children's Health Study*). Se analizaron las asociaciones entre los niveles diarios de contaminantes del aire y el eNO, con retardos (*lag times*) de hasta 30 días.

Se observaron asociaciones significativas para los promedios diarios de 24 horas con retardo acumulativos de partículas de diámetro aerodinámico de 2,5 µm (PM_{2,5} en 1 a 8 días) con punto de corte del 50%; partículas de diámetro de 10 µm (PM₁₀ en 1 a 7 días) con punto de corte del 50%; y los promedios con retardo acumulativos de 10:00- a 18:00-horas de O₃ a lo largo de 1 a 23 días. Estos niveles de contaminantes se asociaron con aumentos del eNO del 17,42%, 9,25% y 14,25%, respectivamente. El efecto de los tres factores sobre el eNO fue mayor durante las temperaturas cálidas. Los efectos adversos de las partículas del aire no cambiaron tras efectuar ajustes para O₃ y temperatura, ni fueron afectados por la presencia de asma o alergia.

Las variaciones diarias en contaminantes particulados del aire y del ozono se asociaron con inflamación de la vía respiratoria en los niños. Las asociaciones son significativas para niños con o sin alergia o asma.

COMENTARIO: Este artículo presenta observaciones importantes de una cohorte de niños que hacen un gran aporte a nuestro conocimiento de la asociación entre la

inflamación de las vías respiratorias y la exposición a contaminantes del aire. Los resultados extienden nuestras observaciones, y permiten una mejor comprensión del mecanismo de lesión de la vía respiratoria, al tiempo que proporcionan una guía para el diseño de estudios clínicos.

B.E.C.

Berhane K, Zhang Y, Linn WS, et al: The effect of ambient air pollution on exhaled nitric oxide in the Children's Health Study.

Eur Respir J. 2011;37:1029-1036. ♦♦

Omalizumab para la urticaria crónica con IgE-anti-TPO

ALGUNOS pacientes con urticaria crónica (UC) tienen autoanticuerpos IgE contra la tiroperoxidasa (TPO). Estudios previos han sugerido que este grupo de pacientes podría beneficiarse de un tratamiento anti-IgE con omalizumab.

Un estudio multicéntrico aleatorizado abordó esta cuestión. El estudio incluyó 49 pacientes que tenían UC y anticuerpos anti-TPO: 38 mujeres y 11 varones, de media de edad de 39 a 42 años. Todos los pacientes presentaban en forma persistente ronchas, prurito y otros síntomas mientras estaban recibiendo el tratamiento antihistamínico estándar.

Un grupo recibió omalizumab por vía subcutánea, 75 a 375 mg cada 2 o 4 semanas, sobre la base de tablas de administración para el asma aprobadas. Los controles recibieron placebo. Ambos tratamientos duraron 24 semanas. Se utilizaron los diarios de los pacientes para evaluar el cambio con respecto a la situación inicial y determinar una puntuación media semanal de la actividad de la urticaria.

Cuarenta y dos pacientes completaron el estudio. La reducción promedio de la puntuación semanal de la actividad de la urticaria fue de 17,8 con omalizumab frente a 7,9 con el placebo. Las ronchas fueron completamente eliminadas en el 70% de los pacientes que recibieron omalizumab, en comparación con el 4,5% del grupo placebo. Los índices de ausencia de síntomas al final del tratamiento fueron de 59% y 14%, respectivamente. El omalizumab también se asoció con una reducción importante de la necesidad de otros medicamentos. Los acontecimientos adversos presuntamente relacionados con la medicación fueron similares en los dos grupos.

El omalizumab es un tratamiento eficaz para los pacientes con urticaria crónica asociada con autoanticuerpos contra la TPO y refractaria al tratamiento. En comparación con el placebo, 24 semanas de omalizumab producen una reducción significativa de la actividad de la enfermedad, con resolución completa de los síntomas en muchos pacientes. El tratamiento es seguro y bien tolerado.

COMENTARIO: Este estudio alemán aporta al creciente corpus de datos que demuestran que el omalizumab puede utilizarse para el tratamiento de la urticaria crónica. La mayor parte de los estudios previos no fueron ni aleatorizados ni controlados. ►►

Este estudio incluyó específicamente 49 pacientes con niveles elevados de anticuerpos IgE anti-TPO, cuya significancia no está clara. Los pacientes eran refractarios a las dosis convencionales de antihistamínicos. Las mejoras en las puntuaciones de síntomas y en las mediciones de la calidad de vida con el omalizumab fueron muy significativas.

R.J.M.

Maurer M, Altricher S, Bieber T, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase.

J Allergy Clin Immunol. 2011;128:202-209. ♦♦

Albuterol frente a placebo frente a no administrar tratamiento para el asma

EN estudios anteriores sobre tratamientos para el asma se informaron importantes efectos placebo, incluidos aumentos medibles en el flujo espiratorio. Sin embargo, es difícil separar estas respuestas de tipo placebo de los cambios fisiológicos naturales que tienen lugar sin tratamiento. Este estudio aleatorizado y de diseño cruzado comparó las respuestas obtenidas con el medicamento activo albuterol, un placebo, un tratamiento de acupuntura simulado, y la ausencia de tratamiento en pacientes asmáticos.

Cuarenta y seis pacientes con asma de leve a moderada recibieron los cuatro tratamientos en visitas secuenciales realizadas en intervalos de 3 a 7 días. De este total, 39 pacientes completaron tres bloques de visitas, para totalizar doce visitas. Se midió la respuesta de FEV₁ a cada tratamiento mediante espirometría; estas mediciones objetivas se compararon con evaluaciones subjetivas de la mejoría de síntomas.

El albuterol activo se asoció con un incremento del 20% en el FEV₁. Para los otros tres tratamientos, que comprendían las intervenciones inactivas y la ausencia de tratamiento, el cambio en el FEV₁ fue de aproximadamente 7%. En cambio, los tres tratamientos inactivos se asociaron con un grado mayor de mejoría subjetiva, en comparación con la ausencia de tratamiento. La mejoría reportada por los pacientes fue del 50% con albuterol, del 45% con el inhalador con placebo, y del 46% con la acupuntura simulada, en comparación con el 21% con la ausencia de tratamiento.

