

EL ASMA BAJO LA LUPA

EN un mismo número del *New England Journal of Medicine*, tres artículos diferentes se centran en el tratamiento del asma persistente leve.

La asociación fluticasona-salmeterol frente al montelukast en la terapia descendente

UNA vez que se logra controlar el asma persistente por medio de los corticoesteroides inhalados, las directrices recomiendan reducir la terapia al mínimo necesario para controlar los síntomas. Los estudios de opciones de reducción de la terapia se han concentrado en el asma de moderada a grave. Este estudio aleatorizado comparó dos alternativas de terapia descendente en pacientes con asma persistente leve.

Este estudio multicéntrico incluyó 500 pacientes que habían logrado un control “aceptable” del asma después de 4 a 6 semanas de tratamiento a rótulo abierto con

propionato de fluticasona inhalado, 100 µg dos veces al día. Un grupo continuó recibiendo la misma dosis de fluticasona; en un segundo grupo se cambió la medicación al montelukast, 5 ó 10 mg por noche; y en un tercer grupo se cambió a la fluticasona 100 µg más salmeterol 50 µg por noche. Después de 16 semanas, se evaluaron el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento y otros resultados mediante procedimiento doble ciego.

La tasa de fracaso terapéutico fue de alrededor del 20% en los pacientes que continuaron recibiendo fluticasona dos veces al día y en los que se cambiaron a la asociación fluticasona-salmeterol una vez al día. En los pacientes que se cambiaron al montelukast la tasa de fracaso terapéutico fue del 30%, con una razón de riesgo de 1,6 en comparación con los otros dos grupos. El porcentaje de días libres de asma fue de alrededor del 80% en los tres grupos. El valor promedio del FEV₁ prebroncodilatador en los dos grupos que recibieron fluticasona fue más alto que en el que recibió montelukast.

En los pacientes con asma persistente leve bien controlada con fluticasona inhalada dos veces al día, la terapia descendente con fluticasona más salmeterol ►►

TABLA DE MATERIAS

- | | |
|---|--|
| 1 La asociación fluticasona-salmeterol frente al montelukast en la terapia descendente | 7 Los sitios de obstrucción del flujo aéreo son relativamente estables en el asma |
| 2 Tratamiento del asma persistente leve con beclometasona/albuterol según necesidad | 8 Inmunoterapia sublingual |
| 3 Asma persistente leve: Opciones de tratamiento | 9 En la rinitis persistente, el diagnóstico predice inflamación de las vías aéreas y asma |
| 3 La inmunoterapia: lo más reciente | 10 ¿Cómo se tratan las reacciones alérgicas en el departamento de emergencias? |
| 4 ¿Cómo actúa la inmunoterapia? | 10 Respiración sibilante de comienzo en la vida adulta: índices y factores de riesgo |
| 4 ¿Cuánto tiempo se debe continuar la inmunoterapia? | 11 Tratamiento de la EPOC de moderada a grave con tiotropium más fluticasona-salmeterol |
| 5 No aumenta la alergia en las familias que adoptan un nuevo animal doméstico | 11 La exposición a un componente del moho se asocia con una reducción del riesgo de respiración sibilante en los lactantes |
| 5 El tabaquismo se asocia con una reducción de las células dendríticas bronquiales en el asma | 12 La experiencia sugiere que las pruebas cutáneas a la penicilina son seguras |
| 6 Las niñas con exceso de peso tienen un mayor riesgo de asma de comienzo en la edad adulta | 12 Distintas respuestas en la alergia a la leche de vaca |
| 6 Siendo menos sensibles a los esteroides, ¿deberían los fumadores recibir montelukast? | 14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |
| 7 La expresión del gen ADAM aumenta con la gravedad del asma | |

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*®.

DIRECTOR

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, M.D., Editor, The Oregon Health Sciences University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, PV 320, Portland, Oregon 97201-3098. Teléfono (503) 494-8531. Se prohíbe la reproducción de esta publicación o cualquiera de sus partes por cualquier medio, ya sea en forma escrita o por sistemas de manejo de datos, sin permiso escrito de la Editorial. Las reseñas y comentarios que aparecen en esta publicación corresponden exclusivamente al consejo de redacción y no a la ACAAI; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2007 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

una vez al día proporciona el mismo nivel de control del asma. La tasa de fracaso terapéutico es más alta en los pacientes que reciben montelukast una vez al día, si bien este régimen también proporciona un buen control en la mayoría de los pacientes.

COMENTARIO: Las recomendaciones de tratamiento del asma persistente leve han sugerido reducir la terapia, especialmente los esteroides, a la dosis eficaz más baja. Este estudio examina dos opciones para reducir la terapia a partir de la inhalación de fluticasona dos veces al día: montelukast una vez al día, o la asociación de fluticasona-salmeterol por inhalación una vez al día. Ambas alternativas fueron eficaces en muchos pacientes, pero la asociación fue superior.

R. J. M.

The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers: Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma.

N Engl J Med. 2007; 356:2027-2039. ♦♦

Tratamiento del asma persistente leve con beclometasona/albuterol según necesidad

EL tratamiento recomendado para el asma persistente leve es la administración regular de corticoesteroides inhalados. Los datos sugieren que los corticoesteroides inhalados incrementan los efectos de los agonistas β_2 . Este estudio evaluó la eficacia del empleo de dipropionato de beclometasona más albuterol en base a los síntomas, en inhalador único, en el control del asma persistente leve.

El estudio BEST (Beclomethasone plus Salbutamol Treatment) incluyó 455 pacientes con asma persistente leve atendidos en 25 centros europeos. El promedio del FEV₁ era de 2,96 L, o sea 88,36% del valor pronosticado. Después de un período preliminar de 4 semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir, según necesidad, beclometasona 250 µg más albuterol 100 µg en un inhalador único; o albuterol solamente, según necesidad; o beclometasona dos veces al día más albuterol según necesidad; o beclometasona/albuterol dos veces al día más albuterol según necesidad. El tratamiento se continuó por 6 meses. El resultado principal de interés fue la tasa de flujo espiratorio máximo matutino.

Durante las 2 últimas semanas de tratamiento, el flujo espiratorio máximo matutino fue más alto con beclometasona/albuterol según necesidad que con el albuterol solo según necesidad. En comparación con el albuterol solo, la terapia combinada según necesidad se asoció también a un número menor de exacerbaciones. Los resultados en el grupo beclometasona/albuterol según necesidad no fueron significativamente diferentes de aquellos observados en los pacientes que recibían beclometasona regularmente con o sin albuterol. La dosis acumulativa de beclometasona fue de 18,48 mg en el grupo de la combinación según necesidad, en comparación con aproximadamente 77 mg en los dos grupos que recibían beclometasona regularmente.

Los resultados del estudio BEST demuestran la eficacia de la terapia según necesidad de la combinación de beclometasona 250 µg más albuterol 100 µg inhalados en los pacientes con asma persistente leve. Los resultados fueron superiores a los del albuterol solo según necesidad y similares a los de la beclometasona inhalada regularmente, con una dosis de corticoesteroide inhalado considerablemente menor. La terapia combinada en base a los síntomas es un enfoque simple que podría ayudar a superar el problema del cumplimiento deficiente del tratamiento del asma.

COMENTARIO: Este estudio examina cuatro opciones de reducción del tratamiento: albuterol inhalado según necesidad, o beclometasona más albuterol según necesidad en el mismo inhalador de dosis medida, o beclometasona más albuterol en el mismo inhalador dos veces al día, o beclometasona dos veces al día regularmente. El hallazgo principal fue que el empleo en base a los síntomas de la combinación beclometasona/albuterol



inhalados como tratamiento intermitente de rescate a lo largo de 6 meses fue tan eficaz como la beclometasona dos veces al día regularmente y superior al albuterol solo. Los datos anteriores nos informan que la prevención de la remodelación de las vías respiratorias no justifica el empleo continuo de medicamentos de control, por lo tanto cada uno de nosotros debe decidir cuál de las alternativas tiene el mejor perfil riesgo-beneficio en cuanto a los resultados clínicos.

R. J. M.

Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al: Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma.

N Engl J Med. 2007;356:2040-2052. ◆◆

Asma persistente leve: Opciones de tratamiento

La investigación reciente brinda nuevos conocimientos acerca del manejo del asma persistente leve. En una presentación interactiva, los redactores del *NEJM* presentan una viñeta clínica, acompañada de comentarios por expertos, e invitan al lector a votar y comentar sobre el tratamiento más apropiado. El cuadro describe una mujer de 30 años de edad con asma leve bien controlada por medio de corticoesteroides inhalados dos veces al día.

