

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 8, Número 5

Septiembre-Octubre 2006

Consejos útiles de gran valor en la dermatitis atópica

LA dermatitis atópica (DA) es un problema difícil y frecuente, que afecta a casi un 17% de los niños en edad escolar en los Estados Unidos. Este artículo pasa revista a algunos de los desafíos de diagnóstico y tratamiento que esta enfermedad le plantea al clínico.

Estos pacientes corren riesgo de sufrir infecciones recurrentes de la piel, causadas principalmente por el *Staphylococcus aureus*. Un ciclo breve de antibióticos sistémicos constituye un tratamiento apropiado; en los casos más leves se puede recurrir a los antibióticos tópicos. Sin embargo, para prevenir la colonización por bacterias resistentes, es importante evitar el tratamiento antibiótico prolongado. El lavado con limpiadores antibacterianos, tales como Lever 2000, podría contribuir a reducir la colonización. Estudios recientes han documentado la sensibilización a especies *Malassezia* y a otros hongos en pacientes con dermatitis atópica. La respuesta a la terapia antifúngica parece estar correlacionada con el nivel de

IgE fungoespecífica del paciente.

Se han planteado interrogantes con respecto al papel de los antihistamínicos en el tratamiento del angustioso síntoma del prurito. Otros mediadores, tales como los neuropéptidos y las citocinas, parecen ser más importantes que la histamina en causar prurito. Algunos pacientes tienen una respuesta positiva a las pruebas cutáneas con un número de alérgenos, o tienen resultados positivos a alérgenos alimentarios en la prueba ImmunoCAP. Si bien el valor de predicción negativa de las pruebas epicutáneas para los alimentos es elevado, el valor de predicción positiva no lo es. Podría ser necesario recurrir a estudios de provocación con alimentos.

En estos pacientes, los inhibidores tópicos de la calcineurina han surgido como una alternativa útil a los esteroides tópicos. A pesar de la advertencia “de recuadro negro” impuesta por la FDA, no hay pruebas de que haya una relación causal entre estos medicamentos y el desarrollo de cáncer. Hasta el momento, los estudios de vigilancia en lactantes que reciben pimecrolimus y tacrolimus han producido resultados tranquilizadores. ►►

TABLA DE MATERIAS

- | | | | |
|---|---|----|---|
| 1 | Consejos útiles de gran valor en la dermatitis atópica | 9 | Variabilidad del asma grave en los niños |
| 2 | ¿Se puede prevenir el asma? | 9 | ¿Cuál es el efecto del tabaquismo sobre la incidencia de asma? |
| 3 | ¿Qué tiene de bueno el estilo de vida rural? | 9 | Los síntomas relativos a las vías respiratorias superiores aparecen primero en personas que trabajan con anhídrido ácido. |
| 3 | La contaminación del aire fomenta la eosinofilia | 10 | ¿Cómo afectan las infecciones víricas a las pruebas cutáneas? |
| 4 | Los leucotrienos son insensibles a los corticosteroides inhalados | 10 | El montelukast no afecta el crecimiento lineal |
| 4 | ¿Exceso o defecto de hormona? | 10 | Biopelículas bacterianas en el oído medio |
| 5 | ¿Cuál es el mediador del asma en el fenotipo atópico? | 11 | El formoterol frente al salbutamol |
| 5 | Más sobre los agonistas β de acción prolongada en el asma | 11 | Más sobre polimorfismo y asma |
| 6 | El papel del omalizumab en el asma | 11 | Evaluación de las pruebas con alérgeno de látex |
| 6 | Recuento de células del esputo | 11 | Mejores resultados en el asma |
| 7 | La espirometría más el eNO | 12 | Termoplastia bronquial para el asma |
| 7 | Proteína C-reactiva de alta sensibilidad | 12 | ¿Qué es la enfermedad de la vía respiratoria reactiva? |
| 8 | El NO nasal es útil para evaluar la rinosinusitis crónica | 13 | RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |
| 8 | ¿Cuál es el pronóstico de la disfunción de las cuerdas vocales? | | |

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

AstraZeneca  su subvención sin restricciones en apoyo de la publicación de *Allergy Watch*.®

DIRECTOR

Emil J. Bardana, Jr., M.D.
Portland, Oregon

DIRECTOR ADJUNTO

Anthony Montanaro, M.D.
Portland, Oregon

DIRECTORES ASISTENTES

John A. Anderson, M.D.
Yuma, Arizona

Bradley E. Chipps, M.D.
Sacramento, California

Stanley M. Fineman, M.D.
Marietta, Georgia

Tammy L. Heinly, M.D.
Germantown, Tennessee

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

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

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

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 Emil J. Bardana, 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, fax (503) 494-4323, o por correo electrónico a bardanae@ohsu.edu. 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 2006 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. SSN 1521-2440.

Se necesita más investigación para esclarecer el papel clínico del omalizumab. A pesar de sus limitaciones, esta forma de terapia anti-IgE puede ser útil en pacientes con dermatitis atópica acompañada de alergia alimentaria. Los pacientes con dermatitis atópica son susceptibles de recibir consejos contradictorios con respecto al baño. El baño rehidrata la piel, lo que es beneficioso, pero se recomienda la aplicación inmediata de una medicación emoliente o tópica para prevenir la evaporación.

Se repasan interrogantes clínicos frecuentes en el manejo de los pacientes con dermatitis atópica y sus respectivas respuestas. Este artículo incluye algunas sugerencias respecto al enfoque del paciente con dermatitis atópica muy recalcitrante, si bien los autores hacen hincapié en la necesidad de consultar al especialista.

COMENTARIO: *El manejo de la dermatitis atópica puede constituir uno de los mayores desafíos para el alergólogo clínico. Este artículo aborda siete cuestiones ordinarias pero intrigantes acerca del tratamiento y puede considerarse prototipo en su clase por cómo presenta consejos clínicos útiles.*

R. J. M. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier, Leung DYM: *Atopic Dermatitis.* **J Allergy Clin Immunol.** 2006;118:40-43. ♦♦

¿Se puede prevenir el asma?

LA exposición a alérgenos tales como el ácaro del polvo doméstico (APD) temprano en la vida puede estimular el desarrollo de asma en los niños de alto riesgo. Algunos estudios sugieren que la dieta podría desempeñar un papel, y hay informes de reducción de los síntomas de asma en niños con consumo elevado de ácidos grasos omega-3 provenientes del pescado. Se evaluó un estudio en el que se evitó el ácaro del polvo doméstico y se modificó la ingesta de ácidos grasos para determinar los efectos sobre el índice de asma y de atopía en niños de alto riesgo.

El estudio, efectuado en Australia, incluyó 616 lactantes con antecedentes familiares de asma (padres o hermanos con asma o respiración sibilante). Al nacimiento, los lactantes fueron asignados aleatoriamente a circunstancias de evitación activa del APD o de control. Separadamente, también fueron asignados aleatoriamente a una intervención dietética diseñada a aumentar la proporción de ácidos grasos omega-3 de cadena larga no saturados y reducir el contenido de ácidos grasos omega-6, o a una dieta pobre en ácidos grasos omega-3. Cuando los niños alcanzaron los 5 años de edad, se efectuó una evaluación clínica con respecto al asma y al eccema, así como pruebas epicutáneas de la atopía.

El grupo en el que se evitó el APD presentó una reducción del 61% en la concentración del nivel de alérgeno al APD en muestras de polvo recogidas de la cama del niño, pero no hubo reducción significativa del índice de asma, respiración sibilante o atopía a los 5 años de edad. Los niños de este grupo tenían incluso más probabilidades de desarrollar eccema: 26% frente a 19%. La intervención alimentaria condujo a un cociente omega-6 / omega-3 más bajo en las muestras de plasma: 5,8 frente a 7,4, pero no causó diferencia en los resultados clínicos o alérgicos.

Ni evitar el APD ni modificar la ingesta de ácidos grasos afectaron significativamente el riesgo de desarrollar asma en niños de alto riesgo. Las intervenciones tampoco tuvieron efecto sobre el eccema o la atopía. No se pueden recomendar las intervenciones evaluadas en este estudio para su empleo en la prevención del asma y la alergia en los niños de corta edad.

COMENTARIO: *Se sabe que la alergia al ácaro del polvo doméstico temprano en la niñez se correlaciona en forma positiva con el desarrollo de asma, mientras que las dietas ricas en ácidos grasos omega-3 se han correlacionado negativamente con el asma. Pero una vez más la ciencia demuestra sus ventajas con respecto a la intuición. Este estudio prospectivo de 616 niños de alto riesgo seguidos desde el nacimiento hasta los 5 años de edad reveló que las medidas para reducir la exposición al ácaro del polvo doméstico y aumentar los ácidos grasos omega-3 no previnieron el asma,*



el eccema ni la atopía. Hay que volver al principio.
R. J. M.

