

ALLERGYWATCH®

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

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

Volumen 8, Número 6

Noviembre-Diciembre 2006

Posibilidad de una nueva modalidad terapéutica para la alergia

UN paso central en la respuesta alérgica es la activación de los receptores FcεRI cargados de IgE situados en la superficie de los mastocitos. Un agente capaz de antagonizar la señalización IgE-FcεRI podría ofrecer un enfoque nuevo y valioso para el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se da a conocer y se describe un nuevo inhibidor de la activación de los mastocitos IgE-dependientes; es de molécula pequeña y se designa R112.

Los investigadores utilizaron una técnica de pruebas de detección de alto rendimiento para identificar las moléculas que bloquean la señalización por la IgE en cultivos de mastocitos humanos. Estos experimentos condujeron al descubrimiento del R112 como un inhibidor potente, reversible y selectivo de la vía de la tirosina cinasa (Syk) del bazo. El R112 se continuó estudiando empleando ensayos bioquímicos y citológicos, incluso una comparación de sus efectos en los mastocitos y basófilos con los de otros inhibidores de los mastocitos.

El R112 produjo una inhibición significativa de las vías de activación de los mastocitos mediados por la IgE, incluso una inhibición dependiente de la dosis de la desgranulación inducida por el entrecruzamiento anti-IgE en mastocitos y basófilos. El R112 también inhibió la liberación de histamina por los basófilos en respuesta al alérgeno del ácaro del polvo y bloqueó la producción del leucotrieno C4, así como de citocinas proinflamatorias. El comienzo de su acción fue inmediato y su actividad en las células fue completa y rápidamente reversible. El R112 también inhibió la desgranulación inducida por la IgE de los mastocitos, la producción de mediador lípido y la producción de citocina. Ninguno de los demás inhibidores de los mastocitos sometidos a prueba afectó las tres funciones.

El R112 es un inhibidor rápido, potente y reversible de la Syk que antagoniza la señalización IgE-FcεRI que conduce a cascadas de activación de los mastocitos. Este inhibidor de la Syk y otros vinculados con él ofrecen un nuevo y prometedor enfoque en el tratamiento de la inflamación alérgica.



TABLA DE MATERIAS

- | | | | |
|---|---|----|---|
| 1 | Posibilidad de una nueva modalidad terapéutica para la alergia | 8 | Exposición a alérgenos y eNO |
| 2 | ¡Quizás más no sea mejor! | 9 | Terapia de alivio con budesonida/formoterol en el asma aguda |
| 3 | Raza y gravedad del asma aguda | 10 | Perfil de las citocinas proinflamatorias del esputo en el asma grave |
| 3 | Antagonistas de los receptores de los leucotrienos y asma en la niñez | 10 | Efectos de dejar de fumar en el asma |
| 4 | Inmunoterapia sublingual con GRAZAX en la rinitis alérgica estacional | 11 | BREVES CLÍNICOS |
| 4 | Pronóstico de la HRB asintomática | 11 | Investigación de las reacciones medicamentosas con pruebas |
| 5 | La evitación de las mascotas y el asma y la alergia subsiguientes | 11 | Pruebas de detección de la supresión adrenal |
| 5 | El montelukast afecta al remodelamiento de las vías respiratorias | 11 | Ingestión accidental de maní |
| 6 | Esperar y ver: una prescripción para la otitis media aguda | 11 | La vitamina E y el asma infantil |
| 6 | Estrés e inmunidad | 12 | La historia clínica frente a las pruebas cutáneas |
| 7 | La atopía deja una marca duradera en el asma infantil | 12 | Los corticosteroides inhalados en altas dosis no reemplazan a los esteroides sistémicos |
| 8 | Insensibilidad a los esteroides en el asma grave | 12 | Clasificación de la gravedad del asma |
| 8 | Reacciones adversas a los fármacos en los niños | 14 | RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |

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



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. ISSN 1521-2440.

COMENTARIO: Empleando mastocitos humanos in vitro, estos investigadores de la compañía que produce el R112 describieron los efectos de este inhibidor de la cinasa Syk sobre la desgranulación de los mastocitos. Esta molécula inhibe la actividad de la cinasa Syk, que desempeña un papel esencial en los receptores FcεRI cargados de IgE de los mastocitos. El R112 fue singular en cuanto a que inhibió las tres funciones inducidas por la IgE en los mastocitos, incluyendo la desgranulación, la producción de mediador lípido y la producción de citocina inflamatoria. Parecería que la inhibición de la Syk podría convertirse en una nueva modalidad para el tratamiento de los trastornos alérgicos.

S. M. F.

Rossi A, Herlaar E, Braselmann S, et al: Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:749-755. ◆◆

¡Quizás más no sea mejor!

Las directrices actuales de la Organización Mundial de la Salud recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida para contribuir a prevenir la alergia. No está claro si prolongar la lactancia materna aumentaría los efectos protectores. Éste fue el interrogante enfocado por un análisis prospectivo de datos de seguimiento de muy larga duración.

El estudio incluyó a 200 recién nacidos sanos no seleccionados inscritos en 1981 en un estudio de los beneficios nutricionales de la lactancia materna. Se les pidió a las madres que amamanten exclusivamente el mayor tiempo posible: el período de lactancia materna exclusiva fue de 2 meses en 167 lactantes, de 6 meses en 116, de 9 meses en 36 y de 12 meses en 7. Se registraron antecedentes familiares de alergia en un 42% de los lactantes. Los niños fueron sometidos a exámenes de seguimiento periódicos, incluso prueba epicutánea – el análisis incluyó exámenes de seguimiento a los 20 años en 164 sujetos.

Un 7% de los niños desarrolló atopía durante el primer año de vida. La prevalencia de síntomas alérgicos aumentó de un 25% durante los primeros 5 años a un 46% a la edad de 11 años, y al 52% a la edad de 20 años. El análisis de regresión logística reveló que los niños que recibieron alimentación materna exclusivamente durante 9 meses o más tenían un riesgo aumentado de dermatitis atópica a la edad de 5 años (cociente de probabilidad de 3,9). También tenían una tasa más elevada de síntomas de hipersensibilidad alimentaria (cociente de probabilidad de 3,3). El aumento de dermatitis atópica ya no estaba presente a la edad de 11 años, pero la hipersensibilidad alimentaria continuaba más alta en los niños con lactancia materna prolongada (cociente de probabilidad de 3,6). Al cumplir 20 años, no había diferencias significativas en la prevalencia de síntomas alérgicos en función de la duración de la lactancia.

Entre los niños con antecedentes familiares de alergia, la prevalencia de síntomas alérgicos a la edad de 5 años fue más alta (56%) para los que recibieron lactancia materna exclusivamente durante 9 meses o más: cociente de probabilidad de 3,3. La lactancia prolongada también se asoció a un aumento de los síntomas de hipersensibilidad alimentaria a la edad de 11 años: cociente de probabilidad de 6,9. Los períodos prolongados de lactancia materna exclusiva – 9 meses o más – no reducen el riesgo de atopía o de enfermedad alérgica. Más bien, la lactancia materna prolongada podría conducir a un aumento de las tasas de dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria, particularmente en niños con antecedentes familiares de alergia.

COMENTARIO: Las directrices actuales de la OMS recomiendan la lactancia materna durante 6 meses, y algunos padres y profesionales recomiendan la lactancia materna exclusiva hasta la edad de 12 meses o más. Los resultados de este estudio prospectivo llevado a cabo en Finlandia sugieren que la lactancia materna exclusiva durante 9 meses aumenta las probabilidades de que el niño tenga alergia alimentaria y/o eccema a la edad de 5 años. De hecho, entre los niños con antecedentes familiares de atopía, la lactancia materna exclusiva durante los primeros 9 meses se asoció con un riesgo casi siete veces más alto de tener hipersensibilidad alimentaria a los 11 años de edad. ➤➤

Probablemente sea mejor atenerse a las directrices.
S. A. T.

Pesonen M, Kallio MJT, Ranki A, Siimes MA: Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years.

Clin Exp Allergy. 2006;36:1011-1018. ◆◆

Raza y gravedad del asma aguda

EL asma entraña una carga desproporcionadamente mayor para los pacientes afroamericanos, incluso tasas más elevadas de visitas de atención urgente, hospitalización y muerte. No están claras las razones de estas diferencias; podría ser que los afroamericanos sufran ataques más graves o respondan menos a los adrenérgicos β_2 . Se compararon las características clínicas y la respuesta al albuterol en los pacientes afroamericanos y los pacientes de raza blanca en oportunidad de sus visitas al departamento de emergencias debidas al asma.