La Dra. Monica Kraft recomienda beclometasona y albuterol según necesidad. Si bien el empleo intermitente de los corticoesteroides inhalados no ha sido todavía aprobado por la FDA, esta forma de terapia descendente ofrece una oportunidad para reducir la exposición a los corticoesteroides al mismo tiempo que se mantiene el control del asma. La Dra. Kraft hace notar que la paciente descrita está bien motivada y entiende los riesgos de la administración según necesidad.

El Dr. Elliott Israel está a favor del montelukast oral más el albuterol según necesidad. Dada la existencia de varias opciones eficaces, basa su selección sobre la preferencia de la paciente hacia menos terapia y menos efectos colaterales. El montelukast trata el broncoespasmo inducido por el ejercicio al mismo tiempo que reduce los efectos colaterales, incluso el riesgo de fracturas a largo plazo. En caso de que los síntomas o las exacerbaciones sean un problema, se puede emplear la combinación corticoesteroide/betaagonista.

El Dr. George T. O'Connor recomendaría la terapia combinada una vez al día, ya que proporciona un mejor control de la enfermedad que el montelukast y es más conveniente que los corticoesteroides inhalados dos veces al día. Hace notar que este enfoque no está incluido en las directrices actuales, que se basan principalmente en la opinión de expertos. Sin embargo, la experiencia sugiere que el régimen combinado, una vez al día, es eficaz, simple y seguro.

COMENTARIO: Una sección regular de este periódico es la de "Decisiones clínicas (Clinical Decisions)", que en este número ofrece al clínico una visión general de las tres opciones de tratamiento del asma persistente leve y un examen de cada una por un experto diferente.

R. J. M.

Treatment of mild persistent asthma.

N Engl J Med. 2007;356:2096-2100. ◆◆

LA INMUNOTERAPIA BAJO LA LUPA

La inmunoterapia: lo más reciente

La base científica de la inmunoterapia con alérgenos está firmemente establecida. Una mayor expansión de esta técnica requiere nuevos enfoques para superar sus desventajas en cuanto a seguridad y conveniencia. El autor reseña el estado actual de la inmunoterapia con alérgenos y se concentra en la técnica bien establecida de la inmunoterapia subcutánea (ITSC) y la emergente alternativa de la inmunoterapia sublingual (ITSL).

La eficacia de la ITSC contra la sensibilización al veneno de los himenópteros y contra la rinitis y el asma alérgicas ha quedado demostrada en los estudios. Quedan interrogantes acerca de las dosis eficaces de extracto de alérgeno en la ITSC, principalmente debido a las limitaciones en el empleo del contenido de alérgeno principal para definir potencia y dosificación. La inmunoterapia subcutánea puede reducir las sensibilizaciones adicionales y la progresión al asma, y tiene un efecto duradero sobre los síntomas después de la suspensión del tratamiento. Se necesita más investigación de la ITSC para la dermatitis atópica y la alergia alimentaria, así como de la ITSC con múltiples alérgenos. Estudios recientes han brindado nuevos conocimientos acerca del riesgo de reacciones sistémicas y fatales, así como sobre el empleo de esquemas de dosificación acelerados o agrupados.

De las formas alternativas de inmunoterapia propuestas, la más afianzada es la ITSL. Es eficaz en la rinitis alérgica, incluso en los niños, y en el asma alérgica. Sus principales ventajas son la seguridad y la conveniencia. Hasta el momento no se han comunicado reacciones fatales, si bien pueden ocurrir otros eventos adversos. Estudios recientes han investigado el empleo de la ITSL en la alergia alimentaria. Un interrogante importante no resuelto es el de la dosificación—los datos sugieren que la curva dosis-respuesta es "plana". Además, los estudios comparativos sugieren que la ITSL no logra el mismo nivel de eficacia clínica que la ITSC.

Si bien quedan algunos interrogantes, la inmunoterapia es todavía el único recurso modificador de la enfermedad en el tratamiento del asma y la rinitis alérgica. Se están investigando nuevos enfoques que incluyen a los alérgenos de recombinación modificados, los péptidos, y las secuencias de ADN inmunostimulantes ligadas a proteínas alérgicas.

COMENTARIO: Como sólo él lo sabe hacer, el Dr. Nelson ofrece una enorme cantidad de datos para presentar una visión actualizada y coherente del arte (y la ciencia) de la inmunoterapia. Las partes más interesantes son las dedicadas a las modificaciones experimentales del tratamiento subcutáneo y la sección que compara el tratamiento subcutáneo con el sublingual. Esta es la mejor visión panorámica que el lector podrá encontrar.

R. J. M.

Nelson HS: Allergen immunotherapy: where is it now?

J Allergy Clin Immunol. 2007; 119:769-777. ◆◆

¿Cómo actúa la inmunoterapia?

EN pacientes correctamente seleccionados, la inmunoterapia alérgica específica (ITE) es un tratamiento para las enfermedades alérgicas de eficacia confiable. En los últimos años se han adquirido nuevos conocimientos acerca del mecanismo que produce esta eficacia. Los autores reseñan las secuencias y los mecanismos de los eventos en la respuesta a la ITE.

La desensibilización de los mastocitos y los basófilos desempeña un papel en los efectos muy precoces de la ITE. A partir de la primera inyección, hay evidencia de una disminución significativa en la actividad de los mastocitos y basófilos en cuanto a la desgranulación y anafilaxia sistémica. Un paso crítico es la inducción de tolerancia de las células T, caracterizada por la generación de células T reguladoras alérgicas específicas. La regulación ascendente de células T reguladoras CD4+ CD25+ podría desempeñar un papel importante, el factor transformador de crecimiento β (TGF- β) no sólo suprime las células T alérgicas sino que también contribuye a la remodelación de los tejidos.

Los niveles séricos de IgE específica disminuyen gradualmente después de meses o años de ITE, pero no pueden explicar la reducción resultante de la reactividad alérgica. Los anticuerpos de la inmunoglobulina G, especialmente de la IgG₄, pueden capturar el alérgeno antes de que alcance la IgE, y así prevenir la activación de los mastocitos y los basófilos. La inmunoterapia también induce la secreción de interleucina-10 (IL-10), que suprime la IgE total y la alérgica específica y aumenta la producción de IgG₄. Además de los efectos que logra la ITE al alterar los umbrales de la activación de los mastocitos y basófilos y reducir la liberación de histamina mediada por la IgE, la IL-10 regula en forma descendente la función de los eosinófilos y suprime la producción de IL-5. Los efectos sobre las reacciones mucosas o cutáneas de fase tardía son una parte importante de los efectos a largo plazo de la ITE.

Descubrimientos recientes sugieren que las células T reguladoras secretoras de IL-10 y TGF- β y las citocinas inmunosupresoras contribuyen en forma importante a la eficacia de la ITE en las enfermedades alérgicas. Los hallazgos podrían tener aplicación en otras afecciones con reacciones de inmunidad y podrían también contribuir al desarrollo de formas de ITE más seguras y eficientes. El artículo incluye comentarios sobre los mecanismos de la inmunoterapia sublingual y sobre vacunas y enfoques de inmunoterapia novedosos.

COMENTARIO: *Hace mucho que hemos dejado de explicar los efectos de la ITE como una inducción de "anticuerpos bloqueadores". En la actualidad sabemos que las células T reguladoras y las citocinas supresoras, como la IL-10 y el TGF- β , son probablemente los actores principales en este drama, y que la tolerancia a los alérgenos se logra por medio de una interacción compleja de muchos elementos celulares y humorales del sistema inmunitario. Esta reseña bosqueja elegantemente estos eventos. Una buena lectura.*

R. J. M.

Akdis M, Akdis CA: *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy.*

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:780-789. ◆◆

¿Cuánto tiempo se debe continuar la inmunoterapia?

LA inmunoterapia subcutánea (ITSC) tiene una eficacia demostrada en los pacientes con alergias respiratorias. Sin embargo, además de las cuestiones de seguridad, la falta de conveniencia y el costo son obstáculos importantes para el tratamiento. A pesar de su importancia clínica, son pocos los estudios que han examinado por cuánto tiempo debe prolongarse la ITSC para que sea eficaz. Se efectuó un estudio de la bibliografía para analizar los datos sobre la duración de la ITSC clínicamente eficaz, así como el riesgo de recaída después de la suspensión del tratamiento.

La mayoría de los datos sobre la duración de la inmunoterapia eficaz provienen de estudios del tratamiento de la sensibilización a los himenópteros. Los estudios de seguimiento a largo plazo sugieren que, en la mayoría de los pacientes, un ciclo de tratamiento de 5 años es eficaz. Sin embargo, hasta un 15% de los pacientes pueden presentar una recaída en los 10 años subsiguientes a la suspensión de la inmunoterapia con veneno. Las reacciones graves a las picaduras o las reacciones sistémicas a la inmunoterapia se acompañan de un riesgo más alto de recaída.

