

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 9, Número 2

Marzo y abril de 2007

Una grieta en la armadura

EL tratamiento regular con corticoesteroides inhalados (CEI) para controlar la inflamación de las vías respiratorias ha tenido un impacto importante sobre las consecuencias de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con asma. Frecuentemente se asume que los cambios a largo plazo en la estructura y la función de las vías respiratorias también son consecuencia de la inflamación, y que por lo tanto estos cambios se pueden prevenir por los CEI. Este artículo examina los datos más recientes acerca de la capacidad de esta terapia para prevenir la pérdida de función pulmonar en niños y adultos con asma.

El Dr. Martinez reseña dos estudios recientes diseñados para evaluar los efectos de la terapia temprana con CEI sobre la evolución natural del asma en los niños: el estudio del Programa de Control del Asma Infantil (Childhood Asthma Management Program) y el estudio para la Prevención del Asma Temprana Infantil (Prevention of Early Asthma in Kids). Junto con otros estudios europeos, los resultados

sugieren que aun el tratamiento muy temprano con CEI no altera el nivel final de la función pulmonar. Un estudio llevado a cabo por O'Byrne y colaboradores en adultos con asma recientemente diagnosticada ha llegado a conclusiones similares. Por lo tanto, a pesar de su eficacia en el control de los síntomas del asma, los CEI no parecen prevenir o alterar los cambios en la estructura y la función de las vías respiratorias consecuencia de la enfermedad.

Los hallazgos presentan la posibilidad de que los cambios en la función de las vías respiratorias no se deban a su inflamación que causa síntomas y responde al tratamiento con CEI. Datos de otra procedencia apoyan la ausencia de dicha asociación; por ejemplo, no hay una relación constante entre los indicadores patológicos de remodelamiento de las vías respiratorias y la duración y gravedad del asma. Estudios de seguimiento a largo plazo sugieren que la presencia temprana de hiperreactividad bronquial determina el incremento futuro de la función de las vías respiratorias, sin consideración de la presencia de síntomas de asma.

Ahora hay datos robustos que sugieren que la >>>

TABLA DE MATERIAS

- | | |
|--|---|
| 1 Una grieta en la armadura | 9 FOCO EN LA PREVENCIÓN |
| 2 Asociación entre el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura de la cadera | 9 Se asocia la exposición temprana a los antibióticos al riesgo de respiración sibilante |
| 3 Acentuado descenso de las pruebas cutáneas positivas a la penicilina en los niños | 9 Cuál viene primero: ¿el huevo o la gallina? |
| 3 Anafilaxia bifásica: índices y factores de riesgo | 9 A los granjeros delgados les va mejor |
| 4 Los alérgenos de maní difieren en potencia | 10 Perros sucios |
| 4 El montelukast mejora la función pulmonar distal | 10 Probióticos: los pros y los contras |
| 5 En los niños con asma persistente son preferibles los CEI solos | 11 Los granos integrales y el pescado reducen el riesgo de asma |
| 5 Resultados promisorios con la ovinmunoterapia oral | 12 BREVES CLÍNICOS |
| 6 La respuesta inmunológica a extracto canino depende de la dosis | 12 El óxido nítrico exhalado predice el síndrome respiratorio en los lactantes de madres atópicas |
| 6 Tenemos más trabajo por hacer... | 12 ¿Es útil la monitorización del asma en el hogar? |
| 8 La aspirina podría reducir el riesgo de asma de comienzo en la edad adulta | 12 La terapia anti-IL-5 mejora la esofagitis eosinofílica |
| 8 El polimorfismo arginina-16 afecta la respuesta al salmeterol | 13 La terapia antiinflamatoria reduce la colonización por estafilococos en la dermatitis atópica |
| | 14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |

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

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

EDITOR

Anthony Montanaro, MD.
Portland, Oregon

DIRECTOR ADJUNTO

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

DIRECTORES ASISTENTES

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

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

Marianne Frieri, MD.
East Meadow, Nueva York

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

Kathleen R. May, MD.
Cumberland, Maryland

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

Steven F. Weinstein, MD.
Huntington Beach, California

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

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

"AllergyWatch®" es una publicación oficial y una marca registrada de The American College of Allergy, Asthma & Immunology y se publica seis veces al año en un volumen. Precios de suscripción: Individual EE.UU., \$90,00; fuera de los EE.UU. \$120,00. Residentes, colegas, y estudiantes dentro de los EE.UU.: \$65,00; fuera de los EE.UU., agregar \$18,00; para suscripciones múltiples, solicitar precio de los editores. Solicitar información relativa a suscripciones a AllergyWatch®, 85 West Algonquin Road, Suite 550, Arlington Heights, IL, 60005. Para cuestiones editoriales dirigirse a: AllergyWatch®, c/o Anthony Montanaro, MD., Director, The Oregon Health Sciences University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, PV 320, Portland, Oregon 97201-3098. Teléfono (503) 494-8531. Se prohíbe la reproducción de esta publicación o cualquiera de sus partes por cualquier medio, ya sea en forma escrita o por sistemas de manejo de datos, sin permiso escrito de la Editorial. Las reseñas y comentarios que aparecen en esta publicación corresponden exclusivamente al consejo de redacción y no a la ACAA; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2007 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

terapia con CEI no altera el curso clínico del asma, a pesar de su eficacia para controlar los síntomas. Se necesitan nuevas vías de investigación para descubrir tratamientos capaces de prevenir los procesos patológicos que conducen a las "sendas paralelas" de síntomas de asma y cambios a largo plazo de las vías respiratorias. Se necesitan también estudios para identificar los marcadores genéticos y fenotípicos del asma progresiva, y para comparar los beneficios del tratamiento antiinflamatorio dirigido por los síntomas frente al tratamiento antiinflamatorio diario en los niños con asma persistente leve.

COMENTARIO: *No hay ninguna duda de que los CEI controlan el asma mejor que ningún otro agente farmacológico. En consecuencia, se ha supuesto que sus efectos antiinflamatorios proporcionan mejores resultados pulmonares a largo plazo. No es tan así. En esta reseña se señalan varios estudios que coinciden en que, después de varios años de tratamiento con o sin CEI, la función pulmonar es similar. Por lo tanto no podemos continuar suponiendo que los CEI previenen el remodelamiento de las vías respiratorias. El tratamiento del asma no equivale a su prevención.*

R. J. M

Martinez FD: *Asthma treatment and asthma prevention: a tale of 2 parallel pathways.*

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:30-33. ◆◆

Asociación entre el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura de la cadera

LA introducción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) fue un adelanto importante en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico; en la actualidad millones de pacientes usan estos medicamentos en forma diaria. Particularmente en las personas de edad avanzada, el uso a largo plazo de estos medicamentos puede llevar a la hipocalcemia y, por lo tanto, a anomalías en la absorción del calcio. Por otra parte, los IBP pueden inhibir las bombas de protones vacuolares osteoclasticas y conducir a una reducción de la resorción ósea. Se evaluó la relación entre el tratamiento a largo plazo con IBP y el riesgo de fractura de cadera en una muestra basada en población.

Basado en la Base de Datos de Investigación de Práctica General del Reino Unido (U.K. General Practice Research Database), el análisis incluyó 13.556 pacientes de 50 años de edad o más con fractura de cadera y 135.386 controles pareados sin ella. Se evaluaron por regresión logística condicional los efectos de la exposición a los IBP sobre el riesgo de fractura de cadera en comparación con la no administración de fármacos supresores de la secreción ácida. Se efectuó un análisis similar con pacientes que recibían antagonistas del receptor 2 de la histamina.

Los pacientes que tomaban IBP tenían un índice más alto de fractura de cadera; cociente de probabilidad ajustado (CPA) de 1,44 cuando la terapia con IBP excedía 1 año de duración. El riesgo era aún más alto en los que recibían terapia con IBP en dosis altas: CPA de 2,65. La intensidad de la asociación aumentó según la duración de la exposición a los IBP: CPA de 1,22 al año, de 1,41 a los 2 años, de 1,54 a los 3 años y de 1,59 a los 4 años. El uso de antagonistas del receptor 2 de la histamina no afectó el riesgo de fractura.

Las personas mayores que reciben terapia con IBP a largo plazo, particularmente en altas dosis, parecen tener un mayor riesgo de fractura de cadera. Se necesitan estudios adicionales para confirmar esta asociación y determinar el mecanismo subyacente. Mientras se esperan los resultados de tales estudios, los médicos deben prescribir IBP en la dosis mínima eficaz y hacer hincapié en la necesidad de aumentar la ingesta de calcio, preferiblemente de origen lácteo.