El estudio incluyó 295 pacientes adultos atendidos por motivo de una exacerbación aguda de su asma en 8 departamentos de emergencias en un sistema de salud universitario: 155 eran afroamericanos y 140 de raza blanca. La evaluación de los pacientes y las decisiones relativas a su ingreso y alta se tomaron según criterios estandarizados por todos los departamentos. Los resultados de interés incluyeron los principales signos y síntomas de consulta, el grado de obstrucción de las vías respiratorias en función del flujo espiratorio máximo, y la respuesta inmediata a la terapia estandarizada con albuterol.

La mayor parte de las características clínicas eran similares en ambos grupos. Sin embargo, en los pacientes afroamericanos hubo una tendencia a una mayor obstrucción de las vías respiratorias al momento de acudir a la consulta: el promedio del flujo espiratorio máximo fue de 175 L/min, frente a 203 L/min en los blancos. También la probabilidad de tener un ataque grave o que amenazase la vida era mayor en los afroamericanos: solamente un 17% de ellos se presentaron con ataques leves, en comparación con un 33% de los blancos. Los dos grupos raciales presentaron respuestas buenas al albuterol en forma similar – las cifras de flujo posteriores al tratamiento fueron similares, cualquiera fuese la intensidad del ataque motivo de consulta. Los índices de hospitalización fueron similares en los dos grupos.

Entre los pacientes adultos atendidos en el departamento de emergencias con motivo de exacerbaciones del asma, los afroamericanos parecen tener una obstrucción más grave y una frecuencia más elevada de ataques graves o que amenazan la vida que los blancos. Sin embargo, no hubo diferencia racial en respuesta a la terapia estandarizada con albuterol, que elimina rápidamente las diferencias en la gravedad del ataque. Queda sin esclarecer por qué los afroamericanos acuden con ataques más graves.

COMENTARIO: Los afroamericanos con asma acuden a la sala de emergencias con más frecuencia y tienen ataques más graves. Sin embargo, cuando se administra

un tratamiento apropiado, es de esperar que haya una respuesta y, como resultado, que no haya un aumento significativo en las hospitalizaciones en este grupo.

B. E. C.

El-Ekiaby A, Brianas L, Skowronski ME, et al: Impact of race on the severity of acute episodes of asthma and adrenergic responsiveness.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:508-513. ◆◆

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos y asma en la niñez

LOS condensados exhalados en el aliento recogidos de niños con asma revelan niveles aumentados de leucotrieno $_4$ (LTE $_4$) y de 8-isoprostano. No se conocen los efectos del tratamiento con montelukast, un antagonista de los receptores de los leucotrienos (ARLT), sobre los leucotrienos y prostanoideos exhalados en los niños asmáticos. Este estudio examinó los efectos del montelukast sobre la concentración del LTE $_4$ y los prostanoideos en los condensados exhalados en el aliento provenientes de niños atópicos con o sin asma e incluyó la determinación del óxido nítrico exhalado (eNO).

Este estudio de rótulo abierto incluyó dos grupos de niños atópicos: 17 con asma y 16 sin asma. Todos los niños recibieron 4 semanas de tratamiento con montelukast oral, 5 mg una vez al día. Además de medir el LTE $_4$ y los prostanoideos exhalados en los condensados del aliento, las evaluaciones incluyeron la determinación del eNO y pruebas de la función pulmonar.

Antes de iniciar el estudio, los niveles de LTE $_4$ y de 8-isoprostano en los condensados del aliento exhalado fueron significativamente más elevados en los niños asmáticos. Con el tratamiento con montelukast, la concentración de LTE $_4$ disminuyó en un 35%, en correlación con los niveles iniciales de LTE $_4$. Sin embargo, aún después del tratamiento, los niños asmáticos seguían teniendo concentraciones de LTE $_4$ más altas que los niños atópicos sin asma. En el grupo no asmático, el tratamiento con montelukast no tuvo efecto sobre el LTE $_4$. Los niveles de prostaglandina E $_2$ de 8-isoprostano no fueron afectados en ninguno de los dos grupos. El montelukast se asoció a una disminución del 27% en los niveles de eNO en los niños asmáticos.

El tratamiento con ARLT reduce significativamente la concentración de LTE $_4$ en los condensados exhalados en el aliento de niños atópicos con asma. El grado de reducción está correlacionado con el valor inicial del LTE $_4$ exhalado. Los niveles de LTE $_4$ exhalado podrían proporcionar un enfoque útil para identificar a los niños asmáticos con probabilidad de beneficiarse de la terapia con ARLT.

COMENTARIO: Continuamos aprendiendo acerca de la posible utilidad de los condensados exhalados en el aliento para monitorizar a los pacientes con asma. Este estudio piloto cuidadosamente controlado y de rótulo abierto efectuado en niños con asma recurrió a los condensados exhalados en el aliento para medir el LTE $_4$, el prostanoide 8-isoprostano y la prostaglandina E $_2$, así como el óxido nítrico (eNO). El montelukast



(un ARLT) redujo significativamente el LTE_4 el eNO exhalados en los niños atópicos con asma, pero no los marcadores prostanoideos de estrés oxidativo. La medición de los condensados exhalados en el aliento, particularmente el LTE_4 , puede ser útil para contribuir a identificar a los niños con asma atópico más susceptibles de beneficiarse de la terapia con ARLT.

S. M. F.

Montuschi P, Mondino C, Koch P, et al: Effects of a leukotriene receptor antagonist on exhaled leukotriene E_4 and prostanooids in children with asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:347-353. ◆◆

Inmunoterapia sublingual con GRAZAX en la rinitis alérgica estacional

LA inmunoterapia con alérgenos es un tratamiento eficaz de la rinitis alérgica estacional (RAE) y podría conducir a una remisión de largo plazo. Con la posibilidad de permitir el tratamiento domiciliario, la ruta sublingual es una alternativa atractiva a la inmunoterapia inyectable, pero se necesitan estudios controlados a gran escala para probar su eficacia. Se describe un estudio multicéntrico de la inmunoterapia sublingual (ITSL) en pacientes con RAE alérgicos a la hierba.

El estudio incluyó a 634 pacientes en 51 centros europeos. Todos los pacientes tenían antecedentes de al menos 2 años de duración de rinoconjuntivitis relacionada con polen con alergia a la hierba confirmada por una prueba epicutánea positiva y medición de la IgE seroespecífica. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir una tableta de disolución rápida de alérgeno de hierba (GRAZAX) en una dosis diaria de 75,000 SQ-T, o placebo. El tratamiento comenzó al menos 16 semanas antes de la estación de polen y continuó durante ésta.

Los pacientes que recibieron ITSL activa presentaron una reducción de un 30% de la puntuación sintomática de la rinoconjuntivitis en comparación con placebo. Con la ITSL hubo también una reducción significativa de un 38% de la puntuación medicamentosa de la rinoconjuntivitis, junto con una disminución de un 31% en la puntuación promedio basada en la escala analógica visual diaria. El 82% de los pacientes que recibieron ITSL activa opinaron que sus síntomas habían mejorado con respecto a las estaciones de polen anteriores, en comparación con una cifra del 52% para el grupo placebo.

La tasa de retiro del estudio debido a eventos adversos fue de un 4%. Los efectos colaterales principales fueron tumefacción y prurito leve en la boca; no hubo efectos colaterales locales serios ni eventos adversos sistémicos graves.

Este gran estudio aleatorizado lleva a la conclusión de que la inmunoterapia sublingual es un tratamiento seguro, bien tolerado y eficaz para los pacientes con RAE relacionada con alergia al polen de hierba. Los resultados apoyan a la ITSL con polen de hierba como una alternativa a la inmunoterapia por inyección, apropiada para su empleo domiciliario. Comenzar el tratamiento con mucha antelación a la estación de polen significa que los efectos del tratamiento ya estarán presentes para cuando haga su aparición el polen de hierba.

COMENTARIO: Estudios anteriores han demostrado que la ITSL tiene una eficacia modesta cuando se comienza 8 semanas antes de la temporada de polen. Estos investigadores europeos informan los impresionantes resultados de un estudio multicéntrico de gran magnitud, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, en el que se empleó una tableta de dosis única de un solo antígeno (hierba) de disolución rápida. El hecho de que la ITSL se comenzó al menos 16 semanas antes de la temporada de polen de hierba probablemente fue responsable de la notable reducción de tanto la puntuación sintomática como de la medicamentosa en comparación con el grupo placebo. Es difícil evaluar los eventos adversos, que podrían haber variado de un centro a otro. Sin embargo, el hecho de que no hubo eventos adversos serios sugiere que ésta podría ser una terapia domiciliar beneficiosa para los pacientes con RAE que planeen con anticipación y comiencen su tratamiento 4 meses antes de que aparezca el polen.