Solamente ocho estudios proporcionaron datos sobre la duración de la respuesta posterior a la ITSC en las alergias por inhalación. En un estudio prospectivo de 40 pacientes que recibieron ITSC para la alergia al ácaro del polvo durante 12 a 96 meses, el índice de recaída fue del 55%. La cifra fue del 62% en los pacientes que recibieron ITSC por menos de 35 meses, en comparación con un 48% en los que fueron tratados durante más de 36 meses. Un estudio de pacientes que recibieron inmunoterapia contra la alergia a alérgeno de perro o gato durante 3 años reveló un aumento de la sensibilización bronquial inducida por alérgeno en el seguimiento a los 5 años.

Varios estudios han proporcionado datos sobre la duración de la eficacia en la ITSC al polen. Uno de ellos comunicó un índice de recaída del 30% dentro de los 3 años a partir de la suspensión del tratamiento. Subsiguientemente, el riesgo de recaída fue pequeño. Un estudio en niños que recibían inmunoterapia al polen de hierba informó una buena persistencia del efecto, a pesar de que la mayoría de los pacientes continuaban requiriendo medicación para sus síntomas durante la temporada de polen. En un estudio, la duración de la eficacia estuvo ligada a una disminución de la reactividad a las pruebas cutáneas.

Los limitados datos disponibles sugieren un riesgo significativo de recaída después de la suspensión de la ITSC en pacientes con distintos tipos de alergia. Entre los factores que afectan la duración de la remisión clínica están la duración de la inmunoterapia y el tipo de alérgeno—perenne frente a estacional. En ausencia de pruebas específicas o de marcadores clínicos del riesgo de recaída, las decisiones relativas a la duración de la inmunoterapia deben ser individualizadas.

COMENTARIO: *Esta transparente reseña resume la bibliografía médica y hace hincapié en la variabilidad de los resultados. Se pone en relieve la necesidad de individualizar, reconociendo la falta de evidencia* ▶▶

que proporcione instrucciones exactas. La recomendación de una duración de 3 a 5 años—con las instituciones a cargo del pago haciendo hincapié en las cifras más bajas por razones financieras—se basa en algunos datos y mucha deducción. La flexibilidad debe ser una opción. Este artículo podría ser de utilidad para el clínico que debe escribir una carta de apelación a una institución pagadora conservadora y restrictiva que no admite flexibilidad e individualización. Las directrices no deben estar determinadas por los límites financieros.

D. K. L.

Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough?

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:416-426. ♦♦

No aumenta la alergia en las familias que adoptan un nuevo animal doméstico

MUCHOS estudios recientes han evaluado los efectos de la exposición a animales con pelo sobre el riesgo de sensibilización y síntomas de alergia en niños y adultos. Los resultados han sido contradictorios, y algunos estudios refieren un efecto protector. Se examinaron en forma prospectiva los efectos que una nueva y extensa exposición a animales con pelo tiene sobre el riesgo de desarrollar nuevas alergias.

Por medio de anuncios en periódicos, los investigadores reclutaron 68 familias que planeaban comprar un perro o un gato, o en las que al menos un niño iba a comenzar a practicar equitación. Los miembros de cada familia se evaluaron antes de la exposición al nuevo animal y cada año subsiguiente durante 5 años. Las evaluaciones incluyeron un cuestionario sobre alergia, medición de anticuerpos IgE específicos, y medición de alérgenos en muestras de polvo.

El análisis abarcó 158 niños y 128 padres, cuyo promedio de edad fue de 7,8 y 36,2 años, respectivamente. Un total de 15 niños y 22 adultos presentaron evidencia de sensibilización alérgica al inicio del estudio—un índice del 15%. De los niños con sensibilización al inicio del estudio, un 11% se sensibilizaron al nuevo alérgeno, mientras que un 16% se sensibilizaron a otro animal. En los sujetos que no estaban previamente sensibilizados, solamente 1 adulto se sensibilizó al nuevo animal,—un índice del 0,4%. Ninguno de estos sujetos desarrolló sensibilización a otro animal. La puntuación de síntomas alérgicos fue más alta en los sujetos sensibilizados al inicio del estudio. Sin embargo, no hubo un aumento significativo en la puntuación sintomática con el transcurso del tiempo.

En los adultos y niños de más de 1 año de edad, la exposición extensa a un nuevo animal con pelo no parece aumentar el índice de síntomas alérgicos o de sensibilización en el curso de 5 años, incluso sin consideración del estado de sensibilización inicial. Aun en caso de que existan antecedentes de alergia, no parece haber una base científica robusta que permita recomendar evitar una nueva exposición a animales con pelo para prevenir nuevas alergias.

COMENTARIO: El interrogante sobre la posibilidad de que la presencia en el hogar de animales domésticos con pelo proteja contra el desarrollo de alergia o asma a la mascota es interesante y los resultados de los estudios previos son contradictorios. Los dos puntos fuertes de este estudio son su gran magnitud y su diseño prospectivo. Los resultados sugieren que, después del primer año de vida, la introducción de un animal doméstico en el hogar probablemente no aumentará los síntomas de alergia en la familia.

S. A. T.

Millqvist E, Johansson Å, Månsson T, Bende M: A prospective study of allergy development in 158 children and 128 adults with new extensive exposure to furred animals.

Clin Exp Allergy. 2007;37:948-953. ♦♦

El tabaquismo se asocia con una reducción de las células dendríticas bronquiales en el asma

EN los pacientes con asma, fumar cigarrillos se asocia con un aumento de los síntomas y de otros indicadores de la gravedad, así como con un deterioro de la respuesta a los corticoesteroides. Poco se conoce acerca de los efectos que tiene el tabaquismo sobre la inflamación bronquial. Este estudio evaluó los efectos del tabaquismo sobre las células dendríticas bronquiales.

Se obtuvieron muestras de biopsia bronquial de 21 pacientes asmáticos que nunca habían fumado, 6 de los cuales nunca habían recibido esteroides; 24 pacientes asmáticos que eran fumadores en ese momento, 9 de los cuales nunca habían recibido esteroides, y de 10 personas sanas que nunca habían fumado. Se recurrió a la inmunotinción para identificar células dendríticas CD83+ maduras, células de Langerhans CD1a+, y linfocitos B CD20+, así como células T colaboradoras tipos 1 y 2 que expresan interferón- γ (IFN- γ) e interleucina-4 (IL-4), respectivamente.

En los asmáticos fumadores, la mediana del número de células dendríticas (CD) maduras era de 37/mm³, en comparación con 76/mm³ en los que nunca habían fumado (hubiesen o no recibido esteroides); y de 85/mm³ en el grupo de control. La mediana del recuento de células B fue de 26/mm³ en los asmáticos fumadores, en comparación con 45/mm³ en los asmáticos que nunca habían fumado. En los fumadores que no habían recibido esteroides, el recuento de células B fue de 23/mm³, en comparación con 34/mm³ en el grupo de control. Los asmáticos fumadores también presentaron una tendencia a tener menos células que expresaban IFN- γ que los asmáticos que nunca habían recibido esteroides y que nunca habían fumado: 70/mm³ frente a 144/mm³, respectivamente.

Entre los pacientes con asma, los que fumaban presentaron manifestaciones de una alteración de la inmunidad de la mucosa bronquial. El tabaquismo se asoció con una reducción del número de CD maduras y de células B. Estos cambios contribuyen a explicar la reactividad reducida a los corticoesteroides en los asmáticos fumadores, así como su mayor susceptibilidad a las infecciones.

COMENTARIO: El tabaquismo tiene numerosos



efectos adversos sobre las vías respiratorias inferiores. La regulación descendente de las células dendríticas de la mucosa podría ser un factor importante en la respuesta a los corticoesteroides y de la propensión a desarrollar infecciones respiratorias.

B. E. C.

Tsoumakidou M, Elston W, Zhu J, et al: Cigarette smoking alters bronchial mucosal immunity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175: 919-925. ♦♦

Las niñas con exceso de peso tienen un mayor riesgo de asma de comienzo en la edad adulta

DATOS de sección transversal sugieren una asociación entre el aumento de las tasas de asma y la obesidad. Hay datos contradictorios con respecto a si el sexo afecta esta asociación. Se emplearon datos provenientes de un estudio de cohorte de nacimiento para evaluar la obesidad infantil como factor de riesgo de asma posteriormente en la vida, incluyendo al sexo y otros posibles factores modificantes.