COMENTARIO: *Los alergólogos y los inmunólogos atienden pacientes con molestias respiratorias persistentes que frecuentemente son*



causadas o agravadas por el reflujo gastroesofágico. La combinación de la terapia prolongada con corticoesteroides inhalados y nasales, la terapia sistémica intermitente con corticoesteroides y, en la actualidad, probablemente la terapia con IBP, crea las circunstancias ideales para la pérdida de tejido óseo. Nos incumbe a nosotros como especialistas tener conocimiento de un problema tan serio como el de la osteoporosis, que puede agravarse por las terapias que recomendamos; debemos tomar la iniciativa en cuanto a su abordaje y tratamiento.

D. K. L.

Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-2953. ♦♦

Acentuado descenso de las pruebas cutáneas positivas a la penicilina en los niños

Las reacciones adversas a la penicilina y los antibióticos relacionados con ella son frecuentes en los niños. Sin embargo, solamente un porcentaje pequeño de las reacciones comunicadas corresponden a una alergia genuina a la penicilina mediada por la IgE y confirmada por pruebas cutáneas. Se analizó una base de datos prospectiva de 10 años para reportar tendencias en la reactividad de las pruebas cutáneas a la penicilina, incluso el papel de reactivos determinantes menores específicos en el diagnóstico de la alergia a la penicilina.

La base de datos incluyó 359 pacientes derivados a la clínica de alergia de un hospital pediátrico para someterlos a pruebas cutáneas a la penicilina entre 1993 y 2003. Durante este tiempo, se emplearon tres reactivos de prueba, siendo el determinante principal la benzilpeniciloil polilisina y los determinantes menores la penicilina G y el peniciloato sódico. Los resultados se compararon con los correspondientes a 562 niños sometidos a pruebas de 1979 a 1992 inclusive.

De las 23 reacciones positivas a las pruebas cutáneas observadas entre 1993 y 2003, todas excepto una tuvieron lugar durante el primer año de la experiencia. El índice de resultados positivos del 6% presentó un contraste muy acentuado con el índice del 27% observado entre 1979 y 1992. El 35% de las reacciones positivas fueron a la penicilina G o al peniciloato sódico, o a ambos, mientras que el 8,5% fueron al peniciloato sódico solamente. La historia clínica—es decir, la presencia o ausencia de características correspondientes a las reacciones mediadas por la IgE—no afectó la probabilidad de que el resultado de una prueba cutánea fuese positivo.

Esta amplia experiencia sugiere que ha habido un descenso significativo en el índice de pruebas cutáneas positivas a la penicilina en los niños durante las últimas dos décadas. Para detectar la presencia de alergia a la penicilina parece ser imprescindible incluir en las pruebas los reactivos determinantes menores penicilina G y peniciloato sódico. La historia clínica es de poca utilidad para predecir los resultados de las pruebas cutáneas.

COMENTARIO: *Este es un estudio importante, por*

muchas razones. En primer lugar, con más de 900 pacientes pediátricos estudiados en un período de 10 años, su amplitud es impresionante. En segundo lugar, nos recuerda las limitaciones del diagnóstico de alergia formulado por médico o por paciente, y la importancia de efectuar las pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores. Ahora sólo falta que alguien aprenda la elaboración de reactivos para que nosotros los podamos emplear

A. M.

Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR: Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97:807-812, 2006. ♦♦

Anafilaxia bifásica: índices y factores de riesgo

CADA vez se reconoce más que la anafilaxia puede tener una evolución bifásica. La incidencia de la anafilaxia bifásica varía ampliamente de un informe a otro, y es muy poco lo que se sabe acerca de las características clínicas con valor pronóstico. Estos temas se abordaron en un estudio prospectivo de 3 años.

La experiencia incluyó 134 pacientes con anafilaxia atendidos en un centro canadiense de atención terciaria de 1999 a 2001 inclusive. Los pacientes fueron contactados dentro de las 48 y 72 horas posteriores para evaluar los criterios de diagnóstico de la anafilaxia, incluyendo el desarrollo de reacciones bifásicas. Se examinaron los expedientes médicos y se compararon las características de la anafilaxia monofásica y bifásica.

De 103 pacientes con datos de seguimiento completos, 20 satisficieron los criterios de reacciones bifásicas—un índice del 19,4%. Los pacientes con reacciones bifásicas fueron más jóvenes: mediana de edad de 25 años, frente a 35 años. No hubo diferencia en los antígenos desencadenantes entre las reacciones bifásicas y las monofásicas. La segunda fase de la reacción se produjo a las 10 horas, término medio, y después de las 10 horas en el 40% de los casos.

Las reacciones bifásicas se asociaron con una demora en la resolución de los síntomas iniciales: 133 minutos frente a 112. La mayoría de las demás características eran similares en los dos grupos. Sin embargo, los pacientes con reacciones bifásicas recibieron menos epinefrina, y presentaron una tendencia hacia un menor uso de corticoesteroides. En el 55% de las reacciones, la segunda fase fue clínicamente similar a la fase inicial. El 40% incluyó síntomas que amenazaban la vida, y en el 20% fue necesario recurrir a un tratamiento más enérgico que en la primera fase. No hubo reacciones bifásicas en los pacientes que presentaron respuestas completas al tratamiento dentro de los 30 minutos.

Este estudio prospectivo sugiere que cerca del 20% de los pacientes con anafilaxia presentan reacciones bifásicas. La segunda fase de la reacción aparece en promedio 10 horas después de la primera, pero puede ocurrir mucho después. Un factor contribuyente podría ser el tratamiento insuficiente de la fase inicial; el tratamiento con epinefrina conducente a una resolución completa dentro de una media hora podría proteger contra el desarrollo de reacciones bifásicas.



COMENTARIO: Este artículo proporciona apoyo adicional en favor del tratamiento energético de toda anafilaxia, ya que los pacientes con resolución dentro de los 30 minutos no experimentaron reacciones bifásicas. La segunda fase se inicia después de 10 horas en el 40% de los sujetos afectados, y el 40% de las reacciones bifásicas ponen en riesgo la vida. Estos hallazgos ponen de relieve la necesidad de administrar epinefrina a toda persona que necesite más de 30 minutos para recuperarse de la reacción inicial.

D. K. L.

Ellis AK, Day JH: Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:64-69. ♦♦

Los alérgenos de maní difieren en potencia

NO se ha esclarecido el papel que tienen los alérgenos individuales de maní, ni la fijación a múltiples alérgenos, en cuanto a provocar reacciones clínicas graves. Se evaluó la sensibilización a distintos alérgenos de maní como pronosticador de reactividad clínica.

El estudio incluyó 30 pacientes adultos con alergia al maní confirmada por prueba epicutánea. Se efectuaron pruebas epicutáneas adicionales para evaluar la sensibilización a los siguientes alérgenos de maní: Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 y Ara h 6. Los hallazgos se compararon con la reactividad clínica del paciente, evaluada por una prueba de provocación alimentaria de diseño doble ciego controlada con placebo. En la mayoría de los pacientes, se determinó la dosis provocante de maní.

Los índices de sensibilización a los distintos alérgenos de maní fueron los siguientes: 87% para el Ara h 6, 83% para el Ara h 2, 53% para el Ara h 1, y 50% para el Ara h 3. Todos los pacientes sensibilizados a uno o a ambos alérgenos mencionados en último término también estaban sensibilizados al Ara h 6 y/o al Ara h 2. Las reacciones clínicas más graves estaban asociadas a respuestas cutáneas más intensas al Ara h 2 y al Ara h 6 en concentraciones bajas (0,1 µg/ml), y al Ara h 1 y al Ara h 3 en concentraciones más altas (100 µg/ml). Los pacientes con reacciones más graves estaban sensibilizados a un mayor número de alérgenos y tenían una mayor respuesta acumulativa a las pruebas epicutáneas. La dosis provocante no afectó la gravedad clínica de las reacciones.

La gravedad de la reacción varía según cuál es el alérgeno de maní utilizado en la sensibilización. Los alérgenos Ara h 2 y Ara h 6 parecen ser más potentes; los pacientes sensibilizados a ellos tienen reacciones más graves que los sensibilizados a los alérgenos Ara h 1 y Ara h 3. Se necesitan estudios de provocación oral para confirmar estas diferencias de potencia.