Marks GB, Mhrshahi S, Kemp AS, et al, for the Childhood Asthma Prevention Study team: Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial.

J Allergy. 2006;118:53-61. ◆◆

¿Qué tiene de bueno el estilo de vida rural?

ESTUDIOS anteriores han informado que los hijos de granjeros tienen un índice de enfermedades alérgicas reducido en comparación con niños que viven en zonas rurales pero no en granjas. No están claros los aspectos protectores de la vida de granja – se han sugerido factores tales como el contacto con ganado o beber leche no pasteurizada. Este estudio procuró identificar los factores asociados con una reducción de los índices de trastornos alérgicos en escolares ingleses.

En la fase inicial del estudio, los padres de 4.767 niños que vivían en el condado de Shropshire, Reino Unido, respondieron a un cuestionario que solicitaba información detallada del estado del niño con respecto a alergia, dieta y exposición al ambiente agropecuario. Subsiguientemente, se efectuaron pruebas epicutáneas y determinaciones del nivel de endotoxina del polvo en una muestra de 879 niños.

Como en los estudios anteriores, los niños de granja tenían índices de asma más bajos, cociente de probabilidad (CP) ajustado de 0,67; y de rinitis estacional, CP de 0,50, que los niños del grupo control. No hubo diferencia significativa en la presencia actual de eccema o atopía. En comparación con los controles, los niños expuestos al ambiente de granja tenían los índices más bajos de sensibilización a los animales domésticos, al polvo doméstico, y al polvo de caballo, sin aumento de sensibilización a los alérgenos que se encuentran comúnmente en este ambiente.

El consumo de leche no pasteurizada estuvo asociado a una reducción significativa del eccema, CP 0,59, y a una mayor protección contra la atopía, CP de 0,24. Este efecto fue significativo tanto en los niños de granja como en los demás. Los niños que bebían leche no pasteurizada tenían una reducción del 59% en el total de IgE, junto con una producción aumentada de interferón gamma en sangre íntegra estimulada.

El efecto protector contra las enfermedades alérgicas de la niñez podría deberse al consumo de leche no pasteurizada más que a la exposición en la granja en sí. Aún un consumo poco frecuente de leche no pasteurizada parece tener un efecto protector significativo, que el ajuste para otros factores cambia poco. El efecto sobre los resultados de laboratorio objetivos arguye a favor de un efecto genuino de la leche no pasteurizada sobre el riesgo de alergia.

COMENTARIO: Este estudio bietápico transversal vuelve a confirmar que los niños de granja tienen una menor incidencia de asma y de rinitis alérgica, pero no de eccema, en comparación con los niños que no viven en un ambiente de granja. Los niños que bebían leche sin pasteurizar tenían una incidencia más baja de eccema

y una reducción del riesgo de atopía, pero no de asma, independientemente de que vivieran o no en un ambiente de granja. La leche no pasteurizada ya no se recomienda a los lactantes, pero los autores piensan que los microbios que se encuentran en la leche no pasteurizada podrían tener un efecto protector similar a los probióticos.

S. M. F.

Perkin M, Strachan DP: Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy?

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1374-1381. ◆◆

La contaminación del aire fomenta la eosinofilia

UNA creciente masa de evidencia sugiere que los contaminantes del aire, tanto en el interior como en el exterior, tienen efectos adversos sobre la salud respiratoria. No está claro cuál es el papel de los contaminantes en el asma y la rinitis alérgicas. Se investigó en niños la relación entre la exposición a contaminantes particulados y la inflamación nasal.

El estudio incluyó 85 niños escolares de París, de los cuales 45 tenían asma alérgica. Se determinó durante un período de 48 horas la exposición de cada niño a materias particuladas de menos de 2,5 µm de diámetro (MP2,5) empleando un equipo especial de muestreo activo. Se obtuvieron muestras del lavado nasal para medir los mediadores celulares y solubles de inflamación.

Los niños asmáticos y los no asmáticos estaban expuestos a niveles similares de MP2,5. Sin embargo, solamente se notó una asociación significativa con los marcadores y medidores de la inflamación en el grupo asmático. La exposición individual a MP2,5 se correlacionó significativamente con el porcentaje de eosinofilia, así como con los niveles de albúmina, urea y α1-antitripsina. La asociación continuó siendo significativa después de realizar los ajustes por exposición a ácaros del polvo doméstico, polen, gatos y humo indirecto (fumador pasivo).

La exposición elevada a los contaminantes de partículas finas está asociada con la inflamación nasal en los niños y adolescentes asmáticos, lo que sugiere un efecto sobre las manifestaciones de la enfermedad alérgica. La exposición a contaminantes también está relacionada con los mediadores de inflamación presentes en el líquido de lavado nasal. No se observa ninguna de estas asociaciones en los niños sanos.

COMENTARIO: Los niños que participaron en este pequeño pero bien controlado estudio cargaron mochilas durante 2 días para recoger muestras de los particulados del aire. También se analizaron pruebas cutáneas de alergia y líquido de lavado nasal para detectar marcadores celulares e inmunológicos. El estudio no solamente muestra que los niños asmáticos con el fenotipo alérgico tienen respuestas inmunológicas más enérgicas a la exposición nasal a particulados, sino que también apoya el concepto unificado de las vías respiratorias.

S. M. F.

Nikasinovic L, Just J, Sahraoui F, et al: Nasal inflammation and personal exposure to fine particles PM2.5 in asthmatic children.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1382-1388. ◆◆

Los leucotrienos son insensibles a los corticoesteroides inhalados

LOS corticoesteroides inhalados (CEI), la base del tratamiento del asma, reducen la hiperreactividad bronquial y los marcadores de inflamación. Los cisteinil leucotrienos (LT), incluso LTD₄ y LTE₄, actúan de mediadores de los componentes centrales del asma, tales como la broncoconstricción y la infiltración por células inflamatorias. Este estudio evaluó los efectos del tratamiento con CEI sobre la reactividad bronquial al LTD₄.

Este estudio aleatorizado, cruzado y controlado con placebo incluyó a 13 pacientes con asma atópica estable leve. Los pacientes recibieron 2 semanas de tratamiento con propionato de fluticasona por inhalación, 500 µg dos veces al día, y 2 semanas de tratamiento con placebo. Antes y después de cada tratamiento, los pacientes fueron sometidos a provocación por inhalación de metacolina y LTD₄ en días consecutivos. Los investigadores compararon los efectos del tratamiento sobre el óxido nítrico exhalado, un indicador de la reactividad a los CEI, y sobre el LTE₄ urinario, un marcador de la biosíntesis de cisteinil leucotrienos.

La reactividad a la metacolina disminuyó significativamente con el tratamiento con fluticasona, con un cambio de 2,6 veces en el valor PD₂₀ FEV₁, así como un descenso en el óxido nítrico exhalado. Pero la fluticasona no tuvo efecto sobre la respuesta bronquial a la provocación con LTD₄, ni sobre los niveles urinarios de LTE₄.

El tratamiento con fluticasona por inhalación no tuvo efecto sobre la reactividad bronquial al LTD₄, a pesar de los efectos significativos sobre la reactividad bronquial a la metacolina y al óxido nítrico exhalado. Estos hallazgos apoyan la teoría de que los cisteinil leucotrienos tienen efectos singulares sobre las vías respiratorias.

COMENTARIO: *En esta investigación pequeña cuidadosamente controlada, se estudiaron los efectos de la fluticasona inhalada sobre la reactividad al LTD₄ y a la metacolina en el asma leve. Si bien la fluticasona redujo el óxido nítrico exhalado y la hiperreactividad de las vías respiratorias a la metacolina, no tuvo efectos significativos sobre la reactividad de las vías respiratorias al LTD₄ ni sobre la producción urinaria de LTE₄. Este estudio sugiere que los leucotrienos tienen una acción singular sobre las vías respiratorias, que apoyaría la eficacia terapéutica adicional de combinar los corticoesteroides inhalados con los antagonistas de los leucotrienos.*

S. M. F.

Gyllfors P, Dahlén S-E, Kumlin M, et al: Bronchial responsiveness to leukotriene D₄ (LTD₄) is resistant to inhaled fluticasone propionate.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:78-83. ◆◆

¿Exceso o defecto de hormona?