El análisis se basó en la encuesta de asma de Tasmania (Tasmanian Asthma Survey), que incluyó 8.583 niños estudiados por primera vez en 1968 a la edad de 7 años. La evaluación en ese momento incluyó medición de peso y altura y pruebas de la función pulmonar. En 1991-93, se volvió a evaluar una muestra aleatorizada de 2.000 sujetos, estratificada según estado asmático infantil. Se evaluó la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) a la edad de 7 años y el desarrollo posterior de asma, incluso el posible impacto del sexo, la función pulmonar en la niñez, y la edad de la menarca.

En base a los cuartiles de la puntuación z del IMC, el exceso de peso a la edad de 7 años estaba relacionado, en las mujeres pero no en los hombres, con la presencia de asma a la edad de 32 años que había comenzado después de los 21 años de edad. En las mujeres clasificadas como con exceso de peso a la edad de 7 años, el cociente de probabilidad de la aparición de asma después de la edad de 21 años fue de 3,05. Esta relación no fue afectada por los resultados de las pruebas de la función pulmonar a los 7 años de edad ni por la edad de la menarca. Tanto en las mujeres como en los hombres, el exceso de peso a la edad de 7 años no estaba relacionado con asma de desarrollo posterior pero en remisión a la edad de 32 años.

Las niñas con cifras más elevadas de IMC a la edad de 7 años tienen mayor riesgo de desarrollar asma después de la edad de 21 años. Las campañas contra el problema del sobrepeso y la obesidad deben incluir un enfoque infantil, especialmente de las niñas, para reducir el riesgo posterior de asma. Debido a que la prevalencia del sobrepeso está en aumento, en la actualidad el riesgo de asma en las mujeres jóvenes es probablemente aún más alto que en esta cohorte de nacimiento.

COMENTARIO: Este artículo corrobora una vez más la asociación entre obesidad y desarrollo posterior de asma, especialmente en las mujeres en la tercera década de vida.

B. E. C.

Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al: Childhood

adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study.

Eur Respir J. 2007;29:688-675. ♦♦

Siendo menos sensibles a los esteroides, ¿deberían los fumadores recibir montelukast?

A pesar de que fumar agrava su afección, el porcentaje de pacientes asmáticos que fuma es similar al de la población general. El tabaquismo se ha asociado con una reducción de la sensibilidad a los corticoesteroides orales o inhalados, y quedan interrogantes acerca de cuál es el mejor tratamiento para este grupo de pacientes. Un estudio aleatorizado comparó los efectos de los corticoesteroides inhalados y un antagonista de los receptores de los leucotrienos en asmáticos fumadores.

El estudio SMOG (Smoking Modulates Outcomes of Glucocorticoid Therapy) incluyó dos grupos de pacientes con asma leve: 39 poco fumadores (2 a 15 paquetes por año) y 44 no fumadores. En forma cruzada y aleatorizada, los pacientes recibieron 8 semanas de tratamiento con beclometasona por inhalación dos veces al día y 8 semanas de montelukast oral una vez al día, con un período de 6 semanas de lavado. Se midió como resultado principal el cambio en el FEV₁ prebroncodilatador.

Las características de ambos grupos al inicio del estudio eran similares, incluso el FEV₁, la reactividad al broncodilatador, y la sensibilidad a la metacolina. Sin embargo, los síntomas de asma eran significativamente mayores en los fumadores, cuya calidad de vida y flujo espiratorio máximo diario estaban disminuidos. No hubo diferencias en el cumplimiento del tratamiento según tratamiento ni entre fumadores y no fumadores.

En los pacientes no fumadores, la inhalación de beclometasona produjo un aumento de 170 ml en el FEV₁, en comparación con la ausencia de cambio en los fumadores. En ambos grupos, la inhalación de corticoesteroides se asoció con una reducción de los eosinófilos y de la proteína catiónica eosinófila en el esputo. En cambio, el montelukast se asoció con un aumento significativo de 12,6 L/min en el flujo espiratorio máximo matutino solamente en los fumadores, y no en los no fumadores.

Este estudio aleatorizado confirma que en los pacientes asmáticos que fuman la respuesta a la inhalación de corticoesteroides está reducida en comparación con la de los asmáticos no fumadores. En los fumadores, ciertos resultados parecen mejores con el montelukast oral, lo que sugiere que en este grupo la síntesis de los leucotrienos o la sensibilidad a los mismos podría ser mayor. Los autores sugieren que debe investigarse más el montelukast u otras alternativas de tratamiento para los pacientes con asma que continúan fumando.

COMENTARIO: Este estudio confirma que los asmáticos que fuman son particularmente insensibles a los corticoesteroides inhalados, y que en los fumadores podría existir un papel en desarrollo para los fármacos antileucotrienos. Definitivamente, se necesita un estudio de mayor magnitud para confirmar esta observación.

B. E. C.



Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al: Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:783-790. ♦♦

La expresión del gen ADAM aumenta con la gravedad del asma

ESTUDIOS anteriores han sugerido que un gen "que codifica la destintegrina y la metaloproteínasa 33" (*ADAM33*) es un factor de riesgo para el asma y la hiperreactividad bronquial, y que podría desempeñar un papel patofisiológico en la remodelación de las vías respiratorias. Estudios efectuados en animales sugieren que *ADAM8*, otro gen de la misma familia que ha sido poco estudiado en el asma del ser humano, podría desempeñar un papel en la inflamación del pulmón alérgico. Se evaluó la expresión de estos dos genes ADAM, incluso su relación con la gravedad de la enfermedad, en pacientes con asma bien caracterizados.

Los investigadores midieron el ARNm y la expresión proteica de *ADAM33* y *ADAM8* en muestras de biopsia bronquial provenientes de pacientes con asma leve, moderada o grave conocida y de controles sanos. En los pacientes con asma moderada o grave la expresión de ARNm de *ADAM33* era significativamente mayor que en los pacientes con asma leve o los controles. En el asma grave, la inmunotinción fue más intensa para *ADAM33* en el epitelio, células submucosas y músculo liso. La expresión del ARNm correspondiente a *ADAM8* fue más alta en los tres grupos asmáticos que en los controles. La tinción de las células inflamatorias con respecto al *ADAM8* fue mayor en el asma moderada y grave que en el asma leve.

En los pacientes con asma, la expresión bronquial del ARNm del *ADAM33* y de proteína aumenta con la gravedad de la enfermedad. La expresión del ARNm del *ADAM8* es mayor en los pacientes asmáticos que en los controles, mientras que la expresión de proteína es mayor en los pacientes cuya enfermedad es más grave. Ambos genes podrían estar involucrados en la remodelación de las vías respiratorias asociada con el asma progresiva. Es posible que la investigación adicional conduzca a la identificación de nuevos blancos terapéuticos.

COMENTARIO: Se ha identificado a la familia ADAM de proteínas como posibles "genes de susceptibilidad al asma", ya que los polimorfismos están asociados en los asmáticos con hiperreactividad e inflamación bronquial. Se observó tinción del ARNm del *ADAM33* en el epitelio proveniente del 80% de los pacientes con asma moderada y grave en comparación con los controles y los pacientes con asma leve. También se observó un aumento de la expresión del ARNm del *ADAM8* en todos los asmáticos, pero hubo un aumento de la expresión del *ADAM8* por las células inflamatorias de los pacientes con asma moderada y grave. Se ha sugerido que estos genes contribuyen al proceso de remodelación que es importante en el avance del asma. Estos investigadores demostraron que se produce un aumento de la expresión del *ADAM8* y el *ADAM33* a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad.

S. M. F.
Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, et al: Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:863-871. ♦♦

Los sitios de obstrucción del flujo aéreo son relativamente estables en el asma

ESTUDIOS de imaginología han revelado que la obstrucción del flujo aéreo está distribuida en forma despareja en los pulmones de los pacientes con asma. No se sabe si las localizaciones de estas obstrucciones varían con el transcurso del tiempo o con episodios repetidos de broncoconstricción o si algunos sitios están más afectados que otros. Este tema fue abordado por medio estudios de resonancia magnética (IRM) con helio-3 hiperpolarizado (H^3He), una nueva técnica que proporciona imágenes de alta resolución de los espacios aéreos del pulmón.

Diez pacientes adultos jóvenes con asma fueron sometidos a IRM con H^3He antes e inmediatamente después de la provocación con metacolina. La misma técnica se repitió 6 meses después, término medio. Las imágenes fueron interpretadas por tres radiólogos, por consenso, y las áreas focales de obstrucción del flujo aéreo se registraron como defectos de ventilación. Se evaluaron los cambios en la localización y el tamaño de los defectos de ventilación antes y después de la provocación con metacolina y entre los días del estudio.