S. M. F.

Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al: Efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SARC).

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:434-440. ◆◆

Pronóstico de la HRB asintomática

LA presencia de hiperreactividad bronquial (HRB) es común en los pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También se la encuentra en muchos pacientes asintomáticos, en los que su importancia clínica es incierta. Se emplearon datos de seguimiento de largo plazo para evaluar la evolución de sujetos asintomáticos con HRB.

El análisis incluyó a 7.126 sujetos de un estudio suizo basado en población que enfocó la contaminación del aire y las enfermedades pulmonares en adultos (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults). En 1991, se evaluaron los síntomas respiratorios y la HRB a la metacolina de los participantes. En 2002, se volvieron a examinar 5.825 sujetos, y en 4.852 de ellos se determinó la función pulmonar. Se evaluó la presencia o ausencia de HRB al inicio del estudio como predictor de la presencia de nuevos síntomas y de cambios en la función pulmonar en oportunidad del seguimiento. La definición de EPOC requirió un cociente FEV_1/FVC de menos de 0,70.

Al inicio del estudio, el 17% de los pacientes tenían HRB, de los cuales el 51% eran asintomáticos. Al seguimiento, el asma estaba presente en un 5,7% de los sujetos anteriormente asintomáticos con HRB, en comparación con un 2,0% de aquellos sin HRB. La HRB asintomática también se asoció a un aumento de la prevalencia de respiración sibilante: 8,3% frente a 3,4%; y respiración jadeante, 19,1% frente a 11,9%. El 5,9% de los sujetos con HRB desarrollaron tos crónica, en comparación con un 2,3% en los que no tenían HRB. Los índices de EPOC fueron de 37,9% y 14,3%, respectivamente.

Al análisis multivariable, la HRB asintomática estaba asociada con cocientes de probabilidad ajustados de 2,9 para la respiración sibilante y de 4,5 para la EPOC.



Los sujetos con HRB asintomática también tenían una tasa de declinación más rápida del FEV₁, relacionada a antecedentes de tabaquismo. Las tasas de declinación fueron de 12 ml/año en los fumadores actuales y de 11 ml/año en ex fumadores, en comparación con 4 ml/año en los nunca fumadores.

Los adultos asintomáticos con HRB tienen un riesgo aumentado de tener problemas respiratorios al seguimiento a largo plazo. Tienen una prevalencia aumentada de asma, respiración sibilante y EPOC, sin consideración de su estado atópico. Las tasas de declinación del FEV₁ son más altas en los sujetos con HRB, particularmente en los fumadores.

COMENTARIO: *Este estudio prospectivo de gran magnitud basado en población confirma que la HRB se asocia con el desarrollo de síntomas respiratorios, asma y EPOC. El estudio presenta deficiencias significativas, pero se observaron efectos impresionantes en una población definida como asintomática al inicio del estudio. El aspecto clave difícil de comprender es el mecanismo que desencadena la interacción entre la HRB por un lado y por otro la inflamación alérgica conducente al asma o la inflamación inducida por el humo del tabaco conducente a la EPOC. Por lo tanto, manténgase atento a estudios adicionales que enfocan la patogénesis de estas observaciones.*

E. J. B.

Brutsche MH, Downs SH, Schindler C et al, for the SAPALDIA Team: Bronchial hyperresponsiveness (BHR) and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax*. 2006;61:671-677. ◆◆

La evitación de las mascotas y el asma y la alergia subsiguientes

LOS datos epidemiológicos sugieren que la exposición a las mascotas en el hogar durante la niñez podría tener un efecto protector contra el asma y la alergia. Si bien esto es posible, otra explicación es la evitación selectiva: las personas bajo riesgo evitarían tener animales de compañía como reacción a los síntomas, o por consejo médico, o debido a otros factores. Se emplearon datos basados en población provenientes de una encuesta sobre salud respiratoria de la Comunidad Europea (European Community Respiratory Health Survey -- ECRHS) para determinar si tener asma o trastornos alérgicos afecta la posesión posterior de animales de compañía.

El análisis incluyó a 9.812 sujetos registrados en el estudio ECRHS, correspondientes a 22 países, quienes proporcionaron información relativa al asma y la posesión de animales de compañía en distintos períodos de su vida, de la niñez temprana a la edad media. Se analizaron los efectos del asma y las alergias sobre la adopción o la continuación de dicha posesión.

Los sujetos cuya asma había comenzado antes de los 5 años de edad tenían menos probabilidad de mantener un gato entre los 5 y 15 años de edad – cociente de probabilidad de 0,60. Sin embargo, este efecto fue significativo solamente para las personas cuyos padres no tenían antecedentes de asma o alergia. De lo contrario, el asma en la niñez no afectó la posesión de animales de compañía – se notó un

efecto significativo solamente si los síntomas estaban presentes en la edad adulta. Los adultos tenían menos probabilidad de adquirir un gato si tenían tres o más síntomas de asma, si estaban tomando medicamentos para el asma, si sufrían de fiebre del heno, si tenían atopía, o si tenían IgE específica para el gato al inicio. Los adultos que tenían animales de compañía tenían más probabilidades de continuar manteniendo el mismo tipo de animal, excepto los sujetos con tres o más síntomas que tenían menos probabilidades de mantener un perro. Menos de un 5% de los sujetos informaron haberse deshecho de su animal para reducir la exposición a alérgenos.

En algunas situaciones, el asma y la alergia se asocian con la evitación subsiguiente de animales de compañía, particularmente de gatos. En la niñez, esta conducta de evitación selectiva podría crear un efecto protector considerable contra el asma. Hay pocos indicios de evitación selectiva de perros y pájaros. Tanto para los niños como para los adultos, la posesión anterior de animales de compañía es un predictor mucho más poderoso de que se continuará manteniéndolos.

COMENTARIO: *La hipótesis de la higiene se ha vuelto un tópico popular en años recientes. Algunos ponen en tela de juicio el impacto de la evitación selectiva en el análisis de los datos que sugieren que la exposición a animales de compañía podría reducir las alergias. El estudio ECRHS recogió retrospectivamente información acerca de dicha exposición durante distintos períodos de la vida de más de 9.000 sujetos. Si bien hubo un efecto de evitación selectiva del gato, éste no se observó para el perro ni los pájaros. Esto debe tenerse presente al examinar estudios relativos a la hipótesis de la higiene.*

S. M. F.
Svanes C, Zock JP, Antó, et al: Do asthma and allergy influence subsequent pet keeping? An analysis of childhood and adulthood.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:691-698. ◆◆

El montelukast afecta al remodelamiento de las vías respiratorias

SE cree que el remodelamiento de las vías respiratorias desempeña un papel importante en la fisiopatología del asma, pero no hay certeza de que el tratamiento actual del asma afecte significativamente el proceso de remodelamiento. Se desconocen los efectos de los receptores de leucotrieno sobre los indicadores de remodelamiento de las vías respiratorias. Se llevó a cabo un estudio de provocación con alérgeno para evaluar los efectos del montelukast sobre las células estructurales de las vías respiratorias que se cree que participan en el remodelamiento.

Este estudio aleatorizado incluyó a 20 pacientes con asma atópica leve estable. Después de un período de preinclusión de 2 semanas, los pacientes fueron sometidos a una prueba de provocación con alérgeno en dosis baja y a biopsia endobronquial. Luego siguieron 8 semanas de tratamiento con montelukast o placebo, después de lo cual se repitieron la provocación con alérgeno en dosis baja y la biopsia bronquial. Se recurrió a la microscopía electrónica para evaluar los efectos de la provocación con alérgeno y del tratamiento con montelukast sobre los miofibroblastos, fibroblastos y células inflamatorias▶▶

de las vías respiratorias.

El montelukast se asoció con cifras de FEV₁ significativamente más altas después de la provocación con alérgeno en dosis baja. Los pacientes que recibieron montelukast también presentaron una reducción significativa en el número de miofibroblastos después de la provocación con alérgeno. No hubo diferencias en el grosor de la lámina reticularis entre los grupos de tratamiento. El tratamiento con montelukast fue seguido también de una reducción de las células linfomononucleares y de un aumento de los neutrófilos.