EN los niños, el asma es más común en los varones, pero en los adultos es más frecuente en las mujeres. Esta diferencia sexual ha sido atribuida a factores hormonales, si bien no se conoce la explicación exacta. Se evaluaron los factores reproductivos, incluso el

empleo de anticonceptivos orales, como factores de riesgo del asma en la mujer que comienza en la vida adulta.

El estudio incluyó una muestra de 681 mujeres, de 29 a 32 años de edad, obtenida aleatoriamente de una gran encuesta de población de escolares de Tasmania iniciada en 1968. A los 25 años de seguimiento, se les pidió a las mujeres información detallada sobre su historia reproductiva. Se evaluaron las variables reproductivas asociadas con el asma actual, que se definió como el asma o la respiración sibilante informada por la paciente dentro del año anterior.

Al seguimiento, un 13% de las mujeres que no tenían asma a los 7 años de edad y un 29% de las que eran asmáticas en la niñez informaron tener asma. Cuando se las evaluó en la adultez, el 71% de las mujeres habían dado a luz y el 78% habían usado anticonceptivos orales durante más de 3 años. Entre las mujeres que no tenían asma en la niñez, la prevalencia de asma actual aumentó del 8% en las que habían tenido un hijo al 29% en las que habían tenido cuatro o más hijos. La prevalencia del asma disminuyó con la duración del empleo de anticonceptivos orales, de un 20% en las que los habían tomado por menos de 4 años a un 6% en aquellas que los habían tomado por no menos de 12 años.

En el análisis multivariable la diferencia en la prevalencia de asma entre tener un hijo y no tener ninguno no fue significativa. Ninguna de las variables reproductivas fue significativa entre las mujeres que habían tenido asma en la niñez.

En las mujeres sin antecedentes de asma en la niñez, el riesgo de asma actual aumenta con el aumento del número de partos y disminuye con el empleo de los anticonceptivos orales. Los hallazgos apoyan la hipótesis de que la aparición de asma en la edad adulta podría estar relacionado con las hormonas femeninas, tanto endógenas como exógenas. Los cambios en las respuestas a las citocinas durante el embarazo podrían conducir al desarrollo de asma en las mujeres.

COMENTARIO: *Desde hace mucho tiempo se ha asumido que la predominancia femenina del asma que se inicia después de la niñez temprana guarda relación con las diferencias hormonales entre el hombre y la mujer. La encuesta "The Tasmanian Survey" empleada en este estudio tiene la ventaja de su diseño prospectivo, que siguió a los sujetos por más de 20 años. Tanto un mayor número de partos, como un menor empleo de anticonceptivos orales, estuvieron asociados con la tendencia a desarrollar asma después de la niñez.*

Los autores proponen que el empleo prolongado de anticonceptivos podría resultar en "cambios acumulativos duraderos en el sistema inmunitario que conducen al asma." Para determinar si esto es cierto se necesitan estudios adicionales, incluso de la caracterización inmunológica de los sujetos en estudio.

S. A. T.

Jenkins MA, Dharmage SC, Flander LB, et al: Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women.

Clin Exp Allergy. 2006;36:609-613. ◆◆

¿Cuál es el mediador del asma en el fenotipo atópico?

SI bien el lazo entre la atopía y el asma en la niñez es bien conocido, la respiración sibilante puede ser de naturaleza atópica o no. Contar con información acerca de las características de la sibilancia dentro de los fenotipos atópicos podría contribuir a aclarar la asociación entre atopía y respiración sibilante. Se emplearon datos provenientes de una cohorte de nacimiento en Inglaterra para comparar las características de la respiración sibilante entre fenotipos atópicos, así como para identificar factores de riesgo del desarrollo de respiración sibilante.

El estudio incluyó 1.456 niños nacidos en la isla de Wight en 1989. Se recogieron a intervalos regulares datos sobre el asma, las enfermedades alérgicas y los factores de riesgo asociados desde el nacimiento hasta los 10 años. Se definieron los fenotipos atópicos según los resultados de las pruebas epicutáneas efectuadas en la mayoría de los niños a la edad de 4 y de 10 años. Se evaluaron las características de la respiración sibilante y los factores de riesgo dentro de estos fenotipos.

Se hizo la prueba epicutánea en 823 niños a los 4 y los 10 años de edad para determinar el fenotipo atópico. De los 340 niños que desarrollaron respiración sibilante para la edad de 10 años, el 57,6% nunca fue atópico, un 25,6% tenía atopía crónica de la niñez, un 13,2% tenía atopía demorada de la niñez, y un 3,5% tenía atopía precoz de la niñez. La prevalencia por vida de respiración sibilante varió según fenotipo: el 65% en los atópicos crónicos, el 52% en los atópicos demorados, un 38% en los atópicos precoces, y un 37% en los que nunca habían sido atópicos. En la atopía precoz de la niñez, el índice de diagnóstico de asma alcanzó el máximo a la edad de 4 años, y disminuyó a partir de entonces. Los índices de asma variaron poco durante los primeros 10 años en la atopía demorada de la niñez y en los que nunca fueron atópicos, pero aumentaron progresivamente en la atopía crónica de la niñez.

Los factores de riesgo para la respiración sibilante varían según fenotipo. Entre los que nunca presentaron atopía, el riesgo estaba aumentado en los varones, los niños de bajo peso de nacimiento o que tenían infecciones de pecho recurrentes, los que tenían síntomas nasales en la infancia, y aquellos cuyos padres fumaron durante los primeros 4 años de vida del niño. Los antecedentes familiares de alergia también fueron un factor significativo de riesgo. La lactancia materna exclusiva tuvo un efecto protector contra la respiración sibilante atópica en la niñez temprana. Los factores de riesgo de la respiración sibilante atópica demorada incluyeron el asma materno, los antecedentes familiares de urticaria y tener un perro como mascota.

Las características y los factores de riesgo de la respiración sibilante en la niñez difieren según el fenotipo atópico. Si bien el fenotipo de atopía crónica de la niñez se asocia con la prevalencia más elevada y la respiración sibilante de mayor importancia clínica, en su mayor parte la respiración sibilante afecta al fenotipo nunca atópico. La atopía es probablemente uno de los muchos factores que afectan las vías respiratorias que conducen al desarrollo de asma en la niñez. Es necesario un mayor estudio de estos factores interrelacionados.

COMENTARIO: Esta numerosa y bien definida cohorte de nacimiento proporciona hallazgos interesantes, algunos de los cuales apoyan otras observaciones y otros desafían datos anteriores. Por cierto, el hallazgo de que un número substancial de niños mayores con respiración sibilante no son atópicos es un poco sorprendente. El debate sobre los efectos ambientales, sexuales y genéticos sobre la respiración sibilante, con o sin atopía, es de particular interés. La variabilidad genética de esta cohorte es probablemente limitada debido a estar localizada en una isla. Sin embargo, estos datos son de valor para aumentar nuestro conocimiento de la respiración sibilante en los niños.

D.K. L.

Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH: Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes?

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:84-91. ♦♦

Más sobre los agonistas β de acción prolongada en el asma

LOS agonistas β de acción prolongada mejoran los síntomas de asma, pero existe preocupación acerca de la posibilidad de que su uso habitual se asocie a un empeoramiento del control de la enfermedad. No está claro el verdadero riesgo de exacerbaciones graves, exacerbaciones que amenacen la vida o exacerbaciones fatales del asma asociadas con estos medicamentos. Se efectuó un metaanálisis para examinar el riesgo de exacerbaciones graves del asma y de muerte relacionada con asma en pacientes que toman agonistas β de acción prolongada.

Se hizo una investigación de la literatura en busca de estudios aleatorizados y controlados con placebo del empleo de agonistas β de acción prolongada en pacientes con asma. Todos los estudios duraron 3 meses o más y permitieron recurrir a los agonistas β de acción corta según necesidad. Los resultados de interés fueron las exacerbaciones graves que requirieron hospitalización, las exacerbaciones que pusieron en riesgo la vida y requirieron intubación y ventilación, y los casos de muerte relacionada con asma.

El análisis incluyó 33.826 pacientes provenientes de 19 estudios. Otros estudios, 28 en total, no proporcionaron datos acerca de los resultados de interés. Tanto las exacerbaciones graves como las que ponían en riesgo la vida aumentaron con los agonistas β de acción prolongada: cociente de probabilidades (CP) de 2,6 y 1,8, respectivamente. Tanto el salmeterol como el formoterol estaban asociados con un aumento del riesgo de hospitalización: CP de 1,7 y 3,2, respectivamente. El riesgo de hospitalización estaba aumentado para los niños, CP de 3,9; y para los adultos, CP de 2,0. El aumento del riesgo absoluto de hospitalización de 6 meses fue de un 0,7%.