El albuterol y el placebo o la acupuntura simulada produjeron mejorías subjetivas similares en los pacientes con asma, en comparación con la ausencia de tratamiento. En contraste, solamente el albuterol llevó a una reducción significativa del FEV₁ objetivo. Los autores sugieren que los estudios que evalúan los resultados reportados por los pacientes deberían incluir una evaluación de las respuestas sin tratamiento.

COMENTARIO: No es novedad que los placebos tienen un efecto muy positivo en los reportes de los pacientes sobre los resultados terapéuticos. Pero este estudio de pacientes asmáticos va más allá: muestra que los reportes subjetivos de mejoría con placebo (se utilizaron dos tipos) no reflejan las mediciones objetivas (respuesta de FEV₁). La nota distintiva de

este estudio es que los "tratamientos" con placebo en sí mismos se compararon con un grupo control sin intervención. Estos resultados tienen una importante implicación para las evaluaciones clínicas y de investigación de los tratamientos del asma: se deben realizar mediciones objetivas.

R.J.M.

Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IOE, et al: Active albuterol or placebo, sham acupuncture or no intervention in asthma.

N Engl J Med. 2011;365:119-126. ♦♦

FOCO EN LOS BIOMARCADORES

¿Pueden los biomarcadores de obesidad afectar a la inflamación en el asma?

LA broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) es común tanto en los niños obesos como en los niños asmáticos. Mientras la obesidad y el asma en la infancia están aumentando, las asociaciones entre la obesidad y la adipocina con la inflamación de las vías respiratorias siguen sin ser bien comprendidas.

Los investigadores midieron las hormonas leptina y adiponectina, derivadas de los adipositos, y evaluaron la BIE en un grupo de 85 niños prepúberes. El estudio incluyó dos grupos de niños asmáticos, 19 obesos y 23 con peso normal; y dos grupos de niños no asmáticos, 23 obesos y 20 con peso normal.

Los niveles de leptina y de adiponectina eran significativamente mayores en los niños obesos. En los niños asmáticos, la máxima disminución del FEV₁ y la intensidad de la BIE durante un período de 20 minutos después del ejercicio mostraron una asociación positiva con los niveles de leptina y una asociación negativa con los niveles de adiponectina. A medida que los niveles de leptina sérica eran mayores, aumentó la probabilidad de sufrir BIE.

Las adipocinas leptina y la adiponectina se asocian de manera significativa con la BIE en los niños asmáticos. Se requieren más investigaciones para determinar si el aumento de la leptina y de la adiponectina relacionados con la obesidad muestra alguna relación causal con la BIE en los niños.

COMENTARIO: Este estudio examinó los niveles séricos de leptina y adiponectina en niños con antecedentes de asma. Los niños obesos presentaron un aumento de la leptina y una disminución de la adiponectina. Estos niveles se correlacionaron con una disminución de la función pulmonar tras el ejercicio. El estudio hace un aporte interesante sobre la posibilidad de utilizar los niveles de hormonas para predecir la hiperreactividad bronquial en pacientes obesos con asma. Esto puede ser una razón más para estimular a nuestros pacientes asmáticos obesos a bajar de peso.

V.H.T.

Baek, HS, Kim, YD, Shin JH, et al: Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107:14-21. ♦♦

¿Un nuevo biomarcador de la gravedad y persistencia del asma en los niños?

EN modelos animales, la molécula coestimuladora de la eosinofilia y su ligando, OX40L, parecen ser mediadores de la inflamación de las vías respiratorias. Todavía no se comprende bien si OX40 y OX40L desempeñan un papel importante en el asma alérgica infantil con predominancia de Th2. Se midió la expresión de OX40L en el asma infantil en un amplio rango de actividad de la enfermedad y gravedad de los ataques.

Se utilizó un análisis inmunosorbente ligado a enzima para medir los niveles séricos de OX40L en 50 niños con asma atópica y en 40 controles sanos. En el grupo de asma, se midió el OX40L entre los ataques y durante los mismos. La mediana de los niveles de OX40L en niños asmáticos fue de 731 pg/ml entre ataques y de 1.487 pg/ml durante los ataques, en comparación con 193 pg/ml en los controles.

Los niños asmáticos con exacerbaciones agudas graves tuvieron niveles de OX40L más altos que aquellos con exacerbaciones de leves a moderadas. Los niños con exacerbaciones agudas graves tenían también niveles más altos de OX40L entre los ataques. Los niveles de OX40L durante las exacerbaciones se correlacionaron positivamente con los niveles durante la remisión. Los niveles más altos de OX40L se asociaron con las tasas más bajas de flujo espiratorio máximo y recuento absoluto más alto de eosinófilos.

El estudio proporciona pruebas de que OX40L está incrementado en los niños con asma atópica, y aumenta con la gravedad del asma. Los resultados sugieren que OX40L puede ser un biomarcador útil para la inflamación alérgica así como una posible diana para la intervención inmunitaria.

COMENTARIO: Los padres preguntan frecuentemente al alergólogo si el asma de sus hijos va a desaparecer con la edad. Este estudio descubrió que los pacientes con exacerbaciones agudas graves del asma tenían más probabilidades de tener niveles altos de OX40L, en comparación con los pacientes con asma leve o moderada, y con los controles sanos. Los pacientes con exacerbaciones graves también presentaban niveles más altos luego de resolverse las exacerbaciones. Este biomarcador podría guiar nuestro tratamiento de niños con asma y permitirnos verdaderamente predecir qué casos son los más graves. V.H.T.

Ezzat MHM, Imam SS, Shaheen KYA, Elbrhami EM: Serum OX40 ligand levels in asthmatic children: a potential biomarker of severity and persistence.

Allergy Asthma Proc. 2011;32:313-318. ◆◆

¿Pueden los polimorfismos de IL-10 predecir la predisposición al asma?

SE ha demostrado que muchas citocinas que afectan los procesos inflamatorios están asociadas con el asma,

incluyendo los efectos pleiotrópicos de la interleucina-10 (IL-10). Se examinaron los polimorfismos de la vía IL-10/IL-10R que influyen sobre la predisposición al asma en niños egipcios con y sin asma.