En comparación con las imágenes premetacolina obtenidas en distintos días, el 41% de los defectos estaban en la misma localización. La comparación de las imágenes posmetacolina del día 1 y 2 revelaron que el 69% de los defectos no habían cambiado de localización. De éstos, no hubo cambio de tamaño en el 69% y el 43% de los defectos, respectivamente. Al comparar las imágenes pre y posmetacolina, el 58% de los defectos estaban en la misma localización el día 1 y el 73% el día 2. El aumento porcentual del número de defectos de ventilación después de la metacolina fue considerablemente mayor que la reducción porcentual en los parámetros de la función pulmonar.

Este estudio de IRM con H^3He revela que muchos defectos de ventilación de los pulmones de los pacientes asmáticos permanecen o recurren en la misma localización a lo largo del tiempo o en respuesta a la broncoconstricción repetida. Los resultados sugieren que los cambios regionales de la obstrucción del flujo aéreo relacionados con asma son relativamente fijos. Esto podría ser un efecto de la remodelación de las vías aéreas, pero también podría reflejar la estabilidad del proceso inflamatorio crónico en el asma.

COMENTARIO: Por medio de una nueva técnica de imágenes por resonancia magnética, estos investigadores comunican que los defectos de ventilación en los pulmones de los pacientes asmáticos tendían a permanecer en la misma localización aun después de la provocación repetida con metacolina. Esto sugiere que el defecto



inflamatorio y la obstrucción resultante parecen localizarse en regiones determinadas del pulmón. Los futuristas sugerirán que el próximo paso será determinar cómo dirigir nuestra terapéutica a las áreas afectadas.
S. M. F.

de Lange E, Altes TA, Patrie JT, et al: *The variability of regional airflow obstruction within the lungs of patients with asthma: assessment with hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging.*

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:1072-1078. ♦♦

Inmunoterapia sublingual

LA inmunoterapia sublingual (ITSL) parece ser particularmente ventajosa en el tratamiento de las enfermedades alérgicas en los niños. Con su buen perfil de seguridad, la ITSL podría prescribirse en entornos de atención primaria. Hasta el momento, sin embargo, todos los estudios clínicos de la ITSL en niños se han efectuado en centros especializados. Este estudio aleatorizado y controlado evaluó la eficacia de la ITSL llevada a cabo en la atención primaria de pacientes pediátricos con alergia al polen de hierba.

El estudio incluyó 204 niños y adolescentes con fiebre del heno, de 6 a 18 años de edad, atendidos en consultorios de medicina general de los Países Bajos. Un grupo de pacientes recibió ITSL durante 2 años por medio de una mezcla de polen de cinco especies de hierba, mientras que los controles recibieron placebo. El resultado principal fue la puntuación sintomática total (en una escala de 0 a 15) durante la temporada de polen del segundo año de tratamiento.

El análisis de los resultados incluyó 168 pacientes, de los cuales 91 se asignaron a la ITSL activa y 77 a placebo. En el verano del año 2, no hubo diferencia significativa en el promedio de la puntuación sintomática total diaria: la diferencia entre grupos fue de solamente 0,08. Otros resultados fueron similares entre grupos, incluso los días sin medicamentos de rescate, la calidad de vida morboespecífica, y la evaluación del efecto global del tratamiento. El grupo de ITSL activa presentó un índice más alto de efectos colaterales locales: 39% frente a 17%.

Proporcionada en entornos de atención primaria, la ITSL con polen de hierba no parece ser eficaz en el tratamiento de la fiebre del heno en los niños y adolescentes. Se necesitaría más investigación antes de poder recomendar la ITSL para el tratamiento de la alergia al polen de hierba en entornos de atención primaria.

COMENTARIO: Como la ITSL se considera segura, se ha sugerido que podría ser una terapéutica exitosa aun en la clínica de atención primaria. Estos investigadores emplearon la ITSL con alergeno de hierba en 91 niños con rinitis alérgica estacional moderada y compararon los resultados clínicos a los 2 años con los de 77 controles. Si bien las razones principales de la falta de respuesta clínica no fueron claras, no se abordaron en particular la polisensibilización, las cuestiones de cumplimiento, y los cambios inmunológicos por alergenos específicos. Los autores llegan a la conclusión de que la ITSL no fue eficaz en entornos de atención primaria.

S. M. F.

Röder E, Berger MY, Hop WCJ, et al: *Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care.*

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:892-898. ♦♦

MUCHOS pacientes con alergia al polen de abedul también tienen reacciones de hipersensibilidad alimentaria a la manzana, esto es resultado de la reactividad cruzada entre el alergeno Bet v 1 del polen del abedul y la proteína Mal d 1 de la manzana. La inmunoterapia sublingual (ITSL) con alergeno de polen de abedul podría ser especialmente apropiada para los pacientes con este síndrome de alergia oral (SAO). Se evaluaron los efectos de la ITSL con polen de abedul sobre la alergia alimentaria concomitante a la manzana.

Se administró ITSL con polen de abedul durante 1 año a 15 pacientes adultos con sensibilización a Bet v 1 y alergia oral a la manzana. Antes y después del tratamiento los pacientes fueron sometidos a provocación nasal con polen de abedul y provocación alimentaria con manzana, esta última controlada por placebo con técnica doble ciego. Se midieron los niveles de anticuerpos específicos a ambos alergenos, y se evaluó la proliferación en sangre periférica de células mononucleares y líneas de células T alergenoespecíficas.

La ITSL con polen de abedul redujo la reacción a la provocación nasal con alergeno, así como los síntomas alérgicos estacionales, en 9 de los 15 pacientes. Sin embargo, no hubo cambio en la reacción a la provocación oral con manzana. En los que respondieron a la ITSL, la IgE reactiva a Bet v 1 y la IgG₄ estaban aumentadas significativamente, pero los anticuerpos Mal d 1-específicos no fueron afectados. Las respuestas de las células T Bet v 1-específicas estaban reducidas, mientras que la proliferación de células T inducida por Mal d 1 no cambió. En cambio, después de la ITSL, las líneas de células T Mal d 1-específicas presentaron un aumento de la respuesta a la reestimulación con proteína de manzana y perdieron la reactividad cruzada al alergeno de polen de abedul.

En los pacientes con alergia al polen de abedul y SAO a la manzana, la ITSL eficaz con Bet v 1 no afecta las respuestas inmunitarias a Mal d 1 ni las reacciones a la misma. Para este grupo de pacientes, la inmunoterapia combinada con polen y alergenos alimentarios emparentados podría ser una estrategia más eficaz. A pesar de su reactividad cruzada, Mal d 1 podría tener una respuesta de células T independiente de Bet v 1.

COMENTARIO: Los síntomas de SAO frecuentemente mejoran en los pacientes que reciben una inmunoterapia subcutánea estándar. Los pacientes con polinosis por abedul y SAO que recibieron las dosis más altas de ITSL con Bet v 1 (alergeno de abedul) tuvieron todas respuestas inmunológicas y clínicas notables a la provocación con Bet v 1. Es interesante notar que sus respuestas a Mal d 1 (alergeno de manzana) no cambiaron aun después de 1 año de ITSL con Bet v 1. Los autores sugieren combinar alergenos inhalados y alergenos alimentarios en una vacuna de ITSL para los pacientes con SAO.



S. M. F.

Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, et al: Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to Bet v 1 homolog Mal d 1.

J Allergy Clin Immunol. 2007;119:937-943. ♦♦

EN el norte de Europa, así como en otras regiones, la prevalencia de la rinoconjuntivitis alérgica ha aumentado rápidamente. La tableta de alérgeno de hierba (GRAZAX) representa un nuevo enfoque, potencialmente valioso, en la inmunoterapia alérgicoespecífica de esta gran población de pacientes. Se emplearon datos provenientes de un gran estudio clínico para evaluar la eficacia en función del costo de la tableta de alérgeno de hierba en pacientes con rinoconjuntivitis inducida por polen.

El análisis farmacoeconómico se condujo paralelamente a un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó 634 pacientes de ocho países del norte de Europa. En el análisis de la eficacia en función del costo se emplearon datos provenientes de siete países, incluso datos recogidos prospectivamente sobre empleo de recursos y calidad de vida por paciente. En el análisis se empleó una perspectiva social, con un horizonte de 9 años, que enfocaba los años de vida ajustados según calidad (AVAC) ganados.

El análisis de eficacia favoreció decididamente la terapia con tableta de alérgeno de hierba con respecto a las medicaciones sintomáticas, incluyendo una reducción del 30% en la puntuación sintomática y una reducción del 38% en la puntuación de medicación. El promedio de AVAC ganados fue de 0,976 con la tableta de alérgeno de hierba, frente a 0,947 con placebo. Además de usar más loratadina y budesonida, los pacientes asignados a placebo tenían una pérdida de productividad laboral mayor. Con un costo anual de 1.500 euros para la tableta de alérgeno de hierba, el costo por AVAC ganado osciló de 12.930 euros a 18.263 euros en los siete países estudiados. El tratamiento se consideró eficaz en función del costo siempre que el costo anual fuese inferior a 2.200 euros.