Los agonistas β de acción prolongada estuvieron asociados significativamente con un aumento del riesgo de muerte relacionada con asma: CP de 3,5. La mayoría de los casos de muerte tuvieron lugar en el estudio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial. La diferencia en el riesgo combinado de este resultado, incluyendo estudios en los que no hubo muerte, fue del 0,07%.



Este metaanálisis apoya el riesgo aumentado de exacerbaciones graves y de las que amenazan la vida en el asma, así como de la muerte relacionada con el asma en pacientes que toman agonistas β de acción prolongada. Los riesgos de exacerbaciones graves y fatales están aumentados de 2 a 4 veces, si bien el impacto sobre el total de las muertes relacionadas con asma parece pequeño. Los hallazgos tienen repercusiones con respecto al debate actual acerca del uso clínico de los agonistas β de acción prolongada y de su continua disponibilidad.

COMENTARIO: *El debate respecto al cociente riesgo/beneficio de los agonistas β de acción prolongada no se resolverá con un metaanálisis más. En mi opinión, hay una señal de cierto riesgo en algunos pacientes con los agonistas β de acción prolongada, pero el riesgo no resulta en la cifra sugerida de 4.000 muertes por año, como lo pone en evidencia la falta de un aumento epidemiológico en el índice de mortalidad por asma con el aumento del empleo de fluticasona y salmeterol. Por lo tanto, me siento cómodo al emplear agonistas β de acción prolongada dentro de un enfoque global del asma, pero por otra parte siento que estos medicamentos a veces se emplean sin necesidad y que es apropiado incluir la consideración del riesgo.*

D. K. L.

Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE: *Meta-analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths.*

Ann Intern Med. 2006;144:904-912. ◆◆

El papel del omalizumab en el asma

LA inmunoglobulina E es la clave de la patofisiología del asma, incluyendo la sensibilización a alérgenos y la aparición de síntomas al repetirse la exposición al alérgeno. Se ha demostrado que la terapia anti-IgE con omalizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante anti-IgE humanizado por combinación con IgG1 humana, reduce tanto las reacciones asmáticas precoces como tardías a los alérgenos, pero su papel en el manejo clínico del asma no está claro. Se emplea un contexto clínico para ilustrar las cuestiones que rodean el empleo del omalizumab en el tratamiento del asma.

Hasta la fecha, hay cuatro estudios aleatorizados que han comparado al omalizumab por vía subcutánea con placebo en pacientes con asma que necesitaban corticoesteroides inhalados. Los cuatro estudios indicaron beneficios clínicos debidos al omalizumab. Tres estudios en pacientes con asma persistente de moderada a grave revelaron reducciones en el número de exacerbaciones por paciente y en el porcentaje de pacientes con exacerbaciones. En un estudio en pacientes con asma más grave, la frecuencia de exacerbaciones no cambió, si bien la dosis de corticoesteroide inhalado se redujo con el omalizumab.

Las indicaciones clínicas del omalizumab incluyen a pacientes asmáticos alérgicos que requieren dosis altas de corticoesteroides inhalados y aquellos con una enfermedad inestable conducente a exacerbaciones frecuentes. Para calcular la dosis de omalizumab se necesita medir la IgE total del suero. La dosis recomendada es de 0,016 mg/kg por unidad internacional de IgE, administrada por vía

subcutánea cada 2 a 4 semanas. El omalizumab es caro, siendo el costo promedio de US\$ 12,000 por año. La respuesta al tratamiento puede demorar, si bien la mayoría de los que responden lo hacen dentro de las 12 semanas. Entre las cuestiones de seguridad se incluye un posible aumento del riesgo de cáncer; también se han documentado algunos casos de anafilaxis.

Se repasan las consideraciones clínicas del empleo del omalizumab en el asma. Antes de recomendar esta forma de terapia anti-IgE hay que evaluar el cumplimiento del tratamiento actual por parte del paciente y otras posibles alternativas terapéuticas. Se necesitan estudios adicionales para esclarecer los factores asociados con la variabilidad de la respuesta al omalizumab.

COMENTARIO: *La terapia anti-IgE plantea más interrogantes que respuestas. Este breve artículo, que recurre a una viñeta clínica, resume el posible papel de este aún controvertido tratamiento del asma. No se menciona la intrigante posibilidad de que su empleo concomitante permita alcanzar dosis más altas de inmunoterapia.*

R. J. M.

Strunk RC, Bloomberg GR: *Omalizumab for asthma.*

N Engl J Med. 2006; 354:2690-2694. ◆◆

TRIFECTA: MONITORIZACIÓN DEL ASMA

Recuento de células del esputo

EL recuento de células del esputo es una medida definitiva de la inflamación de las vías respiratorias. Estudios recientes han sugerido recurrir a este recuento como guía para el tratamiento del asma. Se analizaron los efectos de este enfoque sobre las exacerbaciones del asma.

Este estudio multicéntrico y aleatorizado incluyó 107 pacientes adultos con asma. Los pacientes se asignaron a una de dos estrategias de directrices de tratamiento. En la estrategia clínica, el tratamiento se basaba en los síntomas y la espirometría; en la estrategia del esputo, la terapia con corticoesteroides se ajustó de manera de mantener el recuento de células del esputo a un nivel del 2% o menos. Después de una fase inicial de 1 mes para determinar el tratamiento mínimo necesario para mantener el control del asma, los pacientes continuaron con el tratamiento asignado por 2 años a partir de la línea base. Se compararon el número, tipo y gravedad de las exacerbaciones del asma.

En la fase 1, la demora en obtener un control de la enfermedad y el número y la duración de las exacerbaciones fueron similares con las dos estrategias. La mayoría de los pacientes satisficieron los criterios correspondientes al asma de moderada a grave. Durante la fase 2, hubo un total de 126 exacerbaciones en 63 pacientes. Alrededor del 63% de las exacerbaciones se observaron en los pacientes sometidos a la estrategia clínica y un 37% de ellas se observó en los sometidos a la estrategia del esputo. El 80% de las exacerbaciones fueron leves; cuando se efectuó el examen del esputo antes de cualquier tratamiento, la mayoría de las exacerbaciones fueron no eosinofílicas.

La estrategia del esputo se asoció con una



prolongación de 213 días en la demora de la primera exacerbación—490 días en los pacientes en los que se consideró necesario el tratamiento con agonistas β_2 de acción prolongada. La estrategia del esputo también proporcionó una reducción del 49% en el cociente de riesgo relativo y una reducción de un tercio de las exacerbaciones que requirieron terapia con prednisona. La dosis acumulativa de corticoesteroides fue similar en los dos grupos.

El empleo del recuento de células del esputo para guiar el tratamiento del asma puede reducir las exacerbaciones. La mayor parte del beneficio surge de una reducción de las exacerbaciones eosinofílicas en pacientes con asma de moderada a grave. Tanto en las exacerbaciones eosinofílicas como en las no eosinofílicas, la gravedad se reduce sin aumento de la dosis de corticoesteroides. La frecuencia de exacerbaciones no eosinofílicas no fue afectada.

COMENTARIO: *En los pacientes con tratamiento óptimo, la mayoría de las exacerbaciones son leves y no están asociadas con eosinofilia en el esputo. No se pudieron prevenir todas las exacerbaciones siguiendo las directrices de tratamiento actuales. Sin embargo, el empleo del recuento de células del esputo redujo el riesgo global de exacerbaciones en un 49%, redujo el número de exacerbaciones graves en un 66%, y prolongó el tiempo de aparición de la primera exacerbación. Los pacientes que más probabilidades tienen de beneficiarse de la monitorización del recuento de células del esputo son aquellos con asma de moderada a grave sometidos a tratamiento de control múltiple.*

B. E. C.

Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al: *Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations.*

Eur Respir J. 2006;27:483-494. ◆◆

La espirometría más el eNO

SE necesitan nuevos enfoques para identificar a los pacientes con asma con riesgo elevado de exacerbaciones. La medición del óxido nítrico exhalado (eNO) es una prueba simple y sensible, aunque no específica, de inflamación de las vías respiratorias. Este estudio prospectivo evaluó la capacidad del eNO más la espirometría de predecir el riesgo de exacerbaciones en los pacientes con asma.