COMENTARIO: Las pruebas cutáneas y las pruebas ImmunoCAP son buenas herramientas que ayudan a predecir la probabilidad de que se produzca una reacción clínica al maní, pero en la actualidad contamos con pocos recursos que nos ayuden a predecir la gravedad de las reacciones clínicas futuras. Podría

ser útil en este sentido estudiar la diversidad de las IgE específicas para el maní. Este estudio contribuye a confirmar la observación anterior de que los pacientes con reacciones clínicas más graves tienden a tener una IgE específica para cada una de las cuatro principales proteínas del maní. También revela que los pacientes con antecedentes de reacción grave al maní presentaron reacciones más intensas a las pruebas cutáneas al Ara h2 y al Ara h6 en concentraciones bajas que los pacientes con antecedentes de reacción menos grave. Quizás en el futuro podremos utilizar en la clínica un panel titulado de pruebas cutáneas para una familia de alérgenos de maní.

S. A. T.

Peeters KABM, Koppelman SJ, van Hoffen E, et al: Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy?

Clin Exp Allergy. 2006;37:108-115. ♦♦

El montelukast mejora la función pulmonar distal

ES probable que la inflamación y el remodelamiento pulmonar desempeñen un papel en la patofisiología y la sintomatología del asma. El montelukast es un fármaco de administración sistémica que tiene un impacto mayor sobre los síntomas del asma y la calidad de vida que sobre el FEV₁. El presente estudio evaluó los efectos del montelukast sobre las cifras de la función pulmonar distal.

El estudio, aleatorizado y cruzado, incluyó 19 pacientes con asma leve tratados solamente con agonistas β₂ de acción corta por inhalación. Después del examen inicial que incluyó pruebas de la función y mecánica pulmonares, los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento con 10 mg de montelukast tomado por la tarde, y 4 semanas de tratamiento con placebo. Los tratamientos se administraron en orden aleatorizado con un período de reposo farmacológico de 2 semanas. Al final de cada tratamiento se evaluaron los datos de la función pulmonar proximal y distal, junto con los síntomas.

El montelukast se asoció con un aumento de 0,16 L en el FEV₁, en comparación con una disminución de 0,05 L con el placebo. Durante el tratamiento con montelukast, los pacientes también presentaron mejoras significativas en la conductancia específica—un aumento del 7,2% con respecto al valor pronosticado—en comparación con una disminución del 17% con respecto al valor pronosticado con el placebo; y en el porcentaje del volumen residual pronosticado, con un aumento del 18,4% con respecto al valor pronosticado con montelukast, frente a un 3,0% pronosticado con placebo. Las mejorías en el volumen residual durante el tratamiento con montelukast se correlacionaron con reducciones en la respiración sibilante, la opresión torácica y otros síntomas.

En los pacientes con asma leve, el tratamiento con montelukast oral se asocia con una mejoría en la función pulmonar distal y proximal. Las mejorías en la función pulmonar distal, particularmente el volumen residual, están asociadas con reducciones en los síntomas de ►►

asma. Los estudios futuros del tratamiento del asma deberían incorporar medidas de la función pulmonar distal.

COMENTARIO: *El montelukast tiene un efecto moderado sobre el FEV₁, un marcador de las vías respiratorias grandes y pequeñas, pero los resultados clínicos parecen mejorar en un grado mayor. Usando el volumen residual como marcador del efecto sobre las vías respiratorias distales, estos investigadores demostraron una mejoría significativa, que se correlacionó con una mejoría clínica. Esto podría explicar la discrepancia entre los resultados clínicos y la espirometría tradicional en respuesta al montelukast.*

S. F. W.

Kraft M, Cairns CB, Ellison MC, et al: Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast.

Chest. 2006;130:1726-1732. ◆◆

En los niños con asma persistente son preferibles los CEI solos

El objeto del tratamiento del asma persistente de leve a moderada es lograr controlar los síntomas con la dosis de corticoesteroide inhalado (CEI) más baja posible. Otros enfoques incluyen un antagonista de los receptores de los leucotrienos (ARLT), como el montelukast, o agregar a los CEI un agonista β de acción prolongada (ABAP). El estudio PACT (Pediatric Asthma Controller Trial) comparó estas dos alternativas a la monoterapia con CEI.

El estudio, aleatorizado y doble ciego, incluyó 285 niños con asma persistente de leve a moderada. Todos tenían un FEV₁ de al menos un 80% con respecto al valor pronosticado con metacolina FEV₁ PC₂₀ 12,5 mg/ml o menos. Los pacientes fueron asignados a recibir monoterapia con fluticasona, 100 µg dos veces al día; o fluticasona 100 µg más salmeterol 50 µg dos veces al día; o montelukast 5 mg una vez al día. El resultado principal de interés fue el porcentaje de días con control del asma. Los resultados secundarios incluyeron las exacerbaciones del asma y las variables de la función pulmonar.

El porcentaje de días con control del asma fue de 64,2% con monoterapia con fluticasona, de 59,6% con fluticasona más salmeterol, y de 52,5% con montelukast. La fluticasona sola y la fluticasona más salmeterol proporcionaron más días sin episodios que el montelukast. Sin embargo, otros resultados fueron mejores con la fluticasona sola, incluso el cociente FEV₁/capacidad vital forzada, la respuesta máxima de broncodilatación, el óxido nítrico exhalado, y la reactividad a la metacolina. El crecimiento no fue significativamente diferente de un grupo a otro.

La fluticasona, sola o en combinación con el salmeterol, ofrece un mejor control de la enfermedad que el montelukast en los niños con asma persistente de leve a moderada. Sin embargo, otras medidas de los resultados parecen ser mejores con la monoterapia con fluticasona en comparación con el régimen combinado evaluado en este estudio. En los niños que satisfacen los criterios de inclusión en el estudio PACT, la

monoterapia con fluticasona parece ser el tratamiento de elección. En los niños cuya asma no es bien controlada con la monoterapia con CEI en dosis baja se necesitan otros enfoques.

COMENTARIO: *El estudio PACT fue diseñado para determinar si el asma persistente en los niños podía ser controlada con una dosis reducida de esteroide si se agregaba un ABAP (la combinación PACT) y también para estudiar la eficacia y la seguridad del ARLT montelukast. Es interesante notar que la monoterapia con un CEI brindó resultados similares a la combinación PACT solamente en cuanto a los días de control del asma. En todos los demás parámetros—incluso el óxido nítrico exhalado y las cifras espirométricas—la monoterapia con CEI fue superior tanto a la combinación del PACT como al montelukast. Lo que preocupa en este estudio es que, aun en las mejores circunstancias, los síntomas de los niños fueron controlados solamente el 64% de las veces. Es necesario que mejoremos nuestras opciones terapéuticas para el asma pediátrica.*

S. M. F.

Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial.

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:64-72. ◆◆

Resultados promisorios con la ovinmunoterapia oral

Adiferencia de otros tipos de enfermedades alérgicas, en la actualidad no hay tratamiento activo para las alergias alimentarias. Estudios anteriores han revelado algún éxito con la inmunoterapia oral (ITO). Se comunican los resultados iniciales con un régimen ITO en niños con alergia al huevo.

El estudio incluyó siete niños con alergia al huevo pero sin antecedentes de anafilaxia inducida por huevo. La edad promedio era de 44,7 meses; todos los niños tenían una dermatitis atópica comórbida, mientras que muchos de ellos tenían asma y/o otras alergias alimentarias. El protocolo ITO incluyó una fase acelerada modificada y una fase de acumulación, con la meta de alcanzar una dosis diaria de mantenimiento de 300 mg de proteína de huevo. La evaluación incluyó pruebas de provocación con alimento, de diseño doble ciego y controladas con placebo, a los 2 años de seguimiento.

Los siete pacientes completaron el estudio. Hubo pocos problemas durante la fase acelerada modificada y la fase de acumulación y no se evidenciaron síntomas relacionados con el tratamiento domiciliario en la fase de mantenimiento. El nivel de IgG ovoespecífica aumentó de 8,24 mg/L al inicio del estudio a 38,00 mg/L en el seguimiento a los 2 años. La IgE ovoespecífica disminuyó en la mayoría de los casos, si bien el cambio promedio en relación con el nivel inicial no fue significativo. En la provocación alimentaria, todos los pacientes toleraron una dosis más alta de proteína de huevo que la inicial, o la dosis asociada con una ▶▶

ingestión accidental típica. Dos pacientes pasaron todas las provocaciones orales con huevo.

La inmunoterapia oral podría ofrecer un nuevo enfoque del tratamiento de la alergia al huevo en los niños. El protocolo empleado en este estudio protege contra las reacciones a exposiciones accidentales al huevo, y podría en algunos casos inducir una tolerancia a largo plazo. Los autores planean estudios más grandes de ITO con huevo que incluyan pacientes con antecedentes de reacciones clínicas más graves.