En respuesta a la provocación con alérgeno en dosis baja en pacientes asmáticos, el tratamiento con montelukast parece inhibir la respuesta de las células estructurales de las vías respiratorias que participan en el remodelamiento. El número de miofibroblastos se reduce, y hay efectos significativos sobre las células inflamatorias. Los resultados de este pequeño estudio sugieren que los modificadores de los leucotrienos podrían contribuir a prevenir el remodelamiento de las vías respiratorias en el asma.

COMENTARIO: *Hasta el presente, nuestras mejores predicciones acerca de cómo prevenir el remodelamiento de las vías respiratorias han resultado erróneas. Por cierto que no es suficiente limitarse a controlar energicamente el asma con corticoesteroides inhalados. En este estudio, el tratamiento con montelukast se acompañó de una disminución de los cambios estimulados por alérgeno en una variedad de tipos celulares que participan en el remodelamiento. Se necesitan estudios adicionales para confirmar que este efecto es real, así como clínicamente significativo a largo plazo.*

S. A. T.

Kelly MM, Chakir J, Vethanayagam D, et al: Montelukast treatment attenuates the increase in myofibroblasts following low-dose allergen challenge.

Chest. 2006;130:741-753.



Esperar y ver: una prescripción en la otitis media aguda

LA otitis media aguda (OMA) es el motivo más común de la prescripción de antibióticos en los niños. Estudios anteriores han evaluado enfoques en los cuales el tratamiento antibiótico de la OMA es optativo: consiste en escribir la prescripción e instruir a los padres a no hacer despacharla salvo que a las 48 horas el estado del niño no haya mejorado o haya empeorado. Se evaluó este enfoque de “esperar y ver” en un estudio de 1 año de niños atendidos en un departamento de emergencias (DE) con motivo de una OMA.

Este estudio aleatorizado incluyó a 283 pacientes elegibles, de 6 meses a 12 años de edad, atendidos por OMA en un DE pediátrico urbano. Los niños se asignaron aleatoriamente al tratamiento de “esperar y ver” o a recibir una prescripción estándar. Todos los pacientes regresaron a sus respectivos hogares con una provisión de ibuprofeno y gotas óticas analgésicas. El resultado principal de interés fue la proporción de pacientes en cada grupo que hicieron despachar su prescripción dentro de los 3 días.

Al inicio del estudio, los dos grupos tenían características

similares – en más del 80% de los casos la OMA era unilateral. El 62% de las prescripciones de tipo “esperar y ver” no fueron despachadas, en comparación con apenas un 13% de las prescripciones estándar. El seguimiento efectuado a los 4 a 6 días reveló que el despacho de prescripciones estaba relacionado significativamente con la presencia de fiebre y otalgia, pero no con el seguro o la raza o la etnicidad. No hubo efectos adversos serios, y hubo solamente un aumento de 0,4 de día en la duración del dolor de oído en el grupo de “esperar y ver”. Ambos grupos de padres fueron similares en cuanto a su disposición a demorar el tratamiento antibiótico en episodios futuros de OMA.

Una estrategia de “esperar y ver” al prescribir antibióticos a los niños con OMA reduce el empleo de antibióticos en un 56%. Los factores principales asociados con el despacho de prescripciones de tipo “esperar y ver” son la fiebre y el dolor de oído – de acuerdo con estudios anteriores, el tratamiento antibiótico inmediato reduce en cierta medida la duración de la otalgia. La prescripción de tipo “esperar y ver” podría contribuir a reducir los costos, los eventos adversos, y la resistencia a los antimicrobianos.

COMENTARIO: *En mi experiencia los pacientes generalmente hacen despachar las prescripciones de antibióticos inmediatamente si se les da un tratamiento optativo a iniciarse después de varios días en caso de no haber mejoría. Este estudio demuestra que en una situación de sala de emergencias, más del 50% de los pacientes con una prescripción de antibiótico optaron por no despacharla. Este es un poderoso hallazgo que se podría aplicar a las infecciones de las vías respiratorias altas con sinusitis aguda no confirmada. Debe hacerse hincapié en el hecho de que los investigadores proporcionaron tratamiento analgésico para los niños que no recibieron antibioticoterapia inmediata, estrategia que se podría aplicar también a la sinusitis.*

D. K. L.

Spiro DM, Tay K-Y, Arnold DH, et al: Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial.

JAMA. 2006;296:1235-1241.



Estrés e inmunidad

ESTUDIOS anteriores han sugerido que el estrés psicosocial puede afectar a los indicadores de enfermedad atópica, incluso el desplazamiento hacia Th2 en el equilibrio entre las citocinas Th1/Th2. Se necesitan enfoques interdisciplinarios para investigar cómo la ansiedad y el estrés podrían afectar enfermedades complejas como el asma y la alergia. Se empleó una variedad de técnicas para investigar los efectos del estrés sobre la función inmunitaria en voluntarios alérgicos y no alérgicos.

Los sujetos fueron 41 estudiantes de medicina, de los cuales 19 tenían antecedentes de síntomas de alergia y atopia confirmadas por pruebas radioalergosorbentes. Los estudiantes fueron evaluados por medio de un conjunto de pruebas psicológicas, fisiológicas e inmunológicas en dos oportunidades: durante un período de poco estrés en la mitad del semestre y un período de mucho estrés durante una semana de exámenes. Las medidas



inmunológicas de interés incluyeron el equilibrio Th1/Th2, los reguladores de la inflamación alérgica tales como los linfocitos citolíticos naturales (NK) y las células T reguladoras, y los marcadores de la agravación de la alergia tales como el óxido nítrico exhalado.

Los niveles de estrés y de ansiedad estaban significativamente más elevados durante la semana de exámenes, particularmente en los sujetos atópicos. Hubo pocos cambios en conductas relativas a la salud, excepto una disminución subjetiva de la calidad del sueño. El nivel urinario de cortisol aumentó solamente en los estudiantes atópicos. En ambos grupos hubo una reducción general en la producción de citocina durante el período de estrés elevado, con un aumento del porcentaje de células T reguladoras. Solamente en el grupo atópico el estrés elevado se asoció con una reducción del cociente Th1/Th2 y una disminución en el número de células NK. Por contraste, se notó una reducción en el NO exhalado y un aumento en el FEV₁ solamente en el grupo de control. La responsividad bronquial a la metacolina no cambió en ninguno de los grupos.

Durante los períodos de estrés elevado, los sujetos atópicos presentan un desplazamiento hacia Th2 en la actividad citocínica, junto con una disminución marcada de las células NK. Los resultados sugieren que hay un número de asociaciones significativas entre el estrés y varios procesos que participan en la enfermedad atópica. Las diferencias entre grupos de las respuestas citocínicas al estrés podrían reflejar diferencias en la regulación inmunitaria en los individuos atópicos.

COMENTARIO: *Anteriormente se ha demostrado que los efectos del estrés emocional sobre el sistema inmunitario incluyen una asimetría de los marcadores de inflamación hacia el fenotipo Th2. Este estudio recurrió a técnicas psicológicas, fisiológicas e inmunológicas para estudiar los efectos del estrés debido a los exámenes en un grupo de 41 estudiantes de medicina de Suecia, de los cuales 19 eran atópicos. Los efectos del estrés que afectaron exclusivamente a los estudiantes atópicos incluyeron una caída del cociente Th1/Th2 y del número de células NK. Es interesante notar que el estrés no se asoció a cambios en el óxido nítrico exhalado en sujetos asmáticos. S. A. T.*

Höglund CO, Axén J, Kemi C, et al: Changes in immune regulation in response to examination stress in atopic and healthy individuals.

Clin Exp Allergy. 2006;130:982-992. ♦♦

La atopía deja una marca duradera en el asma infantil

COMENZANDO alrededor de la edad escolar, los niños con asma crónica presentan una disminución en la función pulmonar pre-broncodilatador. Se desconocen los factores que afectan esta pérdida progresiva de la función pulmonar entre el nacimiento y la edad escolar. Se investigaron la sensibilización alérgica y la exposición a alergenios temprano en la vida como factores de riesgo del asma persistente y de la declinación de la función pulmonar en niños.

En un estudio multicéntrico efectuado en Alemania (German Multicentre Allergy Study) se siguieron 1.314 niños sanos desde el nacimiento hasta la edad de 13

años. De ellos, 499 tenían factores de riesgo de atopía: IgE elevada en la sangre del cordón umbilical o dos o más miembros de familia atópicos. El seguimiento incluyó entrevistas con los padres relativas a los síntomas de asma y mediciones de los niveles de IgE. Se recogieron muestras de polvo a intervalos frecuentes para evaluar la exposición a alergenios, especialmente durante los primeros 5 años. Otras pruebas incluyeron los estudios de la función pulmonar a la edad de 7, 10 y 13 años.