El estudio incluyó 44 pacientes adultos con asma clínicamente estable que habían tomado fluticasona 250 μ g/salmeterol 50 μ g por no menos de 3 años. Todos fueron sometidos a la medición del eNO y a estudios de la función pulmonar. Se evaluaron los resultados de estas pruebas para determinar su capacidad de predecir las exacerbaciones clínicas del asma durante un período de seguimiento de 18 meses.

Durante el seguimiento, 22 pacientes tuvieron al menos una exacerbación, incluso 16 pacientes con dos exacerbaciones y 6 que debieron ser hospitalizados. El riesgo de exacerbación fue del 65% en los pacientes con un FEV₁ del 76% de lo pronosticado o menos, en comparación con un 15% en los pacientes con un FEV₁ inicial superior al 76%. En el análisis de curvas ROC

(receiver operating characteristics) para discriminación diagnóstica, un valor de corte del 76% pronosticado para el FEV₁ tuvo una sensibilidad del 91%; una especificidad del 50%; y valor de predicción positivo y negativo del 65% y el 85%, respectivamente.

El NO exhalado también estaba asociado con el riesgo de exacerbaciones. Hubo exacerbaciones en el 76% de los pacientes con valores de línea base de eNO de 28 ppb o más, en comparación con el 33% de aquellos que tenían valores de eNO más bajos. La combinación de los criterios de 28 ppb o más de eNO con un FEV₁ de 76% o menos de lo pronosticado identificó a un grupo de 13 pacientes con una probabilidad del 85% de sufrir exacerbaciones. Para los 9 pacientes con valores de eNO más bajos y de FEV₁ más altos, el índice de exacerbación fue cero.

La combinación de datos de línea base relativos al eNO y al FEV₁ puede ayudar a predecir el riesgo de exacerbaciones en los pacientes que reciben tratamiento para el asma. Los valores límite definidos empleados en este estudio identifican un grupo de pacientes con asma “estable” con un riesgo muy elevado de sufrir exacerbaciones. Se necesitan más estudios para validar estos valores límite definidos y definir la respuesta terapéutica eficaz.

COMENTARIO: *Dr. Gelb y colaboradores evaluaron la utilidad diagnóstica de la medición del FEV₁ y del eNO para predecir las exacerbaciones del asma en 44 asmáticos no fumadores. La posibilidad de medir tanto la función pulmonar como el eNO podría tener varias ventajas en la práctica clínica. Podría ser útil para identificar pacientes con riesgo de una exacerbación. En tal grupo tendríamos oportunidad de intentar un ataque anticipado y modificar el régimen terapéutico. Además, nos daría una evidencia más objetiva para presentar al paciente al momento de insistir en el cumplimiento del tratamiento. Sería beneficioso efectuar más estudios para definir claramente el nivel de eNO que serviría de valor límite definido para el control del asma en el entorno clínico.*

T. L. H.

Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, et al: *Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics.*

Chest. 2006;129:1492-1499. ◆◆

Proteína C-reactiva de alta sensibilidad

SE reconoce a la proteína C-reactiva (PCR) como un marcador de la inflamación sistémica. Las nuevas pruebas de alta sensibilidad (PCR-as) de la PCR pueden demostrar la existencia de inflamación de baja intensidad en las enfermedades cardiovasculares y en la diabetes, pero los resultados en el asma no son claros. Se analizaron los resultados en pacientes con asma y las repercusiones clínicas de las cifras de PCR-as.

El estudio incluyó 45 pacientes adultos con asma, de los cuales 22 nunca habían recibido esteroides y 23 usaban en ese momento corticoesteroides inhalados, junto con 14 controles sanos. Se efectuaron pruebas PCR-as



del suero y los resultados se compararon con las características clínicas y el recuento de células del esputo.

Los pacientes con asma que nunca habían recibido esteroides tenían un nivel promedio de PCR-as de 1,33 mg/l—más elevado que los controles sanos (promedio de 0,2 mg/l) pero no significativamente diferente de los pacientes con asma tratados con esteroides (promedio de 0,9 ng/ml). En aquellos que no habían recibido esteroides, la PCR-as estaba negativamente correlacionada con los valores de la función pulmonar y correlacionada positivamente con el recuento de eosinófilos en el esputo. No se observaron correlaciones significativas en los pacientes tratados con esteroides.

La PCR de alta sensibilidad podría ser un marcador indirecto de inflamación de las vías respiratorias en el asma. En los pacientes con asma que no reciben corticosteroides, los valores elevados de PCR-as en suero se asocian con una disminución de la función pulmonar y un aumento de la eosinofilia en el esputo. Queda por evaluar el valor clínico de la PCR-as en el asma.

COMENTARIO: La elevación de la PCR medida por el método de alta sensibilidad se asocia con una limitación obstructiva del flujo aéreo e inflamación de las vías respiratorias. Se ha demostrado que esto constituye un marcador indirecto en pacientes que no han recibido esteroides y podría reflejar inflamación de las vías respiratorias, conforme a las mediciones del aumento del número de eosinófilos en el esputo y función pulmonar.

B. E. C.
Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al: High sensitivity C-reactive protein in asthma.

Eur Respir J. 2006;27:908-912. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

El NO nasal es útil para evaluar la rinosinusitis crónica

EL óxido nítrico exhalado es una medida útil y no invasiva de la inflamación de las vías respiratorias en el asma. Se evaluó el óxido nítrico nasal (nNO) en la monitorización de la respuesta al tratamiento en la rinosinusitis crónica (RSC). Un total de 90 pacientes con RSC fueron sometidos a mediciones de nNO antes y después del tratamiento médico o quirúrgico. Los niveles de línea base de nNO estaban inversamente correlacionados con las anomalías observadas en las tomografías computarizadas. Después del tratamiento, el aumento porcentual de nNO se correlacionó con una mejoría de la puntuación de síntomas de RSC. El nNO también se correlacionó con cambios en el tiempo de aclaramiento de la sacarina, los cambios endoscópicos y la gradación de los pólipos. La medición del óxido nítrico nasal podría ser una prueba simple, no invasiva, para evaluar la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico de la RSC.

COMENTARIO: Se ha demostrado que el óxido nítrico exhalado es un recurso útil para medir la inflamación de las vías respiratorias en el asma. Como la evaluación

de la respuesta del paciente a las distintas terapias de la RSC siempre ha sido difícil, estos investigadores estudiaron los efectos de la terapia médica y quirúrgica de la RSC sobre los niveles de NO nasal para determinar si este parámetro podría utilizarse como un indicador objetivo de eficacia. Observaron que el NO nasal proporcionó una medida valiosa, no invasiva de la respuesta terapéutica en la RSC. Esta medida se correlacionó bien con la percepción de mejoría del paciente, así como con los cambios endoscópicos, la gradación de los pólipos, y la puntuación quirúrgica. Se necesitarán estudios adicionales para confirmar estos interesantes resultados. V.M.D. Struben y colaboradores han escrito una reseña interesante del NO nasal y la alergia nasal (*Allergy*. 2006;61:665-670).

E. J. B.

Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G: Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy.

Allergy. 2006;61:717-724. ◆◆

¿Cuál es el pronóstico de la disfunción de las cuerdas vocales?

SE informa que la instrucción del paciente y la terapia del habla tienen un alto índice de éxito en los pacientes con disfunción de las cuerdas vocales (DCV), pero poco se sabe con respecto a los resultados a largo plazo de este trastorno funcional. Estos autores intentaron ponerse en contacto con 49 pacientes con diagnóstico de DCV durante un período de 13 años. De estos pacientes, 28 tenían solamente DCV inducida por el ejercicio, mientras que 20 tenían DCV de aparición espontánea. Se pudo establecer contacto con 28 pacientes. De 11 pacientes con DCV espontánea, 8 habían seguido el consejo de procurar terapia del habla y todos habían aprendido a controlar sus síntomas. En 6 pacientes con DCV inducida por el ejercicio se recomendó el pretratamiento con un anticolinérgico por inhalación con el que se logró prevenir los síntomas. Excepto en 2 pacientes con ambas formas de disfunción—espontánea e inducida por el ejercicio—todos los pacientes estaban libres de síntomas cuando se realizó el seguimiento. Las recomendaciones de tratamiento varían según fenotipo de DCV; en la mayoría de los casos los síntomas terminan resolviéndose.

COMENTARIO: La disfunción de las cuerdas vocales es un desafío que enfrente regularmente en la clínica. Este artículo es útil, ya que no hay en la literatura datos de largo plazo. Estos autores sugieren que la terapia anticolinérgica por inhalación podría ser específica para la DCV inducida por el ejercicio y que la terapia del habla es eficaz, si bien la resolución espontánea es frecuente cualquiera sea el tratamiento. Mi experiencia concuerda con esta última evaluación, pero tendré que probar la terapia.