Se realizaron estudios de genotipado de los polimorfismos rs2293452 de IL-10 (-1082G/A), IL-10R1 (G330R) y transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3) en 110 niños con asma atópica, 110 niños asmáticos no atópicos y 110 niños sanos. Hubo una asociación significativa del polimorfismo de IL-10 con el asma tanto en el grupo atópico como en el no atópico. También hubo una asociación significativa del asma atópica con el polimorfismo de STAT3. No hubo evidencias de interacciones entre genes.

Los polimorfismos de un único nucleótido de la vía de la IL-10/IL-10R pueden estar asociados con el asma infantil. Los polimorfismos de IL-10 y STAT3 podrían ser útiles en las pruebas de biomarcadores basadas en el ADN para identificar niños de alto riesgo con predisposición al asma

COMENTARIO: Este estudio examinó los polimorfismos genéticos en niños asmáticos. Los pacientes con tipos atópico y no atópico de asma tenían polimorfismos de IL-10. En pacientes con asma atópica, se observó presencia de polimorfismo de STAT3 y predisposición al asma. Esto nos recuerda la importancia que los biomarcadores tendrán en el futuro para identificar pacientes con riesgo de desarrollar asma. V.H.T.

Hussein YM, Shalaby SM, Mohamed RH, Hassan TH: Association between genes encoding components of the IL-10/IL-10 receptor pathway and asthma in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106:474-480. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

¿Debe prescribirse en el departamento de emergencias epinefrina a los pacientes con angioedema?

MUCHOS pacientes con angioedema reciben tratamiento en el departamento de emergencias (DE). Aunque en estudios previos se ha examinado el uso de epinefrina autoinyectable en casos de anafilaxia, poco se conoce sobre su prescripción para pacientes con angioedema.

Los investigadores examinaron 63 casos de pacientes con angioedema atendidos en su DE durante un período de 2 años. Se analizaron la presentación del paciente y su manejo. El objetivo del análisis fue identificar los factores asociados con la administración de epinefrina, la hospitalización y la prescripción de epinefrina autoinyectable.

El 62% de los pacientes eran mujeres; la mediana de edad era de 49 años. La mayoría de los pacientes tenía un factor desencadenante conocido y antecedentes de otras afecciones alérgicas. El tratamiento incluyó antihistamínicos en el 87% de los pacientes, esteroides en el 81% y epinefrina en el 27%. Los factores asociados con el uso de epinefrina incluyeron edema de la



lengua, cociente de riesgo (CR) de 5,28; sensación de opresión o hinchazón en la garganta, CR de 3,31; y disnea o sibilancia, CR de 3,04. La disnea/sibilancia también estuvo asociada a un aumento del riesgo de hospitalización, así como los antecedentes de alergia.

Se prescribió epinefrina autoinyectable al 22% de los pacientes. Los factores asociados fueron menor edad, mediana de 26 frente a 57,5 años; y opresión/hinchazón de la garganta, CR de 4,2.

El estudio permite comprender mejor el manejo de los pacientes con angioedema en el DE. Se necesitan más investigaciones para identificar a los pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse con un tratamiento con epinefrina y la prescripción de epinefrina autoinyectable.

COMENTARIO: *El estudio examinó el tratamiento del angioedema en el entorno del DE. Se prescribió epinefrina más frecuentemente en los casos en que había síntomas que afectaban la garganta. En presencia de sibilancia o edema de lengua, la epinefrina fue administrada en el departamento de emergencia. Este estudio nos recuerda que solo una minoría de pacientes son dados de alta con una prescripción de epinefrina autoinyectable o derivados a un alergólogo. Sigue vigente la oportunidad de colaborar con nuestros colegas de medicina de urgencias en la investigación de pacientes que se beneficiarían con el uso de epinefrina para tratar el angioedema agudo.*

V.H.T.

Manivannan V, Decker WW, Bellolio MF, et al: Prescriptions for self-injectable epinephrine in emergency department angioedema management.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106:489-493. ♦♦

El uso del ácido fólico durante el embarazo y la atopía en la infancia

La ingesta de suplementos de ácido fólico durante el embarazo reduce el riesgo de defectos del tubo neural. Dos estudios recientes sugirieron una posible asociación entre el aumento de la enfermedad de las vías respiratorias en la infancia y el uso de suplementos de ácido fólico. Se usaron datos de un gran estudio de cohorte de nacimiento para examinar la asociación entre el uso del ácido fólico durante el embarazo y el riesgo de enfermedades atópicas en la infancia.

El análisis incluyó datos sobre eccema y sibilancias desde la lactancia hasta los 7 años en 2.384 niños de una cohorte de nacimiento holandesa. Además del uso reportado de ácido fólico y/o de suplementos multivitamínicos, el estudio incluyó la medición de niveles de ácido fólico intracelular en la etapa final del embarazo.

Los modelos multivariados mostraron que no hay asociación entre el uso materno del ácido fólico y el riesgo de sibilancias, el deterioro de la función pulmonar, el asma u otros parámetros de atopía en los niños. Los niveles más altos de ácido fólico intracelular en la etapa final del embarazo se relacionaron con la reducción del riesgo de asma a los 6 o 7 años.

El estudio no apoya el vínculo sugerido entre el uso materno de ácido fólico y el asma u otras

manifestaciones atópicas en los hijos. Es posible que los niveles más altos de ácido fólico intracelular durante el tercer trimestre tengan un pequeño efecto protector contra el asma en la infancia.

COMENTARIO: *El suplemento de ácido fólico, necesario para la prevención de defectos del tubo neural ¿es un riesgo o un beneficio para el potencial desarrollo de atopía en la infancia? Las respuestas anteriores a este estudio no eran concluyentes. La presente investigación agrega datos prospectivos, incluidos los niveles de ácido fólico intracelular en la etapa final del embarazo. Ahora podemos tranquilizar a las futuras madres diciéndoles que el uso de suplementos de ácido fólico no parece aumentar el riesgo de atopía.*

K.R.M.

Magdelijns FJH, Mommers M, Penders J: Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood.

Pediatrics. 2011;128:e135. ♦♦

El gran peso de las hospitalizaciones por gripe en los niños con asma

El asma es un factor de riesgo conocido para las complicaciones de la gripe. Se analizaron datos de vigilancia para evaluar las características y el curso clínico de los niños asmáticos hospitalizados por influenza en años recientes.