COMENTARIO: *Este es un estudio de rótulo abierto, no controlado, para probar un concepto, de la ITO en niños con alergia al huevo y sin anafilaxia. Todos tenían dermatitis atópica y desarrollaron urticaria después de la ingestión de huevo; tres de los siete pacientes tuvieron además otros síntomas. Después de un protocolo acelerado modificado cuidadosamente ejecutado y 2 años de ingestión de una baja dosis diaria de proteína de huevo, la IgG ovoespecífica aumentó, mientras que la IgE ovoespecífica disminuyó. Los 7 niños toleraron la provocación con huevo. Los autores declaran que están comenzando un estudio más grande, ciego y controlado. Como la ITO alimentaria podría ser de notable beneficio para nuestros pacientes con alergia alimentaria, esperamos con gran interés sus futuros resultados.*

S. M. F.

Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al: Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy.

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:199-205. ♦♦

La respuesta inmunológica a extracto canino depende de la dosis

LA inmunoterapia con alérgeno en altas dosis es un tratamiento eficaz para los pacientes con distintos tipos de alergia. En comparación con otras alergias, como la debida a la caspa de gato, se sabe relativamente poco acerca de la eficacia de la inmunoterapia con extracto canino. Se analizaron las respuestas inmunológicas a extracto canino estandarizado a distintas concentraciones del alérgeno Can f 1.

Se asignaron aleatoriamente 28 pacientes que recibían inmunoterapia agrupada por alergia a los perros a recibir extracto que contenía una de las siguientes tres dosis de Can f 1: 0,6, 3,0, ó 15,0 µg/0,5 ml, o placebo. La evaluación incluyó pruebas epicutáneas tituladas, respuesta cutánea tardía, niveles de IgE alérgenos específicos, proliferación linfocítica en respuesta a la estimulación con alérgeno de perro y determinaciones de citocinas.

A las 5 semanas, las pruebas epicutáneas tituladas presentaron una supresión significativa de las ronchas, dependiente de la dosis. Comparado al valor inicial, el cambio fue significativo en los grupos de dosis media y dosis alta de alérgeno, pero no en los grupos de dosis baja o placebo. Hubo una respuesta similar, dependiente de la dosis, en la supresión de la respuesta cutánea tardía. La IgG₄ caninoespecífica disminuyó significativamente en los grupos de dosis alta y dosis

baja de alérgeno. Las cifras de citocina revelaron una supresión, dependiente de la dosis, del factor necrótico tumoral α secretado, con un aumento en el factor transformador de crecimiento β secretado. La secreción de interleucina 4 estaba significativamente disminuida con respecto al valor inicial en el grupo de dosis alta de alérgeno. Debido a un problema de puntuación, las puntuaciones sintomáticas no cambiaron. No hubo cambio en la proliferación linfocítica, en los niveles de otras citocinas secretadas, ni en la producción intracelular de citocinas.

En los pacientes sometidos a inmunoterapia con extracto canino, una dosis más alta de alérgeno proporciona una respuesta inmunológica mayor. Una dosis de Can f 1 de 15 µg proporciona la respuesta más alta y más uniforme. Esto concuerda con estudios anteriores de extracto de gato que revelan la mejor respuesta a la misma dosis de Fel d 1.

COMENTARIO: *Recurriendo a una acumulación relativamente rápida con un esquema de dosificación inmunoterápica agrupada, estos pacientes alérgicos a los perros alcanzaron dosis de mantenimiento en 5 semanas. Hubo una respuesta dependiente de la dosis a los parámetros inmunológicos, incluyendo las pruebas cutáneas tituladas tardías, la IgG₄ y el TGF- β , (que representa actividad de las células T supresoras). No se pudieron demostrar mejorías en la provocación nasal con alérgeno debido a un problema de puntuación de los datos recogidos. La conclusión final es que cuanto mayor es la dosis de alérgeno empleada en la IT, mejores son los resultados.*

S. M. F.

Lent AM, Harbeck R, Strand M, et al: Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:1249-1256. ♦♦

Tenemos más trabajo por hacer...

A pesar de las directrices actuales, la mayoría de los niños con exacerbaciones del asma atendidos en el departamento de emergencia (DE) no reciben en la actualidad terapia antiinflamatoria. El DE pediátrico es un sitio apropiado para iniciar la terapia antiinflamatoria, pero la intervención del médico de atención primaria (MAP) es esencial para el éxito de tales empeños. Se describe una intervención en un DE para niños con asma, y se hace hincapié en promover una atención de seguimiento apropiada por parte del MAP.

Se les pidió a los padres o tutores de 142 niños atendidos en un DE pediátrico urbano con exacerbaciones de su asma que completaran una encuesta acerca de la historia y el tratamiento del asma del(de la) niño(a). Cuando se les dio de alta del DE, un médico del departamento les proporcionó a los pacientes con asma persistente una muestra de medicación antiinflamatoria suficiente para 2 semanas basada en la clasificación de la gravedad del asma. Se contactó al MAP de cada niño para conversar sobre el diagnóstico de asma persistente y el agregado de medicación



antiinflamatoria. Se les indicó a los padres que debían comunicarse con el MAP con relación al tratamiento futuro, incluyendo una prescripción para tratamiento antiinflamatorio. La evaluación de seguimiento incluyó llamadas telefónicas, datos de farmacia, y registros del consultorio del MAP.

Un total de 47 niños satisficieron los criterios de asma persistente y fueron inscritos. Siete se perdieron durante el seguimiento; de los 40 restantes, 28 recibieron atención de seguimiento por parte de su MAP. En el 75% de estos casos, el MAP continuó la medicación antiinflamatoria del niño, incluyendo el 88,9% de los niños con asma persistente grave y el 68,4% de aquellos con asma persistente de leve a moderada. En total, 13 de los 28 pacientes que continuaron con su MAP habían recibido, hecho despachar y usado una receta de terapia antiinflamatoria al momento del seguimiento.

La intervención del DE pediátrico, en cooperación con el MAP, puede fomentar el uso de la terapia antiinflamatoria de mantenimiento en los niños de centros urbanos con asma. El incumplimiento por parte de los pacientes es una barrera significativa; aun cuando las prescripciones se reciben del MAP, muchas no se despachan. Antes de que abandonen el DE, se debe estimular a los padres a realizar un seguimiento con el MAP, quien debe ser identificado como la fuente primaria de tratamiento del asma y renovación de recetas de medicamentos.

Lehman HK, Lillis KA, Shaha SH, et al: Initiation of maintenance antiinflammatory medication in asthmatic children in a pediatric emergency department.

Pediatrics. 2006;118:2394-2401. ◆◆

MUCHOS niños con asma persistente no reciben la terapia con corticoesteroides inhalados (CEI) recomendada. Son pocos los estudios de este tema que han usado datos de farmacia como un indicador objetivo de la disponibilidad de los CEI para estos niños. Se emplearon datos de farmacia para evaluar el uso de medicación en niños urbanos con asma persistente.

Los pacientes provinieron de una muestra de 221 niños con asma persistente que participaban en un estudio clínico de intervención educacional en materia de asma. La mayoría de los niños eran varones afroamericanos que recibían asistencia médica a través de Medicaid; la edad promedio era de 4,5 años. Se evaluó el empleo de medicamentos para el asma durante un período de seguimiento de 12 meses por medio de cuestionarios dirigidos a los padres y registros de farmacia. También se evaluaron la morbilidad relacionada con el asma, la utilización de los recursos de salud, y la atención del asma.

De 180 niños con datos completos, el 72% habían sido expuestos a los CEI al menos una vez. Sin embargo, el 20% no recibió ningún medicamento para el asma durante el año de seguimiento o recibió solamente agonistas β de acción corta. Sólo el 20% de los niños renovó su receta de CEI seis veces o más durante el período de 12 meses estudiado; el 40% renovó su receta

tres o más veces. Los niños que más renovaron sus recetas de agonistas β de acción corta y los que recibieron atención especializada tenían más probabilidad de haber renovado su receta de CEI tres o más veces después de ajustar según edad, gravedad del asma y medidas de atención del asma.

Este estudio documenta índices muy bajos de uso de CEI en una población subatendida de niños con asma persistente, junto con un uso excesivo de agonistas β de acción corta. Los registros de farmacia correspondientes a un período de seguimiento de 12 meses sugieren que solamente 1 de cada 5 niños en este grupo tiene a su alcance una medicación de control adecuada. Las iniciativas dirigidas a mejorar el tratamiento diario del asma podrían incluir un examen de los registros de farmacia, una evaluación de la capacidad de los padres de reconocer los síntomas, y una derivación oportuna a especialistas en asma.

Butz AM, Tsoukleris M, Donithan M, et al: Patterns of inhaled antiinflammatory medication use in young underserved children with asthma.