D. K. L.

Doshi DR, Weinberger MM: Long-term outcome of vocal cord dysfunction.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:794-799. ◆◆

Variabilidad del asma grave en los niños

LOS pacientes con asma no permanecen necesariamente en la misma categoría de gravedad de la enfermedad todo el tiempo, lo que podría contribuir a que el tratamiento sea inadecuado. Este estudio combinó datos provenientes de cinco estudios aleatorizados de 12 semanas para evaluar la variabilidad de la gravedad del asma a lo largo del tiempo. El análisis incluyó a 276 niños con asma de moderada a grave, todos los cuales habían sido tratados solamente con agonistas β_2 de acción corta y luego tratados con placebo. En promedio, los niños satisficieron todos los criterios de asma persistente moderada o grave durante el 56% de las semanas. En base a los síntomas de asma, estuvieron en la categoría intermitente durante el 48% de las semanas, en la categoría leve el 31%, y en la categoría de moderada a grave el 22%. Sobre la base del consumo de albuterol, los porcentajes fueron 57%, 27% y 15%, respectivamente. Basándose en la lectura del flujo espiratorio máximo, más de un tercio de los niños tuvieron 15 ó más cambios en la gravedad de asma en el curso de 12 semanas. En los niños con asma son frecuentes los cambios de clasificación de la gravedad de la enfermedad, especialmente en los que el control de la enfermedad no es adecuado. Confiar en una sola evaluación podría conducir a una subestimación de la gravedad del asma.

COMENTARIO: Este singular estudio le permitió a los investigadores monitorizar de cerca la "historia natural" de la gravedad del asma en niños de 4 a 11 años de edad. No me sorprende ver la gran variabilidad en el grado de síntomas o signos de asma que los niños muestran en cualquier momento dado. Los autores piensan que esta observación podría ser responsable de que se omita el diagnóstico de asma en muchos niños. Mientras que esto podría ser cierto, quizás la lección más importante que debemos recoger de estas observaciones es que es necesario realizar un seguimiento regular de los niños con asma a fin de poder detectar a tiempo los momentos en que su bienestar requiere más control.

J. A. A.

Chippis BE, Spahn JD, Sorkness CA, et al: Variability in asthma severity in pediatric subjects with asthma previously receiving short-acting β_2 agonists.

J Pediatrics. 2006;148:517-521. ♦♦

¿Cuál es el efecto del tabaquismo sobre la incidencia de asma?

CONTINÚA el debate respecto a la contribución del hábito de fumar al desarrollo del asma. Se emplearon datos provenientes de un estudio de cohorte efectuado en niños alemanes para evaluar los efectos del tabaquismo, tanto activo como pasivo, sobre la incidencia del asma en la adolescencia. Los fumadores activos tenían una incidencia más alta de respiración sibilantes, cociente de índices de incidencia (CII) de 2,30; y de sibilancia sin resfrío, CII de 2,76. El tabaquismo activo también estaba asociado con un índice más alto de asma diagnosticada,

CII de 2,56. El riesgo aumentó con una mayor duración e intensidad del hábito. En los fumadores con atopía, el riesgo de sibilancia sin resfrío aumentó con niveles de línea base más bajos de al-antitripsina en plasma. Los nuevos resultados sugieren que el tabaquismo activo aumentó el riesgo de asma durante la adolescencia. El tabaquismo pasivo no tiene un efecto aparente sobre estos resultados respiratorios.

COMENTARIO: Si bien fumar cigarrillos es un factor de riesgo conocido para muchas enfermedades crónicas, incluso la cardiopatía coronaria y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sus efectos sobre el desarrollo del asma continúan siendo controvertidos. Hay poca duda de que el fumar puede empeorar el asma. Este estudio enfoca una gran cohorte de adolescentes seguidos durante un período de más de 7 años. Los hallazgos indican que el hábito de fumar (activo) es un factor de riesgo importante en la incidencia de respiración sibilante y de asma en la adolescencia. El riesgo aumenta con la duración y la intensidad del hábito de fumar.

E. J. B.

Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, et al: Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany.

Thorax. 2006;61:572-578. ♦♦

Los síntomas relativos a las vías respiratorias superiores aparecen primero en personas que trabajan con anhídrido ácido.

LA exposición ocupacional a los anhídridos de ácidos orgánicos (AAO) se asocia a un índice elevado de sensibilización, rinitis y asma. Este estudio prospectivo evaluó los índices de síntomas oculares y de las vías respiratorias en todos los empleados nuevos de tres plantas que manipulaban AAO. Los 146 obreros estudiados estaban expuestos a un nivel promedio de AAO de 6 a 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La incidencia por 1.000 años de exposición a los AAO fue de 91 para los síntomas oculares, de 64 para los nasales, de 46 para los faríngeos, y de 31 para los de las vías respiratorias inferiores. Los índices sintomáticos fueron más elevados en los fumadores y los trabajadores con atopía. Aun cuando la exposición es baja, los AAO están asociados con altos índices de síntomas oculares y respiratorios. Los autores sugieren un límite ocupacional de AAO de menos de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

COMENTARIO: Los anhídridos de los ácidos orgánicos se emplean frecuentemente como endurecedores en sistemas de resinas epoxídicas. Son sensibilizadores potentes, aun a niveles bajos de exposición. Este singular estudio prospectivo evaluó a 146 sujetos en tres plantas que donde se empleaban AAO. Aun a niveles relativamente bajos de exposición (menos de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), los trabajadores desarrollaron síntomas oculares y de las vías respiratorias. El tabaquismo y la atopía fueron factores de riesgo de sensibilización independientes, si bien el mecanismo preciso se desconoce.

E. J. B. >>>

Nielsen J, Welinder H, Bensyrd I, et al: *Ocular and airway symptoms related to organic acid anhydride (OAA) exposure--a prospective study.*

Allergy. 2006;61:743-749. ♦♦

¿Cómo afectan las infecciones víricas a las pruebas cutáneas?

LOS Los resultados de las pruebas cutáneas pueden ser afectados por muchos factores, tales como el tratamiento con antihistamínicos. El presente estudio examinó los efectos de la infección por virus sincicial respiratorio (VSR) sobre los resultados de las pruebas cutáneas. Se efectuaron pruebas cutáneas con alérgenos inhalados en 16 adultos antes de la inoculación experimental con VSR y hasta 21 días después la misma. Aun en los sujetos en los que no hubo reacción mensurable a las pruebas cutáneas en un principio se observó un aumento del área de pápula y reacción eritematosa en respuesta a las pruebas cutáneas con histamina y con alérgenos después de la exposición al VSR. Se observaron también reacciones nuevas a los alérgenos. Los resultados alterados de las pruebas cutáneas persistieron hasta 21 días después de la inoculación. Podría haber desempeñado un papel la regulación en alza de las vías relacionada con la inflamación neurógena, lo que contribuiría a explicar algunas de las complicaciones reconocidas de la infección por VSR. Estos resultados demuestran que las infecciones víricas pueden alterar los resultados de las pruebas cutáneas.

COMENTARIO: *La infección por el virus sincicial respiratorio sigue siendo significativa y frecuente en los niños, tanto atópicos como normales. Los resultados de este estudio nos recuerdan que la inflamación neurógena inducida por virus podría mediar en muchas de las manifestaciones no infecciosas del VSR. Quizás deberíamos demorar las pruebas cutáneas de 4 a 6 semanas cuando se sospeche una infección respiratoria viral en niños sometidos a evaluación de alergia.*

A. M.

Skoner DP, Gentile DA, Angelini B, et al: *Allergy skin test responses during experimental infection with respiratory syncytial virus.*

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:834-839. ♦♦

El montelukast no afecta el crecimiento lineal

ESTE estudio fue diseñado para determinar si el montelukast, un fármaco antileucotrieno, afecta el crecimiento de los niños con asma en comparación con el corticosteroide inhalado (CEI) beclometasona. En este estudio multicéntrico se asignaron aleatoriamente 360 niños asmáticos, de 6 a 9 años de edad, a 56 semanas de tratamiento con montelukast 5 mg/d, beclometasona 200 µg dos veces al día, o placebo. La velocidad de crecimiento lineal no fue significativamente diferente entre los grupos montelukast y placebo. En los niños asignados a la beclometasona, el índice promedio de crecimiento fue 0,78 cm menos que con placebo. Ambos tratamientos activos redujeron el porcentaje de días en los que se

recurrió a los agonistas β , en comparación con el placebo. El tratamiento con montelukast no afecta adversamente el crecimiento de los niños con asma. Por contraste, 1 año de tratamiento con el CEI beclometasona se asocia a una reducción significativa de la velocidad de crecimiento lineal.