El estudio incluyó datos de las temporadas de gripe de 2003 a 2009, incluida la pandemia de gripe H1N1 de 2009. En total, un 32% de los niños hospitalizados por gripe (701 de 2.165) tenían asma. Esto incluyó al 44% de los niños (733 de 1.660) que fueron hospitalizados por la gripe H1N1 pandémica de 2009. La mediana de edad fue de 7 años; en casi tres cuartos de los casos, el asma era la única enfermedad predisponente.

En comparación con los niños hospitalizados por gripe estacional, los niños con gripe pandémica de 2009 tenían más probabilidades de necesitar cuidados intensivos (16% frente al 22%) y de que se les diagnosticara neumonía (40% frente a 46%). No hubo diferencias en las tasas de insuficiencia respiratoria y muerte: 5% frente a 1%, respectivamente. Entre los niños asmáticos, se diagnosticó una exacerbación por asma al 51% de los que tenían gripe A (estacional o pandémica) frente al 29% de aquellos con gripe B.

Aproximadamente un tercio de los niños hospitalizados por gripe tienen asma, habitualmente sin ningún otro trastorno médico. Muchas complicaciones de gravedad son más comunes en los niños asmáticos. Los hallazgos subrayan la importancia de la vacuna antigripal en los niños con asma.

COMENTARIO: *Una cantidad desproporcionada de admisiones en el hospital por gripe en el transcurso de los últimos años, incluidas las admisiones debidas a la pandemia de H1N1 de 2009, incluyó niños con asma y no con otras comorbilidades. Menos del 50% de estos niños habían recibido la vacuna para la gripe durante los años del estudio. Si bien no es un factor ➤➤*

perfectamente protector, la vacunación sigue siendo nuestra mejor opción preventiva.

K.R.M.

Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, et al: *Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009.*

Pediatrics. 2011;128:e27-e32. ◆◆

Asociación entre obesidad y asma a los 3 años de edad

LOS niños de bajos ingresos tiene un riesgo más alto de obesidad y asma. Los estudios sobre factores de riesgos en etapas tempranas de la vida y potenciales diferencias por sexo pueden contribuir a clarificar el mecanismo de la relación entre estas dos afecciones.

La asociación entre asma y obesidad fue examinada en 1.815 niños inscritos en un estudio prospectivo de una cohorte de nacimiento de niños de 20 grandes ciudades de los EE.UU. El 55% de los niños eran afroamericanos. A los 36 meses de edad, se comunicó un diagnóstico médico de asma activa (de los últimos 12 meses) en el 10% de los niños. Al mismo tiempo, el 19% de los niños tenían sobrepeso y el 17% eran obesos.

En un análisis estratificado, el riesgo de asma aumentó significativamente en las niñas obesas, cociente de probabilidad (CP) de 1,97; y en los niños obesos, CP de 2,55. La asociación fue también significativa para los varones con sobrepeso, CP de 1,69, pero no para las niñas con sobrepeso. El vínculo entre peso corporal y asma no fue explicado por el entorno social y físico de los hogares de los niños.

En esta muestra de niños urbanos, a los 36 meses de edad ya está presente una asociación significativa entre obesidad y asma. Si bien es necesario realizar más estudios, la asociación no parece estar relacionada con factores vinculados al ambiente hogareño.

COMENTARIO: ¿Cuán temprano se asocian los efectos de la obesidad con un aumento del riesgo del asma? Los preescolares obesos pueden ahora concluyentemente ubicarse en la categoría de más alto riesgo de asma, con los varones con sobrepeso en segundo lugar. No es posible evaluar la causalidad de estas asociaciones, es decir, si la obesidad a los 3 años de edad aumenta el riesgo de asma o si el asma aumenta el riesgo de obesidad. Los datos actuales favorecen la primera hipótesis.

K.R.M.

Suglia SF, Chambers EC, Rosario A, Duarte CS: *Asthma and obesity in three-year-old urban children: role of sex and home environment.*

J Pediatr. 2011;159:14-20. ◆◆

Los cambios tempranos de los niveles de IgE predicen la respuesta de largo plazo al omalizumab

EL tratamiento anti-IgE con omalizumab es clínicamente eficaz en pacientes con asma atópica grave de difícil tratamiento. No se conocen actualmente predictores que indiquen qué pacientes tendrán una mejor respuesta al tratamiento a largo plazo con omalizumab. Se evaluaron los cambios tempranos en los niveles de IgE como un factor predictor de la respuesta a omalizumab a largo plazo.

El estudio incluyó 23 pacientes no fumadores con asma grave. Todos presentaban sensibilización a alérgenos perennes y una respuesta inadecuada a dosis altas de los medicamentos para el sistema respiratorio de uso convencional. Se evaluó la respuesta de IgE plasmática a omalizumab a los 3 meses como factor predictor del FEV₁, de los síntomas de asma y de otras manifestaciones clínicas al finalizar los 12 meses de tratamiento.

Durante los 12 meses, el tratamiento con omalizumab se asoció con reducciones significativas en las visitas al departamento de emergencia, hospitalizaciones y exacerbaciones del asma. Hubo también mejorías en el FEV₁ y en los síntomas de asma; el cambio en la puntuación de la Prueba de control del asma infantil (*Childhood Asthma Control Test*) no alcanzó el máximo hasta los 3 meses. En un modelo estadístico, un aumento de la IgE de 250 IU/ml o mayor a los 3 meses se asoció con una reducción en la tasa de exacerbaciones al año. La mejoría del FEV₁ fue independiente de la respuesta temprana de la IgE.

Con un valor umbral de 250 IU/ml, un aumento temprano en la IgE plasmática en respuesta a omalizumab predice la mejoría clínica posterior en los pacientes con asma atópica grave. La capacidad para predecir qué pacientes responderán a una terapia anti-IgE ayudará a distinguir a aquellos que se beneficiarán con un tratamiento a largo plazo con omalizumab.

COMENTARIO: Actualmente no hay un indicador confiable para la evaluación de la respuesta clínica a la terapia anti-IgE en términos de función pulmonar y resultados clínicos. En este apasionante estudio, los autores demuestran que, al cabo de 3 meses de tratamiento anti-IgE, un aumento absoluto de al menos 250 UI/ml en la IgE total con respecto a los valores iniciales predice las futuras exacerbaciones de asmáticos atópicos difíciles de tratar. Los resultados son sincrónicos con la mejoría del control del asma pero no del FEV₁, que es independiente. La importancia de estos resultados sería enorme si se confirman en estudios prospectivos más grandes. Utilizar un aumento medible en la IgE total en el término de 3 meses de terapia anti-IgE para predecir la respuesta clínica futura nos permitiría minimizar el peso económico de la terapia anti-IgE en la práctica clínica.