Cuando la respiración sibilante estaba presente sin atopía, el 90% de los niños ya no tenían síntomas para cuando alcanzaron la edad escolar. Estos niños también conservaban una función pulmonar normal al llegar a la pubertad. Pero los niños expuestos al ácaro del polvo doméstico o a pelo de perro o gato desde el nacimiento hasta la edad de 3 años presentaban una pérdida significativa de la función pulmonar a los 5 años de edad. La reducción fue más pronunciada en los niños con una exposición alta a los alergenios perennes durante los primeros años de vida. El cociente FEV₁/FVC fue de 87,4 en los niños con exposición temprana alta a alergenios, en comparación con 92,6 en los niños no sensibilizados. Las cifras para el flujo espiratorio máximo al 50% fueron de 86,4 y 101,5, respectivamente.

La exposición a alergenios temprano en la vida también favoreció el desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias en los niños sensibilizados con respiración sibilante, así como una evolución crónica del asma con síntomas más graves. El desarrollo de sensibilización y la exposición a alergenios perennes más tarde en la niñez tuvieron un impacto mucho menor sobre la función pulmonar; la sensibilización a alergenios estacionales no tuvo ningún efecto.

En los niños de corta edad con respiración sibilante, los que no se sensibilizan a los alergenios perennes temprano en la vida se vuelven asintomáticos para cuando llegan a la edad escolar y su función pulmonar es normal cuando alcanzan la pubertad. Por contraste, la sensibilización atópica temprana en la vida está ligada a asma crónica con hiperreactividad de las vías respiratorias y disminución de la función pulmonar. Se necesitan estudios para evaluar el empleo de la terapia con corticosteroides inhalados en los niños de corta edad con respiración sibilante y atopía.

COMENTARIO: *Una de las características del asma crónica en los niños es la reducción de la función pulmonar. Entre el nacimiento y la edad escolar hay factores desconocidos que determinan la pérdida progresiva de la función pulmonar. Este estudio enfoca muchos detalles acerca del asma infantil, incluso los niveles de IgE, la exposición a alergenios, la función pulmonar después de la respuesta a los broncodilatadores, y la provocación con histamina. Los autores revelan que la mayoría de los niños con respiración sibilante pero sin atopía habían perdido sus síntomas de asma para cuando alcanzaron la edad escolar, pero que aquellos con atopía a la edad de 3 años tenían probabilidad de perder función pulmonar para cuando alcanzaban la edad escolar. Esto tiene repercusiones con respecto a cómo tratar niños atópicos y no atópicos con respiración sibilante.*

E. J. B.

Illi S, von Mutius E, Lau S, et al: Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.

Lancet. 2006;368:763-770. ♦♦

Insensibilidad a los esteroides en el asma grave

EL asma grave se asocia con una respuesta pobre al tratamiento con corticoesteroides, lo que sugiere la participación de una resistencia relativa a los efectos de los corticoesteroides. Una posible medida de esta insensibilidad farmacológica es la capacidad de los corticoesteroides de bloquear la liberación de citocinas por células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) activadas. Se comparó este indicador en pacientes con asma grave y en pacientes con asma no grave.

El estudio incluyó a 16 pacientes que satisfacían los criterios de la Sociedad Torácica Estadounidense para el asma grave y 19 pacientes con asma no grave, junto con 10 controles normales. Se hicieron cultivos de CMSP y éstas se estimularon con lipopolisacárido (LPS). Se comparó entre grupos la capacidad de la dexametasona de inhibir la liberación de citocinas de las CMSP activadas.

Al inicio del estudio, las CMSP de los dos grupos no presentaron diferencias en la liberación de citocinas, ya sea espontáneamente o en condiciones de estimulación. A una concentración de 10^{-6} , la dexametasona fue menos eficaz para suprimir la liberación de citocinas de las CMSP provenientes de pacientes con asma grave que de las provenientes del grupo de asma no grave. A una concentración de dexametasona de 10^{-8} , la diferencia entre grupos fue menos pronunciada. El asma grave estaba asociada con niveles más bajos de actividad histona-deacetilasa (AHDA) nuclear, que estaba directamente relacionada con el grado de insensibilidad a los esteroides.

La dexametasona es menos eficaz para suprimir la liberación de citocinas de los mononucleares de la sangre periférica activados en pacientes con asma grave que en los pacientes con asma menos grave. El grado de insensibilidad a los corticoesteroides está correlacionado con una reducción en la actividad AHDA. Estas respuestas de las CMSP no parecen ser afectadas por el tratamiento anterior con esteroides.

COMENTARIOS: En los asmáticos graves las células mononucleares periféricas presentaron una sensibilidad disminuida a los corticoesteroides. Esta insensibilidad podría estar ligada a la presencia de un asma más grave, lo que podría ser un mecanismo determinante de la respuesta deficiente a los esteroides y podría presentar nuevos blancos terapéuticos para los pacientes con asma. B. E. C.

Hew M, Bhavsar P, Torrego A, et al: Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:134-141. ♦♦

Reacciones adversas a los fármacos en los niños

LAS reacciones adversas a los fármacos (RAF) constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en los niños. La incidencia precisa de RAF en los niños hospitalizados en los Estados Unidos queda por esclarecer. Se efectuó una reseña de 10 años para

evaluar la incidencia de RAF en los pacientes ingresados en un hospital pediátrico.

Este análisis retrospectivo incluyó todas las RAF comunicadas en un hospital pediátrico de California de 197 camas durante un período de 10 años. La información fue obtenida examinando formularios estandarizados de comunicación de RAF. La gravedad de cada evento se calificó en una escala de 1 a 6.

El análisis abarcó 1.087 RAF, con una incidencia global del 1,6%. La incidencia anual varió de un 0,4% a un 2,3% – la comunicación de RAF aumentó significativamente de 1998 a 1999. El 89% de las RAF fue clasificada como de poca gravedad: índice de gravedad de 1 a 3. Dos terceras partes de los eventos condujeron a la suspensión del fármaco o a un cambio de la dosis o la frecuencia de la misma. En un 33% de los casos estaban involucrados los antibióticos, más frecuentemente la vancomicina. Otras clases medicamentosas implicadas incluyeron analgésicos narcóticos (12%), anticonvulsivos (11%) y ansiolíticos (10%).

La mayoría de los eventos se calificaron como RAFs probables o posibles – solamente un 8% fueron definitivas. Las RAF afectaron a la piel en un 37% de los eventos, al aparato cardiovascular en un 23%, y al sistema nervioso en un 16%. El 51% de las RAF se consideraron “alérgicas/idiosincráticas”, y las restantes como de naturaleza farmacológica. Un 89% de las RAF fueron comunicadas por farmacéuticos y menos de un 1% por médicos.

Este estudio informa una incidencia promedio de 1,6% de RAF en niños hospitalizados. Si bien la mayoría de los eventos son leves, alrededor del 11% se clasifica como grave. Las RAF graves podrían ser más frecuentes en los niños que han tenido una RAF antes de su ingreso al hospital o que han recibido fármacos durante una operación quirúrgica. Se necesitan estudios adicionales para mejorar el manejo y particularmente la prevención de las RAF pediátricas.

COMENTARIOS: Este estudio de 10 años (de 1995 a 2005) de las RAF en niños hospitalizados es el más grande y más reciente de su clase. Se comunica que la incidencia global de RAF fue del 1,6%, y que la mayoría de las reacciones fueron de poca gravedad. Un 31% de la totalidad de los casos se debió a los antibióticos. Me interesó el hecho de que, cuando los tipos de RAF se clasificaron según los síntomas principales, los de tipo alérgico (erupción, rubor, prurito y urticaria) fueron responsables del 61% de los casos

J. A. A.

Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J: Adverse drug reactions among children over a 10-year period.

Pediatrics. 2006;118: 555-562. ♦♦

Exposición a alérgenos y eNO

COMO marcador de la inflamación de las vías respiratorias, la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (FONE) podría ser útil en el manejo del asma infantil. Sin embargo, persisten muchas preguntas acerca de los factores que afectan a los niveles de FONE en los niños asmáticos. Se evaluaron los factores ambientales >>>

que afectan al FONE en los niños con asma, con énfasis en la sensibilización y la exposición a alérgenos del ambiente interior de la vivienda.