Los datos apoyan la eficacia en función del costo de la terapia con tableta de alérgeno de hierba para la rinoconjuntivitis inducida por polen de hierba en el norte de Europa. La eficacia en función del costo se basa en un precio por tableta de menos de 6 euros, así como en un efecto ininterrumpido de 6 años.

COMENTARIO: *La inmunoterapia sublingual parece haber llegado para quedarse, y su eficacia en función del costo bien podría dictar la magnitud de su nicho comercial. Los resultados de este estudio sugieren que la inmunoterapia sublingual con hierba podría ser eficaz en función del costo en los pacientes monosensibilizados del norte de Europa. Sin embargo, hay que señalar varias cuestiones relativas al diseño del estudio. Confiar en la calidad de vida como resultado primario en un estudio de inmunoterapia podría no ser un marcador adecuado de eficacia. Además, la suposición de que la eficacia de la inmunoterapia sublingual persiste por años después de su suspensión no se ha comprobado. Manténgase a la expectativa de más estudios sobre*

eficacia en función del costo, incluyendo comparaciones de la inmunoterapia sublingual con la subcutánea.

S. A. T.

Bachert C, Vestenbæk U, Christensen J, et al: Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX®) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis--a Northern European perspective.

Clin Exp Allergy. 2007;37:772-779. ♦♦

En la rinitis persistente, el diagnóstico predice inflamación de las vías aéreas y asma

LOS datos acumulativos sugieren que la rinitis y el asma son manifestaciones de un síndrome único de las vías respiratorias superiores e inferiores cuya gravedad varía ampliamente. En la práctica clínica, hay más probabilidades de asociar la presencia de inflamación de las vías respiratorias y el diagnóstico de asma con la rinitis alérgica (RA) y la rinosinusitis crónica (RSC) que con la rinitis no alérgica (RNA). Se evaluó la presencia de síntomas de las vías respiratorias inferiores y de inflamación de las mismas en una serie de pacientes evaluados por rinitis persistente.

El estudio incluyó 108 integrantes de una serie consecutiva de 590 pacientes derivados a una clínica de alergia con síntomas de rinitis persistente crónica (más de 4 semanas). Todos se investigaron, siguiendo un enfoque escalonado, según las recomendaciones de la iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma). Los criterios diagnósticos para el asma incluyeron los síntomas más un resultado positivo en la prueba de broncodilatación y/o medidas de hiperreactividad a la metacolina. Se midió el óxido nítrico exhalado (FONE) como indicador de inflamación de las vías respiratorias.

Se diagnosticó reacción alérgica (RA) en el 39% de los pacientes, rinitis no alérgica (RNA) en el 21%, y rinosinusitis crónica (RSC) en el 40%. Se hizo un diagnóstico de asma en el 33% de los pacientes con RA y en un 42% de los pacientes con RSC, en comparación con un 8,7% de los pacientes con RNA. Las cifras promedio de FONE fueron de 44,3 ppmm en el grupo AR y de 53 ppmm en el grupo RSC, en comparación con 22 ppmm en el grupo RNA. Los pacientes con asma presentaron una cifra promedio de FONE de 64 ppmm, en comparación con 33,3 ppmm en los que no tenían asma.

En los pacientes con rinitis persistente, los resultados de la investigación clínica pueden contribuir a predecir la presencia de inflamación de las vías respiratorias inferiores y asma. Los pacientes con diagnóstico de RA o RSC tienen cifras de FONE más altas y mayor prevalencia de asma que aquellos con diagnóstico de RNA. Los resultados apoyan la recomendación de la iniciativa ARIA de hacer pruebas para el asma en los pacientes con RA y con síntomas de asma, y sugieren que esto se debería aplicar a los pacientes con RSC y síntomas de las vías respiratorias inferiores.

COMENTARIO: *Es importante notar que este estudio italiano incluyó sujetos derivados a especialistas de alergia y no una sección transversal de la población general.*



Parece que para esta población las distintas subclasificaciones de las directrices ARIA no difieren en cuanto a su capacidad para predecir la presencia de asma. S. A. T.

Rolla G, Guida G, Heffler E, et al: Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients.

Chest. 2007;131:1345-1352. ◆◆

anafilaxia y que el empleo de la epinefrina está disminuyendo como alternativa de tratamiento. Estos datos deberían inspirar a los alergólogos e inmunólogos en todas las localidades a trabajar más junto con los médicos de los DE para corregir errores de percepción. D. K. L.

Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA: National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:360-365. ◆◆

¿Cómo se tratan las reacciones alérgicas en el departamento de emergencias?

SON pocos los estudios que se han concentrado en la frecuencia y el manejo de la anafilaxia en el departamento de emergencias (DE), a pesar de la evidencia de que la mayoría de los pacientes con anafilaxia son tratados en el DE. Se analizó una muestra representativa nacional de visitas al DE para obtener conocimientos relativos al número, características, y manejo de las visitas por anafilaxia en los Estados Unidos.

Se combinaron los datos de una encuesta nacional (National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, NHAMCS por sus siglas en inglés) correspondientes al período de 1993 a 2004 para identificar 12,4 millones de visitas a los DE debidas a causas relacionadas con la alergia. Este tipo de visitas sumaron 1,03 millones por año, es decir 1,0% de todas las visitas a los DE en los EE.UU. La tasa de visitas relacionadas con la alergia permaneció estable durante el período estudiado: aproximadamente 3,8 por cada 1.000 habitantes por año.

De todas las reacciones alérgicas agudas tratadas, el 57% correspondió a “alergia no especificada”, el 35% a un “efecto adverso no especificado a droga, medicamento y sustancia biológica”, y el 8% a edema angioneurótico. Sólo el 0,9% de las visitas se codificaron como debidas a choque anafiláctico, y el 0,2% como debidas a choque anafiláctico por reacción alimentaria. El 63 por ciento de las visitas relacionadas con alergia fueron codificadas como urgentes, pero solamente el 4% de los pacientes fueron hospitalizados.

Se prescribieron medicamentos en el DE en el 87% de las visitas—los más frecuentes fueron los bloqueadores H₁. El índice de recetas para muchos medicamentos aumentó durante el período estudiado, incluyendo los corticoesteroides, del 22% de las visitas en 1993 al 50% en 2004; los bloqueadores H₂, del 7% al 18%; y los agonistas β inhalados, del 2% al 6%. Al mismo tiempo, la prescripción de epinefrina disminuyó del 19% al 7%.

Los datos sugieren variaciones significativas en el manejo de las reacciones alérgicas agudas en los DE de los EE.UU. Solamente alrededor de un 1% de las visitas al DE relacionadas con alergia se codifican como anafilaxia, y el uso de la epinefrina parece ser bajo y estar disminuyendo. Los autores señalan la necesidad de mejorar las directrices para el manejo de las reacciones alérgicas en los DE.

COMENTARIO: *Los sorprendentes resultados de esta encuesta nacional señalan que solamente el 1% de las "reacciones alérgicas" atendidas en los departamentos de emergencias de los EE.UU. se codifican como*

Respiración sibilante de comienzo en la vida adulta: Índices y factores de riesgo

HAY pocos datos acerca de la respiración sibilante de comienzo en la edad adulta, debido principalmente a la dificultad de recordar la presencia de asma o respiración sibilante en la niñez. Para evaluar los factores de riesgo de desarrollo y recurrencia de la respiración sibilante en la edad adulta se emplearon datos provenientes de un estudio británico de una cohorte de nacimiento.

La cohorte de nacimiento inicial incluyó 18.558 niños ingleses nacidos en 1958 durante una semana determinada. Las evaluaciones incluyeron entrevistas relativas a la presencia de respiración sibilante llevadas a cabo con los padres a la edad de 7, 11 y 16 años, y con los integrantes de la cohorte a la edad de 23, 33 y 42 años. Entre los 44 y 45 años de edad, 12.069 sujetos continuaban disponibles para un reconocimiento biomédico, que incluyó medición de la IgE total y específica y respuestas a alérgenos de hierba, gato y ácaro del polvo.

Un total de 9.377 sujetos participaron en la encuesta biomédica, con una tasa de respuesta del 78%. La incidencia global de respiración sibilante aumentó del 18% a la edad de 7 años, al 24% a la edad de 16 años, y a cerca del 50% a la edad de 42 años. La incidencia de respiración sibilante en la vida adulta—tanto de los 17 a los 33 años, y de los 34 a los 42 años—estuvo relacionada positivamente con atopía, definida como un nivel de 0,3 kU/L o más para cualquier IgE específica. El tabaquismo también fue un factor significativo de riesgo.