C.C.R.

Dalnegro R, Guerriero M, Micheletto C, et al: *Changes in total IgE plasma concentration measured in the third month during anti-IgE treatment predict future exacerbation rates in difficult-to-treat atopic asthma: a pilot study.*

J Asthma. 2011;48:437-441. ◆◆

Un programa escolar ayuda a adolescentes urbanos en el automanejo de su asma

LOS jóvenes de bajos recursos pertenecientes a minorías tienen mayor riesgo de presentar complicaciones del asma relacionadas con el bajo cumplimiento del tratamiento con medicamentos preventivos. Se desarrolló una intervención basada en la escuela para mejorar la administración de tratamientos preventivos para adolescentes urbanos con asma persistente.

El estudio piloto incluyó 28 niños de 12 a 15 años de edad con asma persistente. Durante 6 a 8 semanas, al comienzo del año escolar, los adolescentes acudieron todos los días a la enfermería de la escuela para un tratamiento bajo supervisión directa con medicamentos preventivos para el asma. La intervención también incluyó tres sesiones de asesoramiento con técnicas de entrevista motivacional para respaldar la transición hacia el uso independiente de los medicamentos preventivos.

El 89% de los adolescentes inscritos completaron las visitas de seguimiento. La intervención se asoció con menos días de síntomas de asma, menor limitación de la actividad, menor uso de medicamentos de rescate y niveles más bajos de óxido nítrico exhalado. Los adolescentes comunicaron que estaban más motivados para tomar sus medicamentos diarios y que podían manejar mejor el asma por sí solos.

Esta intervención basada en la escuela se muestra promisoría para mejorar el automanejo del asma persistente por adolescentes urbanos. Los datos iniciales sugieren un mayor cumplimiento y confianza en el automanejo del asma que produce mejorías clínicas significativas.

COMENTARIO: En este interesante estudio piloto, los autores demuestran que se puede motivar a los adolescentes de bajos recursos pertenecientes a minorías para un mejor cumplimiento del plan terapéutico del asma a través de un programa de asesoramiento en la escuela. El programa, que incluyó asesoramiento telefónico y en el hogar, con supervisión directa de la toma de medicamentos por parte del personal de enfermería de la escuela, condujo a un mejor manejo del asma. Hubo un aumento acumulativo de los días libres de síntomas, al igual que una disminución de los síntomas, un menor uso de medicamentos de rescate y limitación de la actividad, y mejoras en el óxido nítrico exhalado. El 93% de los adolescentes dijeron que volverían a participar en el programa, y estaban motivados para tomar sus medicamentos. Este estudio significativo demuestra que las intervenciones en el entorno escolar pueden incentivar un manejo más autónomo del asma y mejorar los síntomas de la enfermedad en adolescentes de alto riesgo con asma.

C.C.R.

Halterman JS, Riekert K, Bayer A, et al: A pilot study to enhance preventive asthma care among urban adolescents with asthma.

J Asthma. 2011;48:523-530. ◆◆

Montelukast más mometasona inhalados para el asma crónica

LOS estudios han mostrado que el montelukast oral es un tratamiento complementario eficaz para pacientes cuyos síntomas de asma no están adecuadamente controlados por corticoesteroides inhalados solos. Un estudio reciente de fase I mostró una broncodilatación significativa en el asma crónica en respuesta a una dosis única de montelukast inhalado.

En este ensayo, 134 pacientes con asma crónica recibieron un tratamiento cruzado con montelukast inhalado (1 mg) más mometasona inhalada (220 µg); y placebo más mometasona inhalados. Los pacientes recibieron cada tratamiento durante 2 semanas, con 1 semana de período de "lavado farmacológico" en el medio.

El cambio en el FEV₁, el principal parámetro de interés, en comparación con sus valores iniciales, fue significativamente mayor con montelukast inhalado más mometasona inhalada: promedio de mínimos cuadrados de 0,22, en comparación con 0,17 l con placebo más mometasona inhalados. Los parámetros secundarios también favorecieron al montelukast más mometasona inhalados, incluidas las puntuaciones de los síntomas diurnos y nocturnos, los porcentajes de días con control del asma y el recuento de eosinófilos en sangre. No hubo diferencias significativas en el flujo espiratorio máximo de la mañana o de la noche o en el uso de agonistas beta de acción corta.

El agregado de montelukast inhalado a mometasona inhalada mejora la función pulmonar y el control de la enfermedad en pacientes con asma crónica. La combinación de montelukast y mometasona inhalados es bien tolerada.

COMENTARIO: Se sabe que el montelukast oral es eficaz como complemento de un corticoesteroide inhalado en los casos de asma no controlada con este último medicamento solo; a su vez, se ha demostrado que el montelukast inhalado produce broncodilatación significativa en comparación con un placebo. En este notable estudio de diseño cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, el montelukast inhalado agregado a mometasona inhalada fue significativamente más eficaz que el placebo más mometasona. La combinación de mometasona inhalada con montelukast inhalado mejoró el FEV₁, los síntomas, el control del asma y el recuento de eosinófilos en sangre en mayor medida que la mometasona con el placebo. Estos resultados provocativos sugieren que un futuro producto que incluya la combinación mometasona/montelukast puede brindar una terapia para el asma más eficaz en casos de asma no controlada con corticoesteroides inhalados solos.

C.C.R.

Philip G, Villarán C, Shah SR, et al: The efficacy and tolerability of inhaled montelukast plus inhaled mometasone compared with mometasone alone in patients with chronic asthma.

J Asthma. 2011;48:495-502. ◆◆

La progresión atópica continúa en la adultez

La progresión atópica ("atopic march") describe la progresión del eccema infantil a la rinitis alérgica y al asma. Sin embargo, todavía no se ha determinado si la progresión continúa en la edad adulta ni si se asocia con algún fenotipo específico de asma.