COMENTARIO: *Si bien los resultados no sorprenden, este estudio tenía que hacerse y nos proporciona datos tranquilizadores. Las respuestas al esteroide también nos recuerdan utilizar la menor dosis eficaz de CEI en los niños.*

A. M.

Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, et al: *Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone or placebo: a 56-week randomized double-blind study.*

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:800-807. ♦♦

Biopelículas bacterianas en el oído medio

ESTUDIOS recientes presentan la posibilidad de que la otitis media (OM) crónica esté relacionada con la presencia de biopelículas en la mucosa del oído medio. Se buscaron indicios de biopelículas en especímenes de biopsia de la mucosa del oído medio provenientes de 26 niños sometidos a timpanostomía con motivo de otitis media con efusión y/o con OM recurrente. De 24 muestras de fluido sometidas a la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa, todas fueron positivas para uno o más patógenos de la OM. Por contraste, el cultivo solamente produjo resultados positivos en 6 de 27 casos. La microscopía confocal láser, efectuada con sondas genéricas y específicas para ciertas especies, detectó biopelículas de la mucosa en el 92% de los especímenes de biopsia examinados. No se encontraron biopelículas en una serie de 8 especímenes de biopsia provenientes de niños sometidos a colocación de implante coclear. Las biopelículas del oído medio podrían contribuir a la patogénesis y a la naturaleza crónica de la OM en los niños.

COMENTARIO: *El concepto de biopelícula como una explicación de la fuente de antígeno en las enfermedades crónicas de la mucosa respiratoria es fascinante. Hay artículos que apoyan la posibilidad de que el mismo fenómeno ocurra en la mucosa sinusal. Es posible que algunos casos de enfermedad de los senos paranasales o del oído con cultivos negativos se deban a bacterias. ¿Y qué pasa con el asma crónica? Sin embargo, no sabemos qué hacer en estos casos, ya que los antibióticos son relativamente ineficaces contra las bacterias presentes en la biopelícula. Los clínicos deben vigilar esta interesante literatura.*

D. K. L.

Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieske A, et al: *Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media.*

JAMA. 2006; 296:202-211. ♦♦

El formoterol frente al salbutamol

AUN con los corticoesteroides inhalados y el salbutamol de rescate, algunos pacientes tienen síntomas continuos de asma. Se comparó el formoterol con el salbutamol como medicamento de rescate para el asma. En forma aleatorizada y cruzada, 211 pacientes adultos con asma recibieron un tratamiento de 3 semanas con formoterol 4,5 µg según necesidad y salbutamol 100 µg por medio de un inhalador Turbuhaler. Los pacientes tuvieron una mejor función pulmonar y un mejor control de los síntomas mientras recibían formoterol, en comparación con el salbutamol. El formoterol se asoció con puntuaciones de síntomas diurnos y nocturnos más bajas, flujo espiratorio máximo más alto, y un FEV₁ más alto. Más pacientes prefirieron el formoterol y pensaron que actuaba algo más rápido que el salbutamol. El formoterol parece ofrecer varias ventajas sobre el salbutamol como medicamento de rescate en el asma.

COMENTARIO: *Este estudio es oportuno, ya que recientemente se aprobó el uso de Symbicort en los Estados Unidos. Los resultados respaldan los datos publicados anteriormente sobre el empleo de la combinación de formoterol y budesonida como terapia de mantenimiento y como terapia según necesidad. Los pacientes prefirieron el formoterol en proporción de más de 2 a 1, y el formoterol condujo a un aumento significativo del FEV₁. Esto sigue respaldando el argumento de que el formoterol podría usarse como terapia según necesidad cuando esté disponible en la dosis más baja (4,5 µg) en los Estados Unidos.*

B. E. C.

Cheung D, van Klink HCJ, Aalbers R, for the OZON Study Group: Improved lung function and symptom control with formoterol on demand in asthma.

Eur Respir J. 2006;27:504-510. ◆◆

Más sobre polimorfismo y asma

SE ha sugerido la existencia de un polimorfismo del factor de necrosis tumoral α (TNFα)-308, un promotor de genes, como un factor genético que afecta la susceptibilidad al asma. Una investigación de la literatura identificó 15 estudios de control de caso que abordaron este tema. El metaanálisis incluyó 2.409 pacientes con asma y 3.266 controles. Empleando un modelo de efectos aleatorios el análisis reveló una asociación significativa entre la susceptibilidad al asma y el alelo TNF2, cociente de probabilidades (CP) de 1,37. En los homocigotos TNF2, los CP fueron de 2,01 en comparación con los homocigotos TNF1 y de 1,51 en comparación con los heterocigotos TNF2/1. Los heterocigotos TNF2/1 también tenían una susceptibilidad aumentada en comparación con los homocigotos TNF 1/1, CP de 1,47. El alelo TNF2 del promotor de gen TNFα se asocia con un aumento de la susceptibilidad al asma. Se necesitan estudios más extensos para esclarecer los efectos funcionales de este factor genético de riesgo.

COMENTARIO: *Todos entendemos que el asma es un estado complejo determinado por factores genéticos y ambientales. El estudio de genes candidatos podría*

proporcionar conocimientos útiles sobre las asociaciones gen-enfermedad, pero han sido criticados debido a la frecuente falta de repetición. Este metaanálisis aborda algunas de las contradicciones de los estudios anteriores y concluye que el alelo TNF2 confiere un riesgo significativo de desarrollar asma.

E. J. B.

Gao J, Shan G, Sun B, et al: Association between polymorphism of tumor necrosis factor α-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis.

Thorax. 2006;61:466-471. ◆◆

Evaluación de las pruebas con alérgeno de látex

UN estudio anterior reveló que solamente un 0,6% del personal de atención médica de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos con síntomas alérgicos relacionados con los guantes de látex tenía una prueba CAP positiva. Este estudio comparó los resultados de la prueba UNICAP 100 original para la IgE anti-alérgeno látex con una prueba CAP mejorada y un análisis inmunosorbente ligado a enzima (ELISA). Los resultados de la prueba CAP mejorada y de la prueba ELISA fueron altamente concordantes con los resultados de las pruebas CAP originales. De 64 muestras que fueron negativas con la prueba CAP original, 7 fueron positivas con la prueba CAP mejorada – un índice del 11%. Apenas 3 de estos resultados eran de clase 2 o superiores. La prueba ELISA fue positiva en apenas 6 de los especímenes negativos a la prueba CAP, y 3 eran positivos en forma marginal. En comparación con la prueba UNICAP 100, la prueba CAP mejorada y la prueba ELISA evaluadas en este estudio identificaron unos pocos casos adicionales de alergia al látex.

COMENTARIO: *La alergia al látex continúa siendo un desafío de diagnóstico para los alergólogos. Este estudio nos recuerda que en ausencia de un reactivo estandarizado para la prueba cutánea, debemos confiar en las imperfectas pruebas in vitro. Si bien no son perfectas, las pruebas in vitro en individuos con síntomas son bastante buenas, y probablemente mejores cuando se llevan a cabo en combinación.*

A. M.

Zeiss CR, Kurup VP, Elms N, Fink JN: Latex allergen IgE assays in the assessment of Veterans Affairs health care workers.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:840-843. ◆◆

Mejores resultados en el asma

SE sometió a prueba una intervención dentro del marco del departamento de emergencias (DE) para determinar su capacidad de mejorar los resultados en niños asmáticos con alto riesgo de morbilidad. El estudio incluyó a 488 niños asmáticos vistos en un DE pediátricas urbano. A un grupo se le ofreció una visita de seguimiento a una clínica de asma especializada localizada dentro

►►

del departamento. La visita incluyó un plan de acción con una prescripción de 3 meses de medicamentos de control, asesoramiento acerca de las modificaciones ambientales, y derivación de regreso al médico de atención primaria (MAP) del niño. Los controles recibieron la atención habitual. El 70% de los niños del grupo de intervención fueron atendidos en la clínica de asma. En este grupo los niños tuvieron menos visitas de atención al asma no programadas, riesgo relativo de 0,60. A los 6 meses, tenían más probabilidades de estar usando corticoesteroides inhalados y de estar libres de limitaciones de la calidad de vida. Al aprovechar el momento oportuno para la “enseñanza”, la intervención en el DE puede mejorar los resultados de los niños urbanos con asma.