Con un ajuste para el sexo y el tabaquismo, se calculó que la atopía era responsable del 34% de la incidencia de asma, y del 5% de la incidencia de respiración sibilante sin asma. En cambio, con ajuste para el sexo y la atopía, el tabaquismo fue responsable de aproximadamente un 13% de la incidencia de asma y un 34% de la incidencia de respiración sibilante sin asma. En los sujetos que no presentaban respiración sibilante anteriormente en la vida adulta, la prevalencia de la misma a la edad de 42 años estaba relacionada con su presencia en la niñez.

En esta cohorte británica de nacimiento, aproximadamente la mitad de los sujetos comunicaron respiración sibilante al alcanzar la mediana edad, y alrededor de la mitad de estos casos representaban casos genuinos de respiración sibilante de comienzo en la vida adulta. Los principales factores de riesgo son la alergia y el tabaquismo, quizás especialmente en los sujetos con antecedentes de síntomas en la niñez. Estos factores podrían tener distintos efectos sobre el ►►

riesgo de asma y de respiración sibilante sin asma.

COMENTARIO: *Los estudios epidemiológicos frecuentemente están limitados por el empleo de datos basados en la memoria o el autodiagnóstico, como es el caso en este estudio de cohorte a largo plazo. Sin embargo, me interesa la duración y magnitud de este estudio. Una asociación entre la atopía y el tabaquismo con el asma a cualquier edad sugiere la importancia de la inflamación crónica de las vías respiratorias en el desarrollo de la enfermedad. La presencia de respiración sibilante en más del 50% de la población probablemente se deba más al autodiagnóstico y a la respiración sibilante transitoria asociada con las infecciones respiratorias. Estos datos apoyan la idea de que todos los sujetos con respiración sibilante persistente deberían someterse al menos una vez a una evaluación de la alergia.*

D. K. L.

Butland BK, Strachan DP: Asthma onset and relapse in adult life: the British 1958 birth cohort study.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:337-343. ♦♦

Tratamiento de la EPOC de moderada a grave con tiotropium más fluticasona-salmeterol

LOS pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada o grave tienen una disnea crónica que no responde adecuadamente a los broncodilatadores de acción corta. Muchos de estos pacientes reciben terapias combinadas, incluso un corticoesteroide inhalado (CEI), agonistas β de acción prolongada (ABAP), y colinérgicos de acción prolongada, tales como el tiotropium. Si bien este enfoque terapéutico parece razonable, su seguridad y eficacia no han sido documentadas. Se evaluó la combinación de tiotropium con salmeterol y salmeterol con fluticasona en pacientes con EPOC.

El estudio aleatorizado incluyó 449 pacientes con EPOC moderada o grave atendidos en 27 centros de Canadá. Todos los pacientes recibieron tiotropium más placebo, salmeterol, o fluticasona-salmeterol. Se compararon los resultados clínicos entre grupos, con énfasis sobre el riesgo de una exacerbación de la EPOC que exigiese terapia sistémica con esteroides o antibióticos.

La tasa de abandono fue alta en los grupos tiotropium más placebo y tiotropium más salmeterol—muchos pacientes cambiaron al tratamiento de rólulo abierto con CEI o ABAP. Los índices de exacerbación no fueron significativamente diferentes en los tres grupos: 62.8% con tiotropium más placebo, 64.8% con tiotropium más salmeterol, y 60.0% con tiotropium más fluticasona-salmeterol. La diferencia resultó significativa en los análisis de sensibilidad, si bien los estimados puntuales y los límites de confianza del 95% se desplazaron a favor de las terapias combinadas.

Varios resultados secundarios fueron mejores con tiotropium más fluticasona-salmeterol, incluso la función pulmonar y la calidad de vida morboespecífica. La asociación farmacológica triple también brindó reducciones significativas en las exacerbaciones de la EPOC que requirieron hospitalización y en las hospitalizaciones por

cualquier otra causa—cociente de la tasa de incidencia de 0,53 y 0,67, respectivamente—en comparación con el tiotropium más placebo. La asociación tiotropium más salmeterol no mejoró significativamente la función pulmonar ni el riesgo de hospitalización en comparación con el tiotropium más placebo.

En los pacientes con EPOC moderada o grave, agregar fluticasona-salmeterol al tratamiento con tiotropium no redujo el índice de exacerbación. Sin embargo, la asociación de estos tres fármacos sí mejora otros resultados, incluso la función pulmonar, la calidad de vida y los índices de hospitalización. Se necesitarán estudios adicionales de gran magnitud para establecer los verdaderos beneficios de esta asociación terapéutica en la EPOC.

COMENTARIO: *Los alergólogos e inmunólogos atienden pacientes con limitaciones mixtas reversibles y no reversibles del flujo aéreo o pacientes con asma que fuman. Es difícil determinar el mejor tratamiento para tales pacientes, ya que los estudios clínicos reclutan pacientes con asma o con EPOC exclusivamente, pero no con características de ambos trastornos. Este es un amplio estudio de la EPOC financiado sin apoyo farmacéutico. Las conclusiones son que la asociación de CEI con ABAP y tiotropium no es más eficaz que el tiotropium solo para reducir las exacerbaciones, a pesar de que con el tratamiento combinado hubo una reducción no significativa. Además, la combinación CEI/ABAP/tiotropium redujo las hospitalizaciones, mejoró la calidad de vida, y aumentó la función pulmonar. ¿Cuáles serían los resultados con una dosis más alta de CEI? ¿Deberíamos tener en cuenta al tiotropium en los pacientes con asma y limitación irreversible del flujo aéreo?*

D. K. L.

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al: Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

Ann Intern Med. 2007;146:545-555. ♦♦

La exposición a un componente del moho se asocia con una reducción del riesgo de respiración sibilante en los lactantes

LA molécula (1-3)- β -D-glucan, un componente importante de la pared celular de los mohos y de ciertas bacterias del suelo y las plantas, es biológicamente activa y ha sido asociada con la presencia de síntomas respiratorios en los adultos, particularmente en circunstancias laborales, pero hay pocos datos acerca de sus posibles efectos sobre la salud en los lactantes. Se evaluó la exposición a (1-3)- β -D-glucan como factor de riesgo de sensibilización alérgica y respiración sibilante en lactantes.

Se obtuvieron muestras de polvo de los hogares de 574 lactantes que tenían al menos un progenitor con antecedentes de síntomas alérgicos. Se midió en dichas muestras la concentración de (1-3)- β -D-glucan y de endotoxina. Los resultados principales de interés ►►

fueron la tasa de respiración sibilante recurrente a la edad de 1 año, según los informes de los padres, y la sensibilización a los aeroalergenos comunes, la leche y la clara de huevo.

Los lactantes correspondientes al cuartilo de exposición más alto al (1-3)- β -D-glucan tenían un riesgo menor de respiración sibilante recurrente, cociente de probabilidad (CP) ajustado de 0,39; y de respiración sibilante recurrente más sensibilización alérgica: CP de 0,57. Por el contrario, estos resultados fueron más frecuentes en los lactantes correspondientes al cuartilo más bajo de exposición al (1-3)- β -D-glucan: CP de 3,04 para la respiración sibilante recurrente con o sin sensibilización. La exposición a endotoxina no tuvo efecto sobre ninguno de los dos resultados.

En los lactantes con padres atópicos, la alta exposición puertas adentro al (1-3)- β -D-glucan se asocia con un riesgo menor de respiración sibilante recurrente. Este efecto protector podría ser particularmente intenso en los lactantes con sensibilización alérgica. Se necesita efectuar un seguimiento a largo plazo para determinar si la exposición al (1-3)- β -D-glucan afecta el desarrollo de enfermedades alérgicas más tarde en la niñez.

COMENTARIO: *Este es el primer informe acerca de una posible asociación entre esta molécula y la respiración sibilante en los lactantes. Tradicionalmente hemos considerado que este constituyente de la pared celular de los hongos y las bacterias estaba asociado con el asma inducida por circunstancias laborales y síntomas tipo gripe. Si bien se necesitan más estudios para definir el mecanismo involucrado, parecería que la atopía es un importante factor de predisposición.*

A. M.

Iossifova YY, Reponen T, Bernstein DI, et al: House dust (1-3)- β -D-glucan and wheezing in infants.

Allergy. 2007;62:504-513. ◆◆

La experiencia sugiere que las pruebas cutáneas a la penicilina son seguras

MUCHOS pacientes que comunican antecedentes de alergia a la penicilina se tratan con vancomicina o fluoroquinolonas. Los autores examinan su experiencia relativa a las pruebas cutáneas con penicilina en pacientes con antecedentes de alergia a la misma.