El análisis incluyó datos de los niveles de FONE, de la sensibilización alérgenospecífica, y de los niveles de alérgenos de polvo doméstico en 170 niños con asma diagnosticada por médico. La edad promedio fue de 8,6 años; un 63% de los niños eran varones y un 51% eran afroamericanos.

Según el análisis bifactorial, el nivel de la FONE no estaba relacionado significativamente con la mayoría de las características de la vivienda, tales como volumen o densidad. Sin embargo, la FONE era significativamente más alta en los niños expuestos a niveles más altos de ácaro del polvo. La sensibilización a los cuatro alérgenos interiores estudiados – ácaros del polvo, perro, gato y cucaracha – también estaba asociada con un nivel más alto de FONE. El humo de tabaco en el ambiente y la utilización de corticoesteroides no estaban relacionados significativamente con el nivel de FONE. Sorprendentemente, la presencia de alfombrado, la posesión de un gato, y una mayor exposición a alérgeno de gato se asociaron con niveles de FONE más bajos.

En los niños asmáticos, la sensibilización a alérgenos del ambiente interior de la vivienda está asociada con niveles más altos de FONE. La exposición a alérgenos, especialmente ácaros del polvo y gato, también parece contribuir a elevar los niveles de FONE. Por contraste, la exposición al humo del tabaco y el tratamiento con corticoesteroides no están relacionados significativamente con la FONE.

COMENTARIO: *Se piensa que la fracción del óxido nítrico en el aire exhalado es un marcador de la inflamación del asma. Se ha propuesto que los niveles elevados de FONE son una indicación de la necesidad de más medicamentos de control del asma. Ahora se puede demostrar que la sensibilización a alérgenos aumenta al doble las cifras de FONE. En algunos casos, la exposición a alérgeno también influye sobre los niveles de FONE. Esta nueva información complica la interpretación de una determinación elevada de FONE. Solamente el tiempo dirá si el valor clínico de esta prueba podrá ser esclarecida con estudios adicionales.*

J. A. A.

Spanier AJ, Hornung R, Lierl M, Lanphear BP: *Environmental exposures and exhaled nitric oxide in children with asthma.*

J Pediatr. 2006;149:220-226. ◆◆

Terapia de alivio con budesonida/formoterol en el asma aguda

La terapia de mantenimiento actual del asma persistente incluye a los corticoesteroides inhalados combinados con los agonistas β_2 de acción prolongada (ABAP). Sin embargo, persisten interrogantes acerca de la mejor estrategia para la terapia de alivio – estudios recientes han sugerido que se obtienen buenos resultados con la combinación budesonida/formoterol tanto como terapia de mantenimiento como terapia según necesidad. Se comparó esta combinación con un agonista β_2 de acción

corta y un ABAP de acción rápida como terapia de alivio del asma persistente en un estudio aleatorizado.

Este estudio internacional multicéntrico incluyó a 3.394 pacientes, de 12 años de edad o más, con asma persistente entre moderada y grave. Al inicio del estudio, todos estaban recibiendo corticoesteroides inhalados. Durante un período introductorio de 2 semanas permanecieron sintomáticos mientras tomaban terapia de mantenimiento con budesonida/formoterol (160/4,5 μg , una inhalación dos veces al día). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir según necesidad uno de tres tratamientos: terbutalina 0,4 mg, formoterol 4,5 μg , o la combinación budesonida/formoterol 160/4,5 μg . Todos los grupos continuaron tomando la terapia de mantenimiento de budesonida/formoterol. Se definieron como graves las exacerbaciones que necesitaron la hospitalización y/o tratamiento en el departamento de emergencias, o tres o más días de esteroides por vía oral.

El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación fue más largo con la budesonida/formoterol como medicación según necesidad que con el formoterol solo, y más largo con el formoterol que con la terbutalina. El índice de exacerbaciones graves, expresado en función del número de exacerbación por cada 100 pacientes por año, fue de 19 con budesonida/formoterol, de 29 con formoterol solo, y de 37 con terbutalina. En base a las correspondientes razones de tasas, la combinación budesonida/formoterol redujo el riesgo de exacerbaciones graves en un 33% frente al formoterol, y en un 48% frente a la terbutalina, mientras que el formoterol redujo el riesgo en un 22% frente a la terbutalina. Todos los grupos presentaron una mejoría similar en los días con control del asma; el formoterol no mejoró los síntomas en comparación con la terbutalina. Las tres estrategias fueron bien toleradas.

Para los pacientes con asma de moderada a grave que reciben terapia de mantenimiento con budesonida/formoterol, la terapia según necesidad con budesonida/formoterol proporciona una mejor protección contra las exacerbaciones graves que el formoterol solo o la terbutalina. El formoterol proporciona mejor protección que la terbutalina. Estos hallazgos proporcionan una información importante acerca del uso de los esteroides inhalados más ABAP para prevenir las exacerbaciones del asma.

COMENTARIO: *Durante la pasada década, la terapia de mantenimiento de los pacientes con asma persistente ha evolucionado a una combinación de terapia con ABAP y corticoesteroides inhalados. Como aún no se conoce el enfoque ideal, Rabe y colaboradores compararon tres terapias de alivio en pacientes sintomáticos que recibían terapia combinada: un agonista β_2 tradicional de acción corta (terbutalina), un ABAP de acción rápida (formoterol), o una combinación de budesonida y formoterol. El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación grave fue más prolongado cuando se empleó budesonida/formoterol para el mantenimiento y el alivio. En un comentario separado Soren Pedersen advierte que se necesitan más estudios antes de que estos hallazgos se generalicen a toda la población asmática.*

E. J. B.

Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al: *Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy* ►►

in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study.

Lancet. 2006;368:744-53. ◆◆

Perfil de las citocinas proinflamatorias del esputo en el asma grave

LA clasificación de “asma grave” incluye un grupo heterogéneo de pacientes con distintos fenotipos clínicos. Los marcadores de inflamación de las vías respiratorias asociados con el asma grave no están claros. Se analizaron los marcadores inflamatorios en muestras de esputo provenientes de pacientes con asma grave y se compararon con el fenotipo clínico.

El estudio incluyó a 45 pacientes con asma grave, todos los cuales tomaban agonistas β_2 de inhalación de acción prolongada más corticoesteroides inhalados en dosis de 1.000 $\mu\text{g/d}$ de dipropionato de beclometasona o su equivalente. Los pacientes fueron divididos en grupos clínicos según características: exacerbaciones frecuentes, 24 pacientes; broncoconstricción persistente, 11 pacientes; ambas características, 10 pacientes. A fines comparativos, se estudiaron 9 pacientes con asma persistente leve no tratados y 10 controles sanos. Se obtuvieron muestras de esputo para medir las células inflamatorias, especialmente los eosinófilos y neutrófilos, la concentración de proteína catiónica eosinófila, y las citocinas proinflamatorias específicas. Se compararon los hallazgos entre estos tres subgrupos clinicofuncionales de pacientes con asma grave.

Los porcentajes de células inflamatorias no fueron significativamente diferentes entre los fenotipos de asma grave. Tampoco hubo diferencia en la proteína catiónica eosinófila; la interleucina-8 presentó una tendencia a estar más alta en los pacientes con broncoconstricción persistente. Los pacientes con exacerbaciones frecuentes tenían concentraciones significativamente más altas de interleucina-5 y de factor estimulante de colonia de granulocito-macrófago. Los niveles de eosinófilos en el esputo de pacientes con asma grave eran intermedios entre los de los pacientes con asma persistente leve y los de los controles sanos.

En los pacientes con asma grave, aquellos con un patrón clínico de exacerbaciones frecuentes presentan niveles aumentados de citocinas proeosinofílicas en el esputo en comparación con aquellos con broncoconstricción persistente. En este último grupo el esputo podría tener niveles más altos de interleucina-8. La evaluación del perfil de citocinas podría proporcionar conocimientos útiles de los fenotipos clínicos de los pacientes con asma grave.

COMENTARIO: *La determinación de los fenotipos del asma es una necesidad clínica no satisfecha, ya que facilitaría la selección racional de una terapia específica para cada paciente en particular. Nuestro enfoque actual es probar una terapia después de otra o combinar tratamientos hasta lograr alguna medida de éxito. Sería ideal contar con un método para separar las poblaciones asmáticas. En este estudio se sugiere un método en el que se recurre a la provocación del esputo. Me temo que el empleo general del esputo inducido en la clínica es prematuro debido a la dificultad de obtener una muestra y a la considerable superposición de resultados*

no obstante las diferencias en los promedios. La búsqueda continúa.