Estos interrogantes se abordaron utilizando datos de seguimiento a largo plazo en un estudio de cohorte de nacimiento en Tasmania. Los niños fueron reclutados en 1968 a la edad de 6 a 7 años, y se les hizo un seguimiento hasta los 44 años. Se analizaron el eccema y la rinitis infantiles como factores de riesgo del asma de nueva aparición o asma persistente en individuos de mediana edad.

El eccema o la rinitis infantiles no mostraron relación con el asma no tóxica en la edad adulta. Sin embargo, la combinación de eccema y rinitis en el infancia predijo un asma de nueva aparición en individuos de mediana edad; cociente de probabilidad multinomial ajustado (*aMOR*, *adjusted multinomial odds ratio*) de 6,3; así como asma atópica que persistió desde la infancia hasta la adultez, *aMOR* de 11,7. El eccema infantil por sí solo aumentó el riesgo de asma atópica de nueva aparición, *aMOR* de 4,1; mientras que la rinitis sola aumentó el riesgo de asma atópica persistente, *aMOR* de 2,7. El eccema y la rinitis infantiles parecerían explicar el 29,7% de los casos de asma atópica persistente y el 18,1% del asma atópica adulta de nueva aparición.

El eccema y la rinitis infantiles son importantes factores de riesgo del asma atópica en la edad adulta. Estos hallazgos podrían tener consecuencias importantes para los programas de salud pública en la prevención de la progresión de las enfermedades alérgicas.

COMENTARIO: Cuando un estudio usa datos de una cohorte prospectiva de casi la totalidad de los 8.500 niños nacidos en Tasmania en 1961 e informa resultados 44 años más tarde, debemos prestar atención. Utilizando un subgrupo clínico de pacientes con sensibilización alérgica conocida, estos autores muestran que, aunque el riesgo de asma atópica adulta es mayor en los niños con eccema, este riesgo aumentaba significativamente cuando los niños tenían rinitis y eccema. El estudio proporciona pruebas adicionales de que la progresión atópica, que comienza en la infancia continúa durante por lo menos 40 años. S.M.F.

Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, et al: Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: a prospective cohort study over 4 decades.

J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1473-1479. ◆◆

La vitamina D3 induce diferentes tipos de células Tregs en distintos tipos de células cutáneas

La vitamina D y sus metabolitos tienen potentes efectos inmunosupresores. Si bien los mecanismos de estos efectos no se conocen, las células T reguladoras (Tregs) podrían estar participando. Hay interrogantes sobre el fenotipo de las células Tregs derivadas por efecto de la vitamina D, así como sobre las moléculas derivadas de las células dendríticas que producen esa inducción.

En un estudio experimental, se trataron células de Langerhans (CL) dérmicas y células dendríticas dérmicas (CDD) con vitamina D y se cultivaron con células T nativas alogénicas. Después del tratamiento con vitamina D, ambos subtipos de células dendríticas cutáneas indujeron células T con actividad reguladora.

Sin embargo, se generaron dos tipos distintos de células Tregs. Las CL generaron células Tregs inducibles clásicas, positivas para CD25^{hi}, CD127^{lo} y *forkhead box protein 3* (FoxP3). En contraste, las CDD generaron células T_R1 negativas para Foxp3 que expresaron interleucina-10 (IL-10). Mientras que la IL-10 derivada de CDD tuvo un papel importante en la inducción de células T_R1 positivas para IL-10, el desarrollo de células Treg positivas para Foxp3 dependió del TGF-β derivado de CL.

Cuando fueron tratadas con vitamina D3, las CL y las CDD generaron dos tipos distintos de células Treg. Estos hallazgos ofrecen nuevas perspectivas sobre las diversas propiedades de la vitamina D3, y pueden dar lugar a nuevos enfoques de inmunoterapia específica y otros tratamientos para las enfermedades inmunológicas.

COMENTARIO: La vitamina D3 tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que pueden deberse, al menos en parte, a sus efectos sobre las células Treg. Estos investigadores utilizaron modelos in vitro bien diseñados para demostrar que las dianas de la vitamina D3 son tanto las CL epidérmicas como las CDD, pero con dos mecanismos distintos. Las CL tratadas con vitamina D generaron células Treg FOXP3+ funcionales por vía del TGF-β, lo cual puede ayudar a mantener la homeostasia cutánea, mientras que las CDD tratadas con vitamina D generaron células IL-10-positivas FOXP3-T_R1, que pueden ayudar a reducir las respuestas inmunitarias excesivas. Por lo tanto, la vitamina D3 es capaz de inducir distintas células Treg a partir de diferentes subconjuntos celulares, lo que podría ayudar a explicar los diversos efectos inmunosupresores.

S.M.F.

van der Aar, Sibiryak DS, Bakdash G, et al: Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells.

J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1532-1540. ◆◆

La mayoría de los niños con asma aguda tienen HRV del grupo C

La infección por rinovirus humano (HRV) es una importante causa de exacerbaciones de asma en los niños. Estudios recientes han descrito un grupo de cepas del HRV diferente y potencialmente más patogénico: el grupo C (HRVC). Este estudio utilizó técnicas avanzadas para evaluar la prevalencia del HRVC entre los niños con asma aguda.

➤➤

El estudio incluyó 128 niños con asma aguda atendidos en un departamento de emergencia en Australia. Se estudiaron muestras de secreciones nasales utilizando una prueba de fluorescencia directa con anticuerpos de suero monoclonal específico del virus. Se evaluó la presencia de HRVC y su asociación con la gravedad del asma.

El 85% de los niños tenían asma de grado moderado a grave, y el 99% fueron hospitalizados. La tasa total de detección de HRV fue del 87,5%. Del 14,8% de los niños con otros virus respiratorios, el 14,8% también tenía HRV. Las pruebas detectaron HRVC en el 59,4% del total de niños con asma aguda. Las puntuaciones de la gravedad del asma fueron más altas en los niños con HRVC que en aquellos con otras cepas o en los que no tenían HRV. De 19 niños que tenían un virus que no era HRV, 13 también tenían HRV. Y de estos, 7 tenían HRVC.

En esta muestra del departamento de emergencia, la mayoría de los niños con asma aguda tenían HRVC. La presencia de HRVC se asoció con más ataques de asma grave que en otros grupos con HRV. Se necesitan estudios adicionales de la patogenia y susceptibilidad del huésped a varias cepas de HRV.