Pediatrics. 2006;118:2504-2513.

COMENTARIO: A pesar de una década de promoción de la terapia antiinflamatoria como piedra angular del control del asma persistente, quedan demasiados pacientes que, por una variedad de razones, no reciben medicación de mantenimiento. Todo lo que la comunidad médica pueda hacer para mejorar esta situación mejorará los resultados en estos pacientes. El estudio de Lehman y colaboradores esboza otro enfoque potencial para la población pediátrica: una asociación entre la medicina de emergencia y la atención primaria para mejorar el acceso a la terapia de mantenimiento del asma en el momento de la visita a un DE y una atención médica continua a partir de entonces. Ahora bien, ojalá pudiésemos convencer a los pacientes (y a sus padres) de concertar (y cumplir) las citas de seguimiento y de tomar los medicamentos recetados.

Lo que nos conduce al estudio de Butz y colaboradores. Se midió indirectamente el uso de corticoesteroides inhalados examinando los registros de farmacia de niños urbanos con asma persistente. El cumplimiento del tratamiento con CEI era tan deficiente que solamente un 20% renovó sus recetas mensuales más de seis veces en un período de 12 meses. A los fines del análisis, esto tornó necesario realizar un cambio en los comparadores para los que renovaron sus recetas de CEI tres o más veces, frente a los que las efectuaron una menor cantidad de renovaciones (¡en 1 año!). Trágicamente, tres niños (1,4% de la población estudiada) murieron por asma durante el período de estudio: dos de ellos no habían recibido CEI.

K. R. M. ◆◆

La aspirina podría reducir el riesgo de asma de comienzo en la edad adulta

ALGUNOS estudios han sugerido que la reducción en el consumo de aspirina; consecuencia de la preocupación por el síndrome de Reye; podría haber contribuido al aumento del asma pediátrica. En un gran estudio de observación, las mujeres que informaron usar aspirina frecuentemente tenían un índice de nuevos diagnósticos de asma más bajo que las que no usaban aspirina. Se emplearon datos de estudios aleatorizados para evaluar los efectos del uso de la aspirina sobre el asma de comienzo en la edad adulta en hombres.

Como parte del Estudio de Salud de los Médicos (Physicians' Health Study), se asignaron aleatoriamente 22,071 médicos varones a tomar 325 mg de aspirina, o placebo en días alternados. Al inicio del estudio, los hombres tenían entre 40 y 84 años de edad, gozaban de buena salud aparente, y toleraban la aspirina. El estudio se suspendió prematuramente a los 5 años cuando se hizo evidente que los que tomaban aspirina tenían un índice de infarto de miocardio significativamente más bajo. Se analizaron los datos de seguimiento disponibles—109.035 personas-año en total—para comparar el índice de asma de comienzo en la edad adulta entre el grupo aspirina y el grupo placebo.

Se reportó un nuevo diagnóstico de asma en 113 hombres que tomaban aspirina frente a 145 en el grupo placebo. El cociente de riesgo asociado fue de 0,78 y no se modificó por los ajustes por tabaquismo, índice de masa corporal, edad, u otras características iniciales. El beneficio preventivo de la aspirina fue algo mayor en los hombres jóvenes y aquellos que nunca habían fumado.

Tomar aspirina podría reducir el riesgo de asma de comienzo en la edad adulta en hombres de buena salud que toleran este fármaco. Se necesitan estudios de confirmación para comprobar específicamente este beneficio aparente de la aspirina. No hay evidencia de que la aspirina mejore los síntomas en los pacientes que ya tienen asma.

COMENTARIO: Este estudio es importante en cuanto reconoce otro beneficio de la terapia regular con aspirina. Se debe advertir que la dosis fue de 325 mg en días alternados. No está claro si una dosis diaria de 81 ó 162 mg tendría el mismo efecto.

B. E. C.

Barr RG, Kurth T, Stampfer MJ, et al: Aspirin and decreased adult-onset asthma: randomized comparisons from the Physicians' Health Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:120-125. ♦♦

El polimorfismo arginina-16 afecta la respuesta al salmeterol

EL polimorfismo arginina-16 del gen *ADRB2* del adrenoreceptor β_2 podría afectar las respuestas a los agonistas β_2 inhalados. Hay estudios que sugieren que, en comparación con el genotipo homocigoto glicina-

16 (Gly/Gly), la presencia de la variante homocigota arginina-16 (Arg/Arg) contrarresta los beneficios de la terapia regular con agonistas β_2 de acción corta en pacientes adultos con asma. Se investigó la contribución de este polimorfismo al riesgo de exacerbación del asma en niños y adultos jóvenes, incluyendo la relación con el uso de agonistas β_2 de acción prolongada.

Este estudio de sección transversal incluyó 546 niños y adultos jóvenes atendidos en clínicas de asma en Escocia durante el período 2004-2005. Todos los pacientes proporcionaron muestras de ADN por lavado oral para determinar el genotipo a nivel 16 y 27 del gen *ADRB2*. El genotipo fue Arg/Arg16 en el 15% de los pacientes, Arg/Gly16 en el 45%, y Gly/Gly16 en el 38%. Los hallazgos se compararon con los índices de exacerbación del asma durante los 6 meses anteriores, incluso se compararon los pacientes que recibían o no terapia regular con salmeterol inhalado.

El índice de exacerbación aumentó en los cuatro niveles de las directrices de tratamiento del asma de la Sociedad Torácica Británica en los pacientes homocigotos para la variante Arg16, ya fuese Arg/Arg o Gly/Gly: cociente de probabilidad de 2,05. El riesgo era aun más alto entre los homocigotos Arg16 tratados con salmeterol, cociente de probabilidad de 3,40. No hubo relación entre el genotipo en la posición 27 del *ADRB2*, es decir el polimorfismo Glu27Gln, y el índice de exacerbación.

En los pacientes jóvenes con asma, aquellos que son homocigotos para el genotipo arginina-16 del gen *ADRB2* tienen un mayor riesgo de exacerbación del asma. Este riesgo parece particularmente pronunciado en los pacientes que reciben salmeterol inhalado regularmente, lo que posiblemente refleje diferencias genotípicas en la regulación descendente inducida por el salmeterol así como deficiencias de fijación al receptor. En los pacientes con genotipo arginina-16 homocigotos, otros controladores de segunda línea, como el montelukast o la teofilina, podrían ser más eficaces.

COMENTARIO: Si bien hay diferencias significativas de opinión en esta área de investigación, este grupo de investigadores presenta datos que dan que pensar. En una gran cohorte de niños, los homocigotos para el genotipo del receptor Arg/Arg β_2 que recibían salmeterol parecieron lograr peores resultados que los otros genotipos. Mientras que se continúa investigando esta pista en la bibliografía, parece que la terapia con ABAP sigue siendo segura para la mayoría de los asmáticos. Los clínicos deben tener presente este posible mecanismo en los pacientes cuya asma no esté bien controlada con combinaciones CEI/ABAP o con el uso regular de agonistas β_2 de acción corta.

A. M.

Palmer CNA, Lipworth BJ, Lee S, et al: Arginine-16 β_2 adrenoreceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol.

Thorax. 2006;940-944, 2006. ♦♦

FOCO EN LA PREVENCIÓN

Se asocia la exposición temprana a los antibióticos al riesgo de respiración sibilante

SE ha sugerido que la exposición a antibióticos temprano en la vida podría influir sobre el desarrollo de enfermedad atópica. Se evaluó esta posible asociación en una gran cohorte de nacimiento de los Países Bajos.

La cohorte "KOALA" incluyó 2.764 hijos de mujeres inscriptas durante su embarazo en el 2000. El seguimiento incluyó cuestionarios acerca del uso de antibióticos durante los primeros 6 meses—incluyendo la exposición a antibióticos maternos por medio de la leche materna y antibióticos orales recetados al lactante—y el desarrollo de eccema y respiración sibilante hasta la edad de 2 años. Se obtuvieron muestras de sangre de un subgrupo de niños para medir el nivel de IgE total y alergenoespecífica.

A los 2 años de edad, un 32% de los niños habían tenido eccema, 11% tenían respiración sibilante recurrente, 5% tenían respiración sibilante prolongada, y 27% estaban sensibilizados al menos a un alérgeno común. A la edad de 6 meses, los índices de exposición a los antibióticos eran del 11% a través de la lactancia materna y del 20% a través del tratamiento antibiótico oral. La exposición a antibióticos a través de la leche materna estaba asociada con un aumento del riesgo de respiración sibilante recurrente, cociente de probabilidad ajustado (CPA) de 1,55, pero no de respiración sibilante prolongada. Los antibióticos orales se asociaron a un aumento del riesgo de respiración sibilante recurrente y prolongada, CP de 2,65 y 2,32, respectivamente. Las asociaciones con los antibióticos orales permanecieron significativas después de excluir a los niños que tenían sibilancias durante el período en que recibían los antibióticos. Ninguna de las dos vías de exposición a antibióticos estuvo relacionada con eccema o sensibilización.