D. K. L.

Dente FL, Carnevali S, Bartoli ML, et al: Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:312-320. ◆◆

Efectos de dejar de fumar en el asma

LOS pacientes con asma que fuman presentan peores síntomas, una declinación más rápida de la función pulmonar, y una respuesta reducida a los corticoesteroides. Este estudio prospectivo evaluó los beneficios a corto plazo de dejar de fumar en pacientes con asma.

El estudio incluyó a 32 fumadores con asma, con un FEV₁ inicial de 85% o menos del valor pronosticado. A todos los pacientes se les dio la opción de intentar dejar de fumar; de los 21 pacientes que lo intentaron, 10 tuvieron éxito por 6 semanas. Los 10 restantes optaron por continuar fumando. Estos dos grupos fueron sometidos a examen después de 1, 3 y 6 semanas, incluso espirometría y análisis del esputo inducido. A las 6 semanas se efectuaron evaluaciones adicionales, incluso la prueba de la vasoconstricción cutánea provocada por la betametasona tópica y la respuesta de las vías respiratorias a la prednisona oral.

A las 6 semanas, el FEV₁ había aumentado en un promedio de 407 ml en los pacientes asmáticos que habían dejado de fumar, en comparación con los que continuaron fumando. Dejar de fumar también se asoció con una disminución promedio del 29% en el número de neutrófilos en el esputo. Los pacientes que dejaron de fumar presentaban además una mejoría significativa en la respuesta de vasoconstricción de la piel al esteroide tópico en comparación con los que continuaron fumando. La respuesta de las vías respiratorias al tratamiento con corticoesteroides no cambió significativamente.

Los pacientes asmáticos que dejan de fumar pueden anticipar a corto plazo numerosos beneficios clínicamente significativos. A las 6 semanas, dejar de fumar proporciona una mejoría significativa en la función pulmonar y una reducción en los neutrófilos en el esputo. Los beneficios de dejar de fumar en el asma son mucho mayores que los logrados aun con el tratamiento con prednisona en altas dosis.

COMENTARIO: *Dejar de fumar tiene efectos positivos significativos en los asmáticos, incluso una disminución de la infiltración de neutrófilos en las vías respiratorias. En efecto, la respuesta a los corticoesteroides inhalados mejora ya a la primera semana de haber dejado de fumar. Esto corrobora la necesidad de recurrir a esfuerzos enérgicos para que los pacientes con asma dejen de fumar.*

B. E. C.

Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al: Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:127-133. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

Investigación de las reacciones medicamentosas con pruebas

LAS directrices europeas actuales recomiendan la verificación con pruebas de la causa de las reacciones medicamentosas. Los autores comunican su experiencia con una investigación estructurada de 325 reacciones medicamentosas en 291 pacientes consecutivos en un período de 18 meses. El enfoque incluyó obtener una historia clínica, efectuar pruebas cutáneas o determinaciones de la IgE β -lactámico específica, y efectuar la prueba de provocación farmacológica (PPF) en caso de que fuera necesario. El fármaco se confirmó como la causa de la reacción en 100 casos y se excluyó en 157. Los resultados de la PPF fueron positivos en 14 de 104 casos, que incluyeron 4 reacciones al placebo. En 68 casos no se llegó a una conclusión firme. La evaluación produjo recomendaciones claras en el 82% de los pacientes. El enfoque estándar de los autores a la evaluación de presuntas reacciones medicamentosas produce un índice elevado de recomendaciones prácticas, con un riesgo bajo de efectos secundarios.

COMENTARIO: Wöhrl y colaboradores analizaron retrospectivamente las fichas de 291 pacientes consecutivos con antecedentes de reacciones a una variedad de fármacos, incluso antibióticos, AINE, anestésicos y muchos otros. Pudieron confirmar una asociación entre fármaco y reacción en 100 casos. Es importante el hecho de que su enfoque a la evaluación produjo una recomendación definitiva en el 82% de los pacientes. Hay mucho para aprender de este análisis.

E. J. B.

Wöhrl S, Vigl K, Stingl G: Patients with drug reactions - is it worth testing?

Allergy. 2006;61:928-934. ◆◆

Pruebas de detección de la supresión adrenal

LA supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) es una posible inquietud en el caso de los niños que reciben corticoesteroides inhalados por su asma. Las pruebas existentes de la función del eje HPA tienen desventajas importantes. Se evaluó la medición del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-s) como prueba de detección de la disfunción del eje HPA en 22 niños con asma de moderada a grave. La respuesta del cortisol a la prueba con cosyntropin fue anormal en el 59% de los niños. En este grupo, la puntuación z promedio de DHEA-S fue de -1,2822, cifra significativamente menor que la de 0,2964 de los niños con una respuesta normal al cosyntropin. En el análisis de la curva de rendimiento diagnóstico (receiver-operating characteristic) se alcanzó una sensibilidad del 100% con una puntuación z DHEA-S de 1,5966 o menos. La especificidad fue del 100% a una puntuación z de más de

0,0225. La determinación de los niveles de DHEA-S podría ser una prueba de detección útil de la disfunción del eje HPA en los niños asmáticos.

COMENTARIO: Los clínicos se esfuerzan por monitorizar los riesgos potenciales y a veces sutiles de la terapia con corticoesteroides inhalados, particularmente a medida que aumenta el número de opciones terapéuticas para el manejo del asma. Sería muy útil contar con una prueba de laboratorio simple que señale si un paciente corre riesgo de sufrir un efecto colateral sistémico del corticoesteroide inhalado. Este artículo sugiere que la determinación del DHEA-S podría ser tal prueba. Se necesita confirmación, pero esta observación es de gran interés.

D. K. L.

Dorsey MJ, Cohen LE, Phipatanakul W, et al: Assessment of adrenal suppression in children with asthma treated with inhaled corticosteroids: use of dehydroepiandrosterone sulfate as a screening test. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:182-186. ◆◆

Ingestión accidental de maní

LA exposición accidental al maní es un verdadero peligro para los pacientes alérgicos al mismo. En esta encuesta se interrogó a los padres de niños alérgicos al maní acerca de la exposición accidental a éste durante el año anterior. Se recibieron cuestionarios de los padres de 252 niños, cuya edad promedio era 8 años. De éstos, 29 habían tenido un total de 35 exposiciones accidentales - una incidencia anual de un 14,3%. Las reacciones fueron leves en 15 casos y de moderadas a graves en 20. Solamente 4 de las reacciones de moderadas a graves fueron tratadas con epinefrina. Solamente una de las exposiciones accidentales tuvo lugar en la escuela. Es posible que un mayor conocimiento del problema esté llevando a que se reduzca el índice de exposición accidental al maní en los niños alérgicos.

COMENTARIO: Varios estudios anteriores han analizado la incidencia de la exposición accidental al maní en niños estadounidenses y británicos alérgicos al mismo y revelan que alrededor de la mitad de los niños habían estado expuestos durante el tiempo precedente de 1 a 5 años. Pero la reciente atención a este asunto en las escuelas y en los medios de difusión podría haber tenido un efecto beneficioso, como lo demuestra este estudio canadiense que revela una incidencia anual del 14%. Lamentablemente, el 80% de los niños con reacciones de moderadas a graves no recibieron epinefrina. Es necesario proporcionar más instrucción.

R. J. M.

Yu JW, Kagan R, Verreault N, et al: Accidental ingestions in children with peanut allergy.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:466-472. ◆◆

La vitamina E y el asma infantil

EN los resultados obtenidos anteriormente en una cohorte de niños reclutados antes del ►►

nacimiento, los autores han informado acerca de un aumento del riesgo de respiración sibilante a la edad de 2 años en los niños cuyas madres tuvieron una ingesta baja de vitamina E durante el embarazo. El presente estudio examinó la relación entre nutrición materna durante el embarazo y el estado relativo al asma a la edad de 5 años en una cohorte de 1.861 niños. La ingesta elevada de vitamina E durante el embarazo se asoció con índices reducidos de respiración sibilante y asma a la edad de 5 años. Para cada aumento de 1 µg/ml del nivel de α -tocoferol en el plasma de la madre durante el embarazo, el FEV₁ del niño posterior a broncodilatación aumentó en 7 ml. No hubo relación entre la nutrición de los niños y el asma y otras características respiratorias. El consumo materno de vitamina E podría reducir la respiración sibilante y el asma en los niños en edad escolar. El estudio también sugiere un posible efecto protector de la ingesta materna de zinc.