COMENTARIO: Este estudio amplía nuestro conocimiento acerca del papel del HRVC en el asma aguda. La asociación con la gravedad del asma es un nuevo hallazgo que mejorará nuestra comprensión e influirá en el desarrollo de estudios futuros.

B.E.C.

Bizzintino J, Lee W-M, Laing IA: Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children.

Eur Respir J. 2011;37:1037-1042. ◆◆

Relación de las experiencias traumáticas y del trastorno por estrés postraumático con la dificultad respiratoria

INFORMES previos han vinculado las experiencias traumáticas y el trastorno por estrés postraumático (TEPT) con las enfermedades pulmonares, incluida el asma. Sin embargo, estos estudios han tenido varias limitaciones importantes. Se evaluó la asociación entre las experiencias traumáticas y el TEPT con las mediciones objetivas de la función pulmonar en un estudio de población general.

El estudio incluyó una muestra poblacional de 1.772 adultos. Sobre la base de una entrevista sobre TEPT, se clasificó a los participantes como individuos sin experiencias traumáticas, con experiencias traumáticas pero sin TEPT o con experiencias traumáticas y TEPT. Se obtuvieron los antecedentes médicos y se realizó una espirometría en cada sujeto.

Veintiocho participantes fueron clasificados como sujetos con TEPT. Tras el ajuste por distintos factores, el análisis de los datos indicó que los sujetos con TEPT tenían mayor riesgo de asma: los cocientes de probabilidad para la mayoría de los síntomas de asma variaban de 3,2 a 3,8. Distintas mediciones de la función

pulmonar también arrojaron resultados inferiores en el grupo con TEPT: cociente promedio entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC) de 83,2%, en comparación con 84,4% en el grupo con experiencias traumáticas pero sin TEPT, y 85,4% en el grupo sin experiencias traumáticas. Los antecedentes de experiencias traumáticas se asociaron tanto con FEV₁ como con FEV₁/FVC. La presencia de TEPT se asoció también de forma independiente con un aumento del riesgo de limitación del flujo de aire: cociente de probabilidad de 4,2 a 7,8.

Este estudio es el primero en vincular los antecedentes de experiencias traumáticas y TEPT con mediciones objetivas de la limitación del flujo de aire. Esta asociación podría estar mediada por procesos inflamatorios. Desde un punto de vista clínico, se debería considerar la posibilidad de enfermedades pulmonares obstructivas en pacientes con antecedentes de exposición traumática.

COMENTARIO: Este estudio es el primero en vincular el TEPT y las experiencias traumáticas con las mediciones objetivas de la limitación del flujo de aire. Los datos ayudan a perfeccionar nuestra comprensión de los factores que se suman a la carga del asma.

B.E.C.

Sptizer C, Koch B, Grabe HJ, et al: Association of airflow limitation with trauma exposure and post-traumatic stress disorder.

Eur Respir J. 2011;37:1068-1075. ◆◆

La tomografía computarizada dinámica muestra disfunción de las cuerdas vocales en el asma de difícil tratamiento

MUCHAS publicaciones han analizado cómo la disfunción de las cuerdas vocales (DCV) puede confundirse con el asma de difícil tratamiento. Sin embargo, el potencial papel etiológico de la DCV ha recibido muy poca atención. Se utilizó una técnica de tomografía computarizada (TC) avanzada para evaluar el funcionamiento de la laringe en pacientes asmáticos.

Se efectuó una TC dinámica de 320 cortes para cuantificar el movimiento de las cuerdas vocales en un grupo de voluntarios sanos. Los hallazgos se usaron para desarrollar y validar un algoritmo para definir el funcionamiento normal. Esa técnica se usó luego para evaluar el funcionamiento de las cuerdas vocales en un grupo de 46 pacientes con asma de difícil tratamiento.

Los resultados mostraron un movimiento anormal de las cuerdas vocales con un excesivo estrechamiento en el 50% de los pacientes con asma de difícil tratamiento. El 19% de los pacientes tenían disfunción grave de las cuerdas vocales, con movilidad anormal durante más de la mitad del tiempo de inspiración o espiración. Los hallazgos anormales de la TC dinámica incluyeron disfunción laríngea además de disfunción de las cuerdas vocales.

La TC dinámica de 320 cortes detecta de forma no invasiva el movimiento anormal y el >>>

estrechamiento de las cuerdas vocales en muchos pacientes con asma de difícil tratamiento. Esta técnica puede resultar útil para detectar la coexistencia de disfunción de las vías respiratorias superiores en los pacientes con asma, con importantes consecuencias para el control y el tratamiento de la enfermedad.

COMENTARIO: Hay una cantidad creciente de datos acerca del efecto del movimiento laríngeo anormal sobre los síntomas respiratorios. Esta técnica no está ampliamente disponible, pero puede ser un enfoque menos arduo para confirmar la impresión clínica. Es sorprendente la cantidad extremadamente alta de pacientes asintomáticos con DCV. Para una mejor comprensión, ver el artículo editorial acompañante escrito por Ayres y Mansur (*Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:2-3).

B.E.C.

Low K, Lau KK, Holmes P, et al: Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:50-56. ♦♦

La epinefrina más la dexametasona mejoran los resultados clínicos en los niños con bronquioltis

El enfoque del tratamiento de niños con bronquioltis varía considerablemente. Un informe ha sugerido posibles efectos interactivos de los corticoesteroides y los broncodilatadores. Se realizó un metaanálisis para evaluar estos dos tratamientos, solos y combinados, para el manejo agudo de la bronquioltis.

En una revisión sistemática de la literatura se identificaron ensayos aleatorizados controlados de cualquier tipo de broncodilatador o esteroide, solos o combinados, para el diagnóstico inicial de bronquioltis con sibilancia en niños menores de 2 años. Para el metaanálisis se combinaron los datos de 4.897 niños procedentes de 48 ensayos clínicos. Los parámetros principales de interés fueron la tasa de hospitalización para los niños inicialmente atendidos como pacientes externos y la duración de la hospitalización para aquellos atendidos como pacientes internos.