El tratamiento antibiótico durante los primeros 6 meses de vida se asocia a un aumento del riesgo de respiración sibilante a los 2 años de edad. No se observa esta asociación con respecto al eccema o a la sensibilización alérgica. La exposición a través de la leche materna a los antibióticos presentes en la madre puede aumentar el riesgo de respiración sibilante.

COMENTARIO: Este estudio epidemiológico proveniente de los Países Bajos trata de evaluar una posible relación entre la exposición temprana a los antibióticos y las manifestaciones atópicas. La respiración sibilante recurrente estuvo asociada con la exposición temprana a antibióticos a través de la prescripción oral para el niño y, en menor grado, por administración a la madre, a través de la leche materna. Ni la atopía ni la dermatitis atópica se asociaron a la exposición temprana a antibióticos. Sin lugar a dudas, la respiración sibilante recurrente podría no pronosticar el asma o la atopía futuras, y la duración de 2 años del estudio no es suficiente para evaluar estos riesgos. Esperemos que se realicen

informes longitudinales adicionales de esta cohorte.
K. R. M.

Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, et al: Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119:225-231. ◆◆

Cuál viene primero: ¿el huevo o la gallina?

LA reconocida asociación entre la obesidad y el asma podría estar relacionada con una menor actividad física. Poco se sabe acerca de los factores que afectan la actividad física de los niños asmáticos, incluso el papel de la salud mental y otros factores de confusión. Se estudió la relación entre la actividad física y el índice de masa corporal (IMC) en niños asmáticos en edad escolar.

El estudio incluyó 56 niños, de 7 a 14 años de edad, que recibían atención ambulatoria para el asma. A fines comparativos, se estudiaron 61 niños que recibían atención en clínicas otorrinolaringológicas o dermatológicas. Las evaluaciones incluyeron el IMC, un cuestionario dirigido al niño relativo a su actividad física, y una evaluación de la salud mental del niño por los padres.

El IMC promedio fue de 20,78 en los niños con asma frente a 18,82 en el grupo de comparación. La mediana del número de actividades físicas por día fue de 4 frente a 6, respectivamente. El asma fue el factor más asociado con el nivel de actividad física. Los niños con asma tenían más problemas emocionales; dentro del grupo asmático, los niños más activos tenían una mejor salud mental. El asma fue citada como una barrera para el ejercicio por más del 60% de los niños con asma y sus padres.

Los niños con asma tienen un IMC más alto y niveles de actividad física más bajos que los niños con otros problemas de salud. Las intervenciones dirigidas a aumentar la actividad física podrían tener beneficios físicos y de salud mental en los niños asmáticos.

COMENTARIO: En este estudio proveniente del Reino Unido el asma está asociada significativamente con el exceso de peso o la obesidad en los niños. El asma es percibida como una barrera para la actividad física, tanto por los padres como por los niños y, como no es de sorprender, está asociada a un impacto negativo sobre la salud mental. Estos resultados corren paralelos a los de estudios similares efectuados con adultos.

K. R. M.

Glazebrook C, McPherson AC, Macdonald IA, et al: Asthma as a barrier to children's physical activity: implications for body mass index and mental health. *Pediatrics*. 2006;118:2443-2449. ◆◆

A los granjeros delgados les va mejor

SE ha sugerido que la obesidad y la exposición reducida a los agentes microbianos son factores ►►

de riesgo de sensibilización alérgica, pero son pocos los estudios que han examinado los posibles efectos de ambos factores combinados. Se compararon los efectos del ambiente de granja sobre el riesgo de alergia en adultos obesos y no obesos.

Se estudiaron 1.861 adultos que vivían en una zona rural como parte de un estudio alemán basado en población. Se compararon los índices de sensibilización alérgica y rinitis alérgica en sujetos con o sin obesidad reciente—que se definió como un índice de masa corporal de 30 kg/m² o más—y con o sin contacto con la granja en la niñez durante los 3 primeros años de vida.

Entre los sujetos no obesos, el índice de sensibilización alérgica fue significativamente más bajo en los que habían tenido exposición a la granja que en los que no la habían tenido, cociente de probabilidad de 0,6. En los obesos no hubo un efecto protector significativo de la exposición a la granja. Se observó un patrón similar en el análisis de la rinitis alérgica.

Si bien la exposición a la granja en la niñez protege de la sensibilización alérgica, este efecto podría estar reducido o ausente en las personas que se vuelven obesas en la vida adulta. La obesidad podría contribuir a explicar el alto índice de alergias respiratorias en las poblaciones centrourbanas.

COMENTARIO: Usando datos provenientes de una encuesta por cuestionario efectuada entre adultos de una zona rural, estos investigadores alemanes observaron que el contacto con animales de granja en la niñez temprana tuvo un efecto protector contra la sensibilización alérgica en los adultos no obesos. En los sujetos obesos la exposición a animales de granja no tuvo un beneficio significativo, por lo que la obesidad parece disminuir o anular el efecto protector de la exposición a animales de granja durante la niñez. Los autores sugieren que la mayor incidencia de atopía en los adultos obesos podría deberse a factores dietéticos o a inflamación no específica.

S. M. F.

Radon K, Schulze A: Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:1279-1283. ◆◆

Perros sucios

ESTUDIOS anteriores han sugerido que los niños que viven en viviendas con perros tienen un índice más bajo de asma. Sin embargo, en estos estudios no se ha examinado el efecto concomitante del nivel de endotoxinas del polvo, que son más altas en las viviendas con perros.

Este tema fue abordado en un estudio de 532 lactantes cuyo padre o madre tenía atopía confirmada. La prevalencia de respiración sibilante a la edad de 1 año no estaba relacionada significativamente con la presencia de un perro o un gato en la vivienda, ni con el nivel de endotoxina en las muestras de polvo doméstico. El índice de pruebas epicutáneas positivas fue de 28,6%.

Al análisis univariable, los resultados en términos de la respiración sibilante estaban relacionados con la asistencia a guardería diurna, número de hermanos y

hermanas, infecciones respiratorias, tabaquismo de la madre y asma de la madre o el padre. El análisis de regresión logística reveló un riesgo significativamente menor de respiración sibilante recurrente en los niños provenientes de viviendas con altos niveles de endotoxina de polvo y dos o más perros. Se notaron asociaciones similares para otros resultados relativos a la respiración sibilante.

En los lactantes con antecedentes familiares de atopía, la exposición a animales domésticos o endotoxina no modificó independientemente el riesgo de sensibilización alérgica o respiración sibilante. Sin embargo, la exposición a niveles de endotoxina más altos y a múltiples animales podría estar ligada a índices más bajos de respiración sibilante en estos niños bajo riesgo.

COMENTARIO: Este informe somete a prueba la Hipótesis de la Higiene usando datos tempranos provenientes del estudio sobre Alergia Infantil y Contaminación del Aire de Cincinnati (*Cincinnati Childhood Asthma and Air Pollution study*). Los datos no apoyan la tesis de que poseer animales domésticos reduce la respiración sibilante y la sensibilización alérgica. Sin embargo, poseer tales animales—particularmente dos o más perros—en combinación con la presencia de niveles altos de endotoxina en el hogar favoreció la reducción de la respiración sibilante en los lactantes. El estudio de Cincinnati constituye un empeño importante que incluye más de 500 niños de familias alérgicas, y estamos a la espera de informes futuros a medida que este grupo continúa recogiendo datos.

S. M. F.

Campo P, Kalra HK, Levin L: Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:1271-1278. ◆◆

Probióticos: los pros y los contras

LA bien conocida Hipótesis de la Higiene lleva a especular que la suplementación con probióticos, bacterias intestinales no patógenas, puede reducir el desarrollo de atopía. Este estudio aleatorizado evaluó una combinación de probióticos en la prevención de la alergia en niños pequeños con alto riesgo genético.

El estudio incluyó 1.223 mujeres embarazadas con enfermedad alérgica diagnosticada por médico. Durante 2 a 4 semanas antes del parto, las integrantes de un grupo recibieron un suplemento que contenía una mezcla de cuatro probióticos, mientras que los controles recibieron placebo. Después del nacimiento, 905 recién nacidos fueron asignados aleatoriamente a 6 meses de tratamiento con la misma mezcla probiótica más galactooligosacáridos, o a placebo.