COMENTARIO: *Se ha demostrado ahora que una ingesta baja de vitamina E durante el embarazo, junto con una ingesta materna reducida está asociada con un riesgo aumentado de desarrollo de asma a la edad de 5 años. Esta es una declaración importante acerca de cómo la prevención primaria podría contrarrestar el aumento de la prevalencia del asma.*

B. E. C.

Devereux G, Turner SW, Craig LCA, et al: *Low maternal intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children.*

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:499-507. ♦♦

La historia clínica frente a las pruebas cutáneas

MIENTRAS que el 10% de la población dice ser alérgica a la penicilina, apenas un 1% tiene una prueba cutánea positiva. Se evaluó la historia clínica como predictor de los resultados de la prueba cutánea con penicilina. Este estudio retrospectivo incluye a 91 pacientes derivados para la evaluación de una posible alergia a la penicilina. Las pruebas cutáneas fueron positivas en un 18% de los pacientes, la mayoría tenían ronchas como síntoma principal, si bien un paciente tenía síntomas respiratorios y otro tenía angioedema. En la mayoría de los casos, la reacción había tenido lugar al menos 3 años antes. Los resultados positivos de las pruebas cutáneas no tuvieron relación con ningún aspecto de la historia clínica, incluso el tipo y el momento de la reacción o el tiempo transcurrido desde la última reacción. La provocación oral fue negativa en 70 de los 72 pacientes con pruebas cutáneas negativas. En los pacientes en los que se sospecha alergia a la penicilina, la historia clínica no es un predictor fiable de los resultados de las pruebas cutáneas. Es muy improbable que los pacientes con pruebas cutáneas negativas a la penicilina reaccionen a la provocación oral con penicilina.

COMENTARIO: *Si bien en medicina confiamos en la historia clínica para formular la mayoría de los diagnósticos, la presente es una situación en la que la*

historia clínica resulta insuficiente. Nuevamente es evidente que cuando hay una indicación clara para los β -lactámicos en pacientes con antecedentes positivos, las pruebas cutáneas, con una prueba de provocación en caso negativo, son el enfoque más útil.

A. M.

Wong BBL, Keith PK, Wasserman S: *Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome.*

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:169-174. ♦♦

Los corticoesteroides inhalados en altas dosis no reemplazan a los esteroides sistémicos

LOS niños con asma aguda grave necesitan de los corticoesteroides orales, en vez de los corticoesteroides inhalados (CEI). Este estudio aleatorizado comparó los resultados de la fluticasona inhalada con los de la prednisolona oral en un grupo de 69 niños, de 5 a 17 años de edad, con asma aguda de leve a moderada: FEV₁ entre el 50% y el 79% de lo pronosticado. Los niños asignados a la fluticasona inhalada recibieron 2 mg en la sala de emergencias, seguidos de 500 µg dos veces al día por 10 dosis después del alta. En el grupo de la prednisolona oral, la dosis fue de 2 mg/kg en la sala de emergencias más 1 mg/kg/d por 5 días después del alta. Después de 4 horas, el FEV₁ aumentó en alrededor de un 19% en el grupo CEI, en comparación con un 30% en el grupo esteroides orales. Si bien la función pulmonar a las 48 horas era similar, el índice de recidiva fue del 12,5% en el grupo fluticasona, en comparación con ninguna recidiva en el grupo prednisolona. En los niños atendidos en la sala de emergencias por un ataque de asma de leve a moderado, los esteroides orales proporcionan una respuesta más rápida que los CEI.

COMENTARIO: *Siempre he mirado con escepticismo los estudios efectuados en las salas de emergencias que indican que los CEI son tan buenos o superiores a los corticoesteroides sistémicos en el manejo del asma aguda. La mayoría de los pacientes con asma vistos por alergólogos en su consultorio ya están tomando CEI si llegan enfermos. Una exacerbación clínica leve o una disminución de la función pulmonar podría ser estabilizada con un ajuste del CEI, junto con broncodilatadores. Pero en cualquier episodio más grave, generalmente se recomiendan ambos recursos: administrar corticoesteroides sistémicos y aumentar los inhalados.*

J. A. A.

Schuh S, Dick PT, Stephens D, et al: *High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma.*

Pediatrics. 2006;118:644-650. ♦♦

Clasificación de la gravedad del asma

PARA formular decisiones terapéuticas apropiadas es esencial evaluar la gravedad del asma con precisión. Pero persisten interrogantes acerca del impacto de la



frecuencia de los síntomas y de las variables de la función pulmonar en estas evaluaciones. Se emplearon datos provenientes de dos grandes estudios del asma en niños de centros urbanos para determinar el impacto de los datos de la función pulmonar sobre las clasificaciones de gravedad hechas en base a la historia clínica. Cuando se agregaron los resultados de la función pulmonar a las clasificaciones de gravedad clínica, en muchos niños la clasificación de asma intermitente leve se elevó a la de asma persistente moderada o grave: 23% en una cohorte de niños y 28% en la otra. Alrededor de una tercera parte de los niños con asma persistente leve en base a los síntomas también se volvieron a clasificar como con asma persistente moderada o grave. Los investigadores concluyen que basarse en la frecuencia de los síntomas como el único criterio subestima la gravedad del asma en la niñez. Si bien podría ser difícil llevarlo a la práctica, los autores claman por esfuerzos para aumentar el empleo de la espirometría en la atención primaria del asma.

COMENTARIO: *Una de las características que distinguen a los alergólogos de los pediatras generales en el manejo del asma es que en el consultorio del alergólogo, si el niño tiene suficiente edad, se hace una prueba de la función pulmonar en cada visita. Como lo demuestran el Dr. Stout y sus colegas, el agregado de los datos de la función pulmonar a la información clínica ofrece la mejor posibilidad de evaluar correctamente el grado de asma inicialmente, en vez de confiar solamente en los síntomas. Las pruebas repetidas a lo largo del tiempo le ofrece al médico una ayuda adicional para ajustar la clasificación de la gravedad del asma y el tratamiento correspondiente.*
J. A. A.

Stout JW, Visness CM, Enright P, et al: Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:844-850. ◆◆

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Durante la última década hemos sido testigos de la aparición de numerosos y nuevos moduladores biológicos de la inmunidad, entre los que se incluyen las citocinas, los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión. Los agentes biológicos se distinguen de la mayoría de los fármacos en que no son compuestos químicos de molécula pequeña. Son metabolizados de manera diferente y en el contexto de las reacciones adversas presentan desafíos distintos. Esta excelente reseña presenta un modelo de cómo abordar las reacciones adversas a los agentes biológicos. (Consultar también Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I: Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy.)

Am J Med. 2006;119:639-646.)

E. J. B.

Pichler WJ: Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006;61:912-920. ◆◆

COMENTARIO: Esta excelente reseña enfoca los mecanismos subyacentes, los factores de riesgo, el diagnóstico y la historia natural del asma y presenta revelaciones acerca del manejo donde hay repercusiones mecánicas.

E. J. B.

Holgate ST, Polosa R: The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet.* 2006;368:780-793. ◆◆

COMENTARIO: Durante los muchos años en que he estudiado y tratado a pacientes con asma, he oído repetidamente a muchos clínicos astutos afirmar que el asma probablemente no sea una entidad morbosa única. Richard S. Farr repetidamente se refirió a esto hacia finales de la década de 1960. Wenzel describe un enfoque para distinguir diferentes fenotipos y subfenotipos. ¿Habrá llegado el momento de eliminar el término asma?

E. J. B.

Wenzel SE: Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368:804-813. ◆◆

COMENTARIO: Estos autores de Europa y Latinoamérica presentan un metaanálisis de la eficacia de la inmunoterapia sublingual. Esta modalidad parece estar ganando aceptación en todo el mundo. Será interesante seguir su trayecto por el proceso de aprobación de la FDA en los Estados Unidos.

A. M.

Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al: Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:141-148. ◆◆

COMENTARIO: Si bien los corticoesteroides inhalados parecen ser seguros en la mayoría de los pacientes, esta reseña hace hincapié en los beneficios potenciales de la ciclesonida en los pacientes que necesitan terapia de largo plazo en altas dosis.

A. M.

Meltzer EO, Derendorf H: The systemic safety of inhaled corticosteroid therapy: a focus on ciclesonide.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:149-157. ◆◆

COMENTARIO: Este artículo es de lectura obligatoria para toda persona interesada en los temas actuales relativos a la alergia, el asma y la inmunología en los niños. Agradecemos las reseñas de nuestros colegas.

J. A. A.

Sicherer SH, ed: Synopsis book: best articles relevant to pediatric allergy and immunology.

Pediatrics. 2006;118(suppl):(1). ◆◆

American College of Allergy, Asthma & Immunology

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

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