En los pacientes externos, el único tratamiento asociado con un menor riesgo de hospitalización en el día 1 fue la epinefrina: cociente de riesgo combinado de 0,67 comparado con el placebo, con un número necesario por tratar de 15. Un ensayo grande informó de un menor riesgo de hospitalización en el día 7 para niños tratados con epinefrina más dexametasona: cociente de riesgo de 0,65, con un número necesario por tratar de 11. En una comparación de tratamiento mixto, la epinefrina sola o con esteroides tenía la más alta probabilidad de ser el mejor tratamiento para pacientes externos con bronquioltis: 45% para epinefrina sola y 39% para epinefrina combinada con esteroides. Los efectos nocivos informados fueron similares para todos los tratamientos, y ninguno de ellos fue claramente eficaz para acortar la estadía en el hospital.

La revisión y el análisis de los datos disponibles sugieren que la epinefrina reduce el riesgo de

hospitalización para los lactantes con bronquioltis. Los datos incluyen un ensayo de gran tamaño que apoya la eficacia de la epinefrina más la dexametasona. Se necesitan más investigaciones para establecer los beneficios de esta combinación para pacientes externos con bronquioltis e identificar el tratamiento más eficaz para pacientes internos.

COMENTARIO: La presentación clínica de los niños con bronquioltis y con "sibilancias tempranas" es similar. Este metaanálisis solo investiga a los sibilantes primerizos con presunta bronquioltis. En un análisis del tratamiento de este cuadro clínico, la epinefrina y la dexametasona combinadas parecen tener mejores resultados. Los autores sostienen que sus hallazgos podrían deberse a una sinergia agonista-beta/esteroide y a los efectos alfa adrenérgicos de la epinefrina. Sin embargo, reconocen que muchos estudios son muy sesgados. Las conclusiones finales esperan los resultados de ensayos clínicos definitivos.

S.F.W.

Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, et al: Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis.

BMJ. 2011;342:d1714. ♦♦

Diferencias relacionadas con la edad en la presentación clínica de la anafilaxia alimentaria

El diagnóstico de anafilaxia presenta varios desafíos. En los niños más pequeños, la incapacidad para comunicar los síntomas podría producir un retraso en el diagnóstico que aumenta el riesgo de resultados clínicos desfavorables. Este estudio examinó las diferencias en la presentación clínica de la anafilaxia en niños de diferentes edades.

Los investigadores identificaron 657 niños que reunían los criterios de anafilaxia, procedentes de una muestra más grande de niños atendidos en dos departamentos de emergencia hospitalarios por reacciones alérgicas agudas relacionadas con los alimentos a lo largo de un período de 6 años. La mayor cohorte etaria, alrededor del 29%, incluía niños menores de 2 años. Los pacientes más jóvenes eran generalmente varones, pero las mujeres representaron aproximadamente la mitad de los casos de anafilaxia adolescente.

El maní y la leche fueron con frecuencia los alimentos disparadores en los bebés, mientras que los adolescentes tenían más probabilidades de reaccionar a los frutos secos y a las frutas/verduras. La urticaria y el vómito fueron signos comunes de presentación en los bebés, mientras que los preescolares tenían más probabilidades de acudir a la consulta con sibilancias y estridor, y los adolescentes con dificultad para tragar y respirar. Se documentó hipotensión en el 3% de los niños de todos los grupos, pero fue menos probable que se midiera la presión arterial en los bebés. En el momento del alta, el diagnóstico incluyó anafilaxia en el 14% de los pacientes, pero solo en el 6% de los bebés.



La anafilaxia inducida por alimentos se presenta en todos los grupos pediátricos, incluidos los bebés. El estudio señala algunas diferencias vinculadas con la edad en la presentación clínica, lo que podría ayudar a aumentar el reconocimiento de anafilaxia en los bebés.

COMENTARIO: ¿Tienen los bebés estadísticamente menos probabilidades de presentarse con anafilaxia inducida por alimentos, o sus síntomas son más sutiles y difíciles de interpretar, dando lugar a un diagnóstico más complicado? Los bebés podrían ciertamente experimentar anafilaxia alimentaria en tasas similares a otros grupos pediátricos. Pero un bebé no puede relacionar las náuseas, ni la sensación de dificultad para respirar, el mareo u otros síntomas tan claramente como un niño mayor o un adolescente. Es posible que se realice un diagnóstico incorrecto en una proporción de los casos.

K.R.M.

Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr: Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis.

J Pediatr. 2011;156:326-328. ♦♦

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR:

COMENTARIO: Esta revisión ofrece un buen resumen de los datos de estudios actuales sobre el asma pediátrica (CAMP, START, etc.) y analiza el mejor enfoque para el tratamiento de los fenotipos comunes de asma que se observan en la infancia. También se incluye un índice predictivo del asma modificado.

K.R.M.

Chippis BE, Bacharier LB, Harder JM: Phenotypic expressions of childhood wheezing and asthma: implications for therapy.

J Pediatr. 2011;158:878-884. ♦♦

COMENTARIO: ¿Por qué se prescriben tan frecuentemente antibióticos para el tratamiento del asma aguda en los niños? ¿Y qué riesgos supone el uso muy precoz de antibióticos en individuos que pueden desarrollar asma más tarde? Estas son preguntas importantes. En los niños más pequeños, las respuestas a la última pregunta se complican por la potencial causalidad inversa.

Los estudios realizados por De Boeck y Paul indican que la coprescripción de antibióticos con un tratamiento para el asma aguda es común. Por supuesto, los alergólogos prescriben antibióticos al tratar el asma desencadenada por una sinusitis concomitante, una indicación correcta. Pero en estos estudios, los patrones de prescripción no tenían una base racional suficientemente explicada, ya que se hicieron muchas prescripciones de antibióticos a pesar de la falta de evidencia de infección bacteriana concomitante.

Considerando la prescripción de rutina de antibióticos en pacientes con asma en esos estudios, no es de extrañar que la revisión sistemática por Murk et al haya encontrado un leve aumento de la probabilidad de asma con el uso temprano de antibióticos. Casi con seguridad, estamos ante un caso de causalidad inversa.

K.R.M.

De Boeck K, Vermeulen F, Meyts I, et al: Coprescription of antibiotics and asthma drugs in children.

Pediatrics. 2011;127:1022-1026.

Paul IM, Maselli JH, Hersch AL, et al: Antibiotic prescribing during pediatric ambulatory care visits for asthma.

Pediatrics. 2011;127:1014-1021.

Murk W, Risnes KR, Bracken MB: Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review.

Pediatrics. 2011;127:1125-1138. ♦♦