Cuando los niños alcanzaron los 2 años de edad, el índice de enfermedad alérgica era similar en los grupos, si bien los niños que recibieron probióticos presentaban una tendencia a tener menos enfermedades asociadas con IgE—cociente de probabilidad de 0,71. Los niños en el grupo probiótico tenían índices de eccema y de eccema atópico significativamente más bajos—cociente de probabilidad de 0,74 y 0,66, respectivamente. ►►

En el grupo probiótico, las muestras fecales presentaron índices más altos de colonización con especies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

El régimen probiótico combinado que se evaluó en este estudio reduce el riesgo de eccema en los niños pequeños con alto riesgo genético de enfermedad alérgica. A pesar de que hubo una tendencia hacia un índice más bajo de enfermedades con probióticos mediadas por la IgE, el efecto global sobre el riesgo de enfermedad alérgica no fue significativo en este estudio.

COMENTARIO: *En este estudio finlandés, madres atópicas recibieron suplementos probióticos o placebo durante 2 a 4 semanas antes del parto, y los bebés durante los primeros 6 meses de vida. A los 2 años, no hubo diferencia en la incidencia acumulativa de todas las enfermedades alérgicas (asma, rinitis, eccema o alergia alimentaria) o sensibilización a alérgeno. Sin embargo, la incidencia de eccema en particular sí se redujo.*

R. J. M.

Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al: Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:192-198. ◆◆

La posibilidad de que los probióticos prevengan las enfermedades alérgicas queda por esclarecer. Se evaluó un suplemento de *Lactobacillus acidophilus* en la prevención de las enfermedades alérgicas en los hijos de madres atópicas.

Se asignaron aleatoriamente 231 lactantes de alto riesgo a recibir diariamente el suplemento de *Lactobacillus* o placebo durante los primeros 6 meses de vida. Un total de 178 lactantes completaron la suplementación asignada. Los niños en el grupo probiótico presentaron un índice más alto de colonización intestinal con *Lactobacillus*.

Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el índice de dermatitis atópica a los 6 meses: 25,8% en el grupo probiótico y 22,7% en el grupo placebo. A los 12 meses, el índice global de pruebas epicutáneas positivas más dermatitis atópica fue más alto en los niños que recibían *Lactobacillus*. El grupo probiótico también tenía un índice más alto de sensibilización. La presencia de *Lactobacillus* cultivable en las heces a la edad de 6 meses se asoció con un riesgo más alto de sensibilización a la leche de vaca posteriormente.

La suplementación con *Lactobacillus* durante los primeros 6 meses de vida no reduce el riesgo de dermatitis atópica en los niños con alto riesgo genético. Se necesitan estudios adicionales para esclarecer el índice más alto de sensibilización alérgica observado en los lactantes tratados con probióticos en este estudio.

COMENTARIO: *En este estudio, los hijos de madres alérgicas recibieron probióticos o placebo durante los primeros 6 meses de vida. Lamentablemente, el grupo que recibió suplemento presentó un índice más alto de sensibilización a alérgeno, respiración sibilante y sensibilidad a la leche de vaca al año de edad. Los probióticos no redujeron el desarrollo de dermatitis atópica.*

R. J. M.

Taylor AL, Dustan JA, and Prescott SL: Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial.

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:184-191. ◆◆

Los granos integrales y el pescado reducen el riesgo de asma

Las modificaciones que ha sufrido la dieta occidental—particularmente la reducción del consumo de frutas, verduras y pescado—podrían haber contribuido a un aumento del índice de asma. Se emplearon datos provenientes de un Estudio Internacional de la Alergia y del Asma Infantil (International Study on Allergy and Asthma in Childhood 2) para analizar asociaciones entre la dieta y el riesgo de asma, incluyendo evaluaciones clínicas y cuestionarios de evaluación del asma.

El análisis incluyó 598 niños de los Países Bajos de 8 a 13 años de edad. Se obtuvo información sobre la dieta por medio de cuestionarios de frecuencia alimentaria completados por los padres. Las variables de interés incluyeron no solamente datos del cuestionario acerca de la respiración sibilante y el asma, sino también evaluaciones clínicas de la hiperreactividad bronquial (HRB) y la sensibilización atópica.

Los niños que comieron más granos integrales y más pescado presentaron índices de asma más bajos. Según el análisis de regresión logística, el cociente de probabilidad ajustado para el asma actual fue de 0,46 en los niños en la categoría de mayor consumo de granos integrales, y 0,34 para aquellos en la categoría de mayor consumo de pescado. Los cocientes de probabilidad para el asma atópica con HRB fueron de 0,28 y 0,12, respectivamente. Los granos integrales y el pescado también tuvieron efectos protectores sobre la respiración sibilante actual y la respiración sibilante atópica con HRB. No hubo relación entre el asma y otros resultados con el consumo de frutas, verduras o productos lácteos.

Una dieta rica en granos integrales y pescado se asocia con un riesgo más bajo de asma en niños en edad escolar. No se puede arribar a ninguna conclusión respecto a si estas asociaciones son factores causales; se necesitan estudios prospectivos de los factores alimentarios.

COMENTARIO: *La bibliografía reciente sugiere que es poco probable que la Hipótesis de la Higiene sea la única explicación del aumento de la prevalencia del asma en las sociedades occidentales. Junto con el aumento del peso corporal y el estilo de vida sedentario, es evidente que la dieta occidental está cambiando. Al parecer la ingestión de una dieta rica en pescado y granos integrales confiere una protección mayor al 50% contra el desarrollo del asma*

A. M.

Tabak C, Wijga AH, de Meer G, et al: Diet and asthma in Dutch school children (ISAAC-2).

Thorax. 2006;61:1048-1053. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

El óxido nítrico exhalado predice el síndrome respiratorio en los lactantes de madres atópicas

EL óxido nítrico exhalado (eNO) es un marcador del alma clínicamente útil, pero su papel patogénico antes de la aparición de síntomas no está claro. Se midió el eNO en una cohorte de nacimiento de 164 recién nacidos sanos y se lo evaluó como pronosticador de síntomas respiratorios de aparición posterior en la vida.

En 61 lactantes cuyas madres tenían antecedentes de enfermedad atópica, la presencia de niveles elevados de óxido nítrico durante el período de recién nacido predijo una mayor probabilidad de síntomas respiratorios: riesgo relativo de 7,5 por cada 1 nL/s de aumento de la emisión de óxido nítrico. El eNO también predijo el desarrollo de síntomas respiratorios en los lactantes de madres que fumaban, riesgo relativo de 6,6. En los lactantes con ambos factores de riesgo, el riesgo relativo aumentó a 21,8.

En los lactantes hijos de madres atópicas y/o que fuman, la presencia de niveles elevados de óxido nítrico durante el período de recién nacido predice un aumento del riesgo de desarrollar síntomas respiratorios durante el primer año de vida. Estudios adicionales podrían contribuir a esclarecer el papel del óxido nítrico en el desarrollo de enfermedades respiratorias.

COMENTARIO: *Este estudio nos permite reafirmar las posibles consecuencias adversas en niños de madres con antecedentes familiares de asma que fuman. A medida que este recurso de monitorización sea más aceptado, estudios de este tipo podrían proporcionar las bases para modificar nuestros patrones de práctica.*
B. E. C.

Latzin P, Kuehni CE, Baldwin DN, et al: Elevated exhaled nitric oxide in newborns of atopic mothers precedes respiratory symptoms.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1292-1298. ♦♦

¿Es útil la monitorización del asma en el hogar?

ESTUDIOS recientes han puesto en tela de juicio el valor de la monitorización en el hogar del flujo espiratorio máximo (FEM) en el control del asma. Se evaluó el uso de un espirómetro electrónico doméstico para hacer mediciones diarias del FEV₁ en 36 niños con asma persistente de leve a moderada. Cada día, los niños registraban la puntuación de gravedad del asma en un diario y efectuaban una maniobra FEV₁ con el espirómetro doméstico, que automáticamente registraba los resultados. Los pacientes también midieron el FEM dos veces al día. Se evaluó la reactividad bronquial inicial y al final de los 3 meses de estudio se evaluaron la respuesta al broncodilatador y la calidad de vida con respecto a la enfermedad.

Las cifras de FEM estuvieron débil pero

significativamente correlacionadas con la reactividad bronquial y las respuestas al broncodilatador. Sin embargo, no estuvieron relacionadas con la gravedad de los síntomas ni con la calidad de vida. En los pacientes individuales, la asociación entre la puntuación de gravedad y las cifras de espirometría doméstica y entre FEM y FEV₁ varió ampliamente. Al igual que la monitorización del FEM, la medición del FEV₁ en el hogar parece tener un valor limitado en el automanejo del asma en la niñez.

Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP: Home spirometry and asthma severity in children.

Eur Respir J. 2006;28:1131-1137. ♦♦

SI bien las directrices para el manejo del asma recomiendan la monitorización del flujo máximo, son pocos los estudios que la han comparado con la sola monitorización de los síntomas en adultos asmáticos mayores. Este tema fue abordado en un estudio aleatorizado que incluyó 296 adultos con asma de moderada a grave, de 50 a 92 años de edad. Todos recibieron un plan de acción personalizado que, para monitorizar la enfermedad, hacía hincapié en el empleo de los síntomas o de las cifras de flujo respiratorio máximo.

Después de dos años de seguimiento, ninguno de los parámetros evaluados—incluyendo utilización de los recursos de atención médica, calidad de vida relativa al asma, o mediciones de la función pulmonar—difieron significativamente entre los grupos. Esto fue así independientemente de que la monitorización del flujo máximo se hiciese dos veces al día o según necesidad. Las intervenciones educativas del estudio, incluso con respecto al empleo correcto de los inhaladores, se asociaron a mejorías significativas en ambos grupos. Como parte de un programa completo de manejo del asma en los adultos mayores con asma, la monitorización del flujo máximo no ofrece ventajas sobre la monitorización de los síntomas.

Buist AS, Vollmer WE, Wilson SR, et al: A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2007;174:1077-1087. ♦♦

COMENTARIO: *Estos dos estudios señalan que las mediciones de la limitación del flujo aéreo tomadas en un momento determinado no clasifican correctamente a los pacientes con respecto a la gravedad del asma ni son útiles para desarrollar una estrategia de manejo del asma en el hogar. Los resultados son muy importantes, ya que contribuyen a reducir el costo que implica la monitorización del asma en el hogar.*
B. E. C.

La terapia anti-IL-5 mejora la esofagitis eosinofílica

LOS pacientes con esofagitis eosinofílica (EE) presentan una hiperplasia epitelial asociada a un alto número de eosinófilos en el esófago. >>>

La interleucina-5 (IL-5) desempeña un papel clave en la patogénesis de esta afección. Los autores describen un estudio de rótulo abierto, de fase I/II, de una terapia anti-IL-5 en 4 pacientes con EE asociada con disfagia y estenosis esofágicas. Todos los pacientes recibieron tres infusiones intravenosas de mepolizumab, un anticuerpo IgG₁ monoclonal humanizado contra la IL-5 humana, en una dosis mensual de 750 mg. La terapia anti-IL-5 se asoció con reducciones significativas del recuento de eosinófilos en sangre periférica y del porcentaje de células CCR3+. Una disminución de 9 veces de la eosinofilia esofágica estuvo acompañada de mejorías en la dieta y en otros parámetros clínicos y en la calidad de vida. La experiencia clínica inicial apoya la seguridad y eficacia de la terapia anti-IL-5 con mepolizumab en los pacientes con EE.

COMENTARIO: *La esofagitis eosinofílica forma parte de un espectro de enfermedades eosinofílicas infiltrativas que afectan distintas partes del tracto gastrointestinal. El tratamiento actual incluye las manipulaciones dietéticas y los corticoesteroides tópicos o sistémicos; ambas alternativas presentan problemas de tolerabilidad y toxicidad. En este estudio efectuado en cuatro pacientes, la terapia anti-IL-5 tuvo efectos pronunciados sobre la mayoría de las cifras de mejoría y fue relativamente bien tolerada. Todavía faltan los datos a largo plazo, pero esto es prometedor.*

R. J. M.

Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al: Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis.

J Allergy Clin Immunol. 2006;118:1312-1319. ♦♦

COMENTARIO: *Varios estudios confirman la importancia del papel que tienen las bacterias de la piel, particularmente de las especies Staphylococcus, para aumentar la gravedad de la DA. No hay evidencia que respalde el papel de la terapia antibiótica a largo plazo para intentar cambiar la flora de la piel. Este estudio confirma que, en la piel no infectada clínicamente, no hay lugar para los antimicrobianos tópicos. Además, el desarrollo de resistencia bacteriana al agente tópico en un 40% de los pacientes es una preocupación negativa adicional. La conclusión es aplicar criterio clínico, no usar solamente los datos del cultivo, al decidir acerca del tratamiento antibiótico de la DA.*

D. K. L.

Hung S-H, Lin Y-T, Chu C-Y, et al: Staphylococcus colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:51-56. ♦♦

La terapia antiinflamatoria reduce la colonización por estafilococos en la dermatitis atópica

LOS pacientes con dermatitis atópica (DA) son muy susceptibles a la colonización e infección estafilocócica de la piel. Este estudio aleatorizado comparó la gravedad de la dermatitis atópica y la colonización por *Staphylococcus aureus* en pacientes tratados tópicamente con propionato de fluticasona al 0,05% o tacrolimus al 0,03%, incluyendo los efectos de la terapia complementaria tópica con ácido fusídico. Se inscribieron 60 pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave. Con ambos fármacos antiinflamatorios, el índice de colonización y la densidad del *S. aureus* sobre la piel disminuyeron en correlación con la puntuación de la gravedad de la DA. El tacrolimus produjo una mejoría clínica similar a la de la fluticasona, si bien la reducción en números de *S. aureus* fue más lenta. Agregar la terapia con ácido fusídico no produjo beneficio adicional; 2 de 5 pacientes con colonización estafilocócica persistente desarrollaron *S. aureus* resistente al ácido fusídico. La terapia antiinflamatoria tópica de la DA reduce la colonización por *S. aureus* ya que mejora la inflamación alérgica de la piel. Los antibióticos tópicos parecen no ser necesarios salvo en caso de infección clínica de la piel.

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Este artículo cubre en una sola fuente la mayor parte de la literatura pertinente acerca de los antagonistas de los receptores de leucotrienos. Es difícil decidir el lugar que le corresponde a esta clase de fármacos en nuestro arsenal terapéutico. La controversia no se ha agotado; este artículo no contesta todas las preguntas pero proporciona una fuente de información para ayudarle al clínico a decidir.

D. K. L.

Currie GP, McLaughlin K: The expanding role of leukotriene receptor antagonists in chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:731-742. ♦♦

COMENTARIO: Esta es una reseña sucinta y bien redactada de un tema importante. Entre los cambios que estoy considerando en mi práctica después de leerlo se incluyen medir más frecuentemente la capacidad de difusión para predecir la fibrosis pulmonar temprana, efectuar la detección de la deficiencia parcial de antitripsina $\alpha 1$, y realizar cultivos de detección de las especies *Pseudomonas* para anticipar la mayor probabilidad de enfermedad pulmonar progresiva.

D. K. L.

Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C: Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:1-9. ♦♦

COMENTARIO: Esta es una reseña concisa de las pruebas cutáneas para los betalactámicos e incluye tanto una revisión de la bibliografía como una discusión sobre la importancia de que se vuelva a ofrecer la peniciloil polilisina (PPL).

S. A. T.

Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al: Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:166-173. ♦♦

COMENTARIO: Desde que el programa Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative) informó en 2002 que las hormonas aumentaban el riesgo de enfermedad grave, los alergólogos han debido a menudo enfrentar el hecho de que sus pacientes recurren a las opciones ofrecidas por la medicina integral alternativa. La búsqueda de tratamientos más seguros y eficaces para los síntomas de la menopausia ha conducido a un mayor uso de fitoestrógenos, productos botánicos, y otros tratamientos para los síntomas vasomotores. Este artículo presenta un estudio de 1 año, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de una alternativa a base de hierbas para los síntomas de la menopausia. Se asignaron aleatoriamente 350 mujeres, de 45 a 55 años de edad, a tratamiento con cohosh negro (*Actaea o Cimicifuga racemosa*), un preparado multibotánico con o sin soja dietética, terapia hormonal, o placebo. Los síntomas vasomotores no difirieron entre las intervenciones herbarias y el placebo. El estudio corrobora la necesidad de evaluar nuevos agentes y tratamientos conductuales biológicamente plausibles en poblaciones multiétnicas de mujeres. Hubo limitaciones, por cuanto el estudio no contempló el enfoque de la "persona total" usado por los médicos naturopáticos y no pudo excluir diferencias menores de 1,5 en los síntomas vasomotores entre los grupos de tratamiento.

M. F.

Newton RM, Reed SD, LaCroix AZ, et al: Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial.

Ann Intern Med. 2006;145:869-879. ♦♦

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