COMENTARIO: Recientemente, ha habido una mayor publicación de estudios en la literatura pediátrica en los cuales el DE funciona como foco para el manejo a largo plazo del asma urbana. En este estudio controlado proveniente de Washington, D.C., se incluyó una clínica de seguimiento del asma (una visita) localizada en el DE. Se excluyeron expresamente los niños atendidos activamente por un MAP o un alergólogo, y aquellos que recibían un medicamento de control del asma. Los integrantes del grupo en estudio recibieron instrucción y una prescripción por 3 meses de un medicamento de control del asma y se los alentó a que vieran a su MAP. A los 6 meses, el grupo en estudio había tenido la mitad del número de visitas al DE en comparación con los controles. Sin embargo uno se pregunta si la prescripción de un medicamento de control fue la llave del éxito, ya que no hubo diferencia entre el grupo en estudio y los controles en el número de pacientes que volvieron a ver a su MAP. J. A. A.

Teach SJ, Crain EF, Quint DM, et al: Improved asthma outcomes in a high-morbidity pediatric population: results of an emergency department-based randomized clinical trial.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:535-541. ♦♦

Termoplastia bronquial para el asma

LA termoplastia bronquial es un procedimiento en el que se emplea energía de radiofrecuencia para reducir la masa de músculo liso en las paredes de las vías respiratorias a fin de reducir el potencial de broncoconstricción. Se describe la experiencia con la termoplastia bronquial en 16 pacientes adultos con asma estable, de leve a moderada. Los efectos colaterales fueron similares a los que ocurren después de la broncoscopia. La reactividad de las vías respiratorias mejoró en todos los pacientes: al seguimiento a los 2 años el PC₂₀ promedio se había duplicado 2,64 veces. En los meses subsiguientes al procedimiento, los diarios de los pacientes indicaron una mejoría en cuanto a días libres de síntomas y las mediciones de flujo máximo vespertino. Las cifras de la función pulmonar fueron estables. Se necesita más estudio para evaluar los riesgos y beneficios de la termoplastia bronquial en el tratamiento del asma.

COMENTARIO: Este estudio de 16 pacientes con limitaciones leves del flujo aéreo pero hiperreactividad bronquial significativa confirma la seguridad de la termoplastia a lo largo de un período de 2 años. Se probará que esta

intrigante intervención es una estrategia importante solamente después de que se lleven a cabo en forma apropiada estudios aleatorizados y controlados.

B. E. C.

Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al: Bronchial thermoplasty for asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:965-969. ♦♦

¿Qué es la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias?

UNA encuesta reciente reveló que un 11% de los niños tenían asma diagnosticada por un médico con síntomas actuales, mientras que un 17% adicional tenían respiración sibilante activa pero sin diagnóstico de asma. Se comparó la utilización y costos de los recursos en los niños con diagnóstico de asma y en aquellos que recibían medicamentos para el asma a pesar de no tener un diagnóstico de asma. Los pacientes se identificaron a partir de una base de datos de atención médica administrada que incluía más de 295.000 niños—un 6,7% tenían diagnóstico de asma, mientras que un 4,4% no tenían diagnóstico de asma pero aun así recibían medicamentos para el asma. Ambos grupos tenían un costo total de atención a la salud más alto que los niños de control, incluso más visitas de emergencia no relacionadas con el asma y más hospitalizaciones. Los costos relativos al asma eran más altos en el grupo con diagnóstico. Los niños con diagnóstico tenían más probabilidades de recibir medicamentos de control y corticoesteroides orales, mientras que los niños sin diagnóstico tenían más probabilidades de recibir agonistas β₂ de acción corta. Los niños que reciben medicamentos para el asma a pesar de no tener diagnóstico de asma tienen una morbilidad alta y una alta utilización de recursos. La vacilación de los médicos respecto al diagnóstico de asma podría reflejar una falta de conocimiento de los criterios o una preocupación al momento de rotular a un niño como “asmático.”

COMENTARIO: Este estudio de Stempel y colaboradores identifica con claridad un gran grupo de niños en los Estados Unidos que usa medicamentos para el asma sin confirmación de un diagnóstico de asma. Conuerdo con la evaluación de los autores de las posibles razones por las cuales estos niños no fueron clasificados como asmáticos por los médicos que prescribieron los fármacos para el asma. No es fácil “probar” el asma en forma objetiva, especialmente en niños de menos de 5 años de edad, adolescentes que solamente tienen síntomas cuando hacen ejercicio, o un niño que tiene bronquitis, se nota “congestionado,” y se le administra medicación para el asma en forma empírica. Es muy frecuente que a los niños se les diagnostique “enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias” en vez de asma. Quizás si más de estos niños fuesen derivados al especialista, se lograría una visión más clara de su afección.

J. A. A.

Stempel DA, Spahn JD, Stanford RH, et al: The economic impact of children dispensed asthma medications without an asthma diagnosis.

J Pediatr. 2006;148:819-823. ♦♦

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Este artículo describe las observaciones de un clínico notable recogidas durante varios años y constituye una contribución valiosa a la literatura de la anafilaxis. Es improbable que se estudie la anafilaxis en el ser humano con ensayos doble ciegos y controlados, de manera que debemos depender de excelentes colecciones de casos como esta. Si Ud. atiende pacientes, debería leer este artículo.

D. K. L.

Web LM, Lieberman P: Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:39-43. ♦♦

COMENTARIO: Esta reseña es un resumen muy completo de la literatura actual acerca de las bases científicas del tratamiento en el hogar de las exacerbaciones del asma.

B. E. C.

Reddel HK, Barnes DJ, on behalf of the Exacerbation Advisory Panel: Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations.

Eur Respir J. 2006;28:182-199. ♦♦

COMENTARIO: Cuanta más perplejidad cause una enfermedad, tanto más variables son los enfoques clínicos. Esto es lo que ocurre con la dermatitis atópica. Este informe de consenso proveniente del EAACI y de la AAAAI brinda cierto orden a nuestros conocimientos de la genética, pasando por la inmunopatología y el diagnóstico, al tratamiento.

R. J. M.

Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:152-169. ♦♦

COMENTARIO: La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema común que afecta a todo consultorio que se dedica a la atención de la alergia activa. La obesidad y el tabaquismo están remotamente asociados con este trastorno, y la genética podría desempeñar un papel importante. Esta excelente reseña cubre la epidemiología, el diagnóstico, las complicaciones y el tratamiento de este problema.

E. J. B.

Maayyedi P, Talley N: Gastro-oesophageal reflux disease (GERD).

Lancet. 2006;367:2086-2100. ♦♦

COMENTARIO: Esta es una revisión amplia de los mecanismos que impulsan la inflamación de las vías respiratorias y de la hipótesis de que múltiples "ataques" conducen a una obstrucción más grave de las vías respiratorias y una expresión fenotípica de asma.

B. E. C.

Pavord ID, Birring SS, Berry M, et al: Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease.

Eur Respir J. 2006;27:884-888. ♦♦

COMENTARIO: ¿Cuántas veces nos ha preguntado un paciente o un padre: "Por qué los alérgenos son tanto más comunes en la actualidad"? Esta revisión actualizada resume muy bien los datos que deberían servir de fundamento a nuestras respuestas a esta pregunta.

S. A. T.

Bernsen RMD, van der Wouden JC, Nagelkerke NJD, de Jongste JC: Early life circumstances and atopic disorders in childhood.

Clin Exp Allergy. 2006;36:858-865. ♦♦

COMENTARIO: Este material de lectura es muy útil al momento de aconsejar a los padres o contestar situaciones acerca de la alergia a los alimentos. Esta información refleja el consenso, si bien es difícil identificar literatura basada en evidencia concreta. Yo sugeriría conservar una copia a mano o proporcionar un resumen a los padres que hacen muchas preguntas.

D. K. L.

Flocchi A, Assa'ad A, Bahna S, for the Adverse Reactions to Foods Committee of the American College of Allergy, Asthma, and Immunology: Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document.

Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:10-21. ♦♦

COMENTARIO: Los autores proporcionan una revisión sobresaliente de un tema sumamente pertinente. La revisión nos hace recordar, a aquellos de nosotros que prescribimos corticoesteroides inhalados en altas dosis y corticoesteroides por vía oral, que debemos evaluar a los pacientes en alto riesgo. Los estudios de absorciometría de rayos x de energía dual son inocuos y de gran valor predictivo del riesgo futuro de fracturas osteopénicas.

A. M.

Kearney DM, Lockey RF: Osteoporosis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:769-774. ♦♦

American College of
Allergy, Asthma & Immunology

85 West Algonquin Road, Suite 550
Arlington Heights, IL 60005-4425

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