Este análisis retrospectivo incluyó 596 pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina sometidos a pruebas cutáneas a la penicilina en el período 1999 a 2004. Alrededor de la mitad estaban internados, una cuarta parte estaba en la unidad de cuidados intensivos, y el cuarto restante eran pacientes externos. Las pruebas cutáneas a la penicilina se llevaron a cabo según técnicas estándar, incluyendo el empleo de la bencilpeniciloil-polilisina y la penicilina G, y el control con histamina y solución salina.

Cuando se hicieron las pruebas, los principales antibióticos empleados eran la vancomicina y las fluoroquinolonas. Los resultados de las pruebas cutáneas a la penicilina fueron positivos en el 8,2% de los pacientes, indefinidos en el 3,4%, y negativos en el

88,4%. Hubo un caso de urticaria que se desarrolló inmediatamente después de las pruebas, un índice del 0,17%. Cuando se obtuvieron resultados negativos en las pruebas, el 55% de los pacientes pasaron a recibir un β -lactámico. Esto se llevó a cabo en el 70,3% de los pacientes en cuidado intensivo, en comparación con el 8,6% de los pacientes ambulatorios; y en el 58,6% de los adultos, en comparación con el 8,1% de los pacientes menores de 18 años de edad.

Se observaron reacciones adversas en 5 de los 290 pacientes que recibieron un antibiótico β -lactámico después de obtener un resultado negativo en las pruebas, un índice del 1,7%. Éstas incluyeron 2 pacientes que desarrollaron ronchas después de 16 a 20 días de tratamiento, 1 paciente que desarrolló un exantema no específico después de 17 días, 1 paciente que presentó rubefacción y urticaria 3 horas después de una dosis de prueba de piperacilina-tazobactam; y 1 paciente que desarrolló erupción con prurito después de 12 horas.

La experiencia de los autores sugiere que la prueba cutánea con penicilina es segura e informativa en los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina. Cuando los resultados de la prueba son negativos, se puede administrar un β -lactámico al paciente de forma segura.

COMENTARIO: *La falta comercial de determinantes mayores y menores para las pruebas cutáneas a la penicilina limita lo que los alergólogos e inmunólogos que reciben consultas con motivo de reacciones a antibióticos pueden ofrecer. La mayoría de las personas que han sido rotuladas como poseedoras de "alergia a la penicilina" no tienen reacciones mediadas por la IgE, y es nuestra responsabilidad identificar a estos pacientes. Sin el empleo de determinantes mayores y menores, las pruebas con penicilina no logran detectar entre el 45% y el 60% de los pacientes con alergia a la penicilina, lo que lleva a la mayoría de los clínicos a abandonar las pruebas y recurrir a un enfoque de provocación/desensibilización. Mientras tanto, continuamos esperando que los determinantes se ofrezcan en el mercado.*

D. K. L.

Alvarez del Real G, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, et al: Penicillin skin testing in patients with a history of β -lactam allergy.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;93:335-359. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

Distintas respuestas en la alergia a la leche de vaca

LOS informes de respuestas de proliferación aumentadas de los linfocitos en la alergia a la leche de vaca (ALV) podrían reflejar una contaminación de la proteína de la leche de vaca comercial con lipopolisacárido. Además, las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) abarcan no solamente células B, células T CD45RA+ indiferenciadas, y células T reguladoras CD25+, sino también células T de memoria antígenoespecíficas CD45RA. En el presente estudio, las CMSP provenientes de pacientes con ALV mediada y no mediada por la



IgE fueron sometidas a depleción de sus células T CD45RA+ y supuestas células T reguladoras CD25+. Se compararon en función del índice de proliferación las CMSP con enriquecimiento de células T de memoria y depleción de células T reguladoras y CMSP con α -, β -, y κ -caseína y β -lactoglobulina con depleción de lipopolisacárido.

Los pacientes con alergia a la leche de vaca clínicamente reactiva mediada por la IgE presentaron respuestas aumentadas a las caseínas solamente. En cambio, los pacientes con buena tolerancia—especialmente aquellos con dermatitis atópica—presentaron respuestas disminuidas a la κ -caseína, que volvieron a aparecer después de la depleción de las células T reguladoras. Los pacientes con alergia a la leche de vaca no mediada por la IgE reactiva o con tolerancia demorada fueron similares entre sí.

Solamente los pacientes con ALV clínicamente reactiva mediada por la IgE presentaron respuestas proliferativas a la caseína—pero no a la β -lactoglobulina. Los hallazgos en los pacientes con tolerancia a la ALV mediada por la IgE sugieren que la κ -caseína podría desempeñar un papel en la inducción de tolerancia. No se observan respuestas proliferativas a ninguna proteína láctea en los pacientes con ALV no mediada por la IgE.

COMENTARIO: *Las reacciones de la alergia a la leche de vaca se han dividido en reacciones inmediatas mediadas por la IgE; reacciones intermedias que aparecen dentro de 45 minutos a 20 horas; y reacciones lentas mediadas por células T, acompañadas de diarrea, asma o eccema, que aparecen más de 20 horas después de la ingestión. En un estudio de ALV en niños atópicos con eccema, el porcentaje de células CD45RA+ 62 ligand + con caseína fue elevado en comparación con el de los controles sanos. (Ver Frieri M, et al: Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92:565-572, 2004.) En este estudio, las CMSP provenientes de pacientes clínicamente reactivos y con tolerancia a la ALV mediada y no mediada por la IgE fueron sometidos a depleción de las células CD45RA+ T y células T reguladoras CD25+. Se observó que los pacientes con ALV clínicamente reactiva mediada por la IgE tenían respuestas aumentadas solamente a la caseína. Sin embargo, en los pacientes con tolerancia, especialmente en los que tenían eccema, las respuestas disminuidas a la κ caseína fueron restablecidas después de la depleción de las células T reguladoras. Los autores sugieren la posibilidad de que la κ caseína tenga un papel en el eccema sensible a la ALV, y que la caseína, pero no las células T reguladoras de la β -lactoglobulina podrían participar en el desarrollo de tolerancia en los pacientes con ALV mediada por la IgE.*

M. F. Sletten GBG, Halvorsen R, Egaas E, Halstensen TS: Memory T cell proliferation in cow's milk allergy after CD25+ regulatory T cell removal suggests a role for casein-specific cellular immunity in IgE-mediated but not in nonIgE-mediated cow's milk allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2007;142:190-198. ♦♦

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Nuevos conocimientos relativos a la inmunopatogénesis de los rinovirus humanos (RVH) han sugerido que una disminución de la inmunocompetencia local podría predisponer ciertos individuos atópicos al asma e incluso a enfermedades autoinmunitarias. Esta reseña ilustra los posibles mecanismos de escape inmunitarios que emplea el RVH para hacer blanco en las células dendríticas, la interferencia con la vía del interferón, la modulación de las interacciones de los leucocitos, y la producción de citocinas por los monocitos. Resulta interesante observar que las células del epitelio bronquial de los asmáticos presentan un deterioro de las respuestas apoptóticas al RVH, que también puede interactuar directamente con la biología leucocitaria sobre la molécula-1 de adhesión intercelular con retención en el sitio infectado. Los autores comentan sobre el papel que desempeñan los monocitos estimulados por el RVH en el aumento de la producción de interleucina-10, lo que podría ser el “eslabón perdido” que explique la infección vírica y la exacerbación del asma. La regulación ascendente de moléculas accesorias inhibitorias sobre las células dendríticas podría representar un mecanismo vírico eficiente para suprimir las respuestas inmunitarias antígenoespecíficas que producen sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía en individuos predispuestos.

M. F.

Kirchberger S, Majdic O, Stöckl J: Modulation of the immune system by human rhinoviruses.

Int Arch Allergy Immunol. 2007;142:1-10. ◆◆

COMENTARIO: La enterocolitis neonatal necrotizante podría deberse a hipoxia, colonización por microbios patógenos, sepsis o falta de madurez intestinal que predispone a una cascada inflamatoria. Los probióticos, en forma de suplementos microbianos, podrían incrementar las respuestas IgA de las mucosas con un aumento de la producción de citocinas antiinflamatorias.

Esta reseña y metaanálisis sistemáticos de 7 de 12 estudios aleatorizados controlados llega a la conclusión de que los probióticos podrían reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante en los recién nacidos con menos de 33 semanas de gestación. Es necesario abordar el tema de la seguridad en estudios más grandes, especialmente en huéspedes inmunocomprometidos, ya que se han reportado casos de sepsis. También es necesario ser prudentes debido a las variaciones en cuanto a los datos demográficos; edad, duración, tipo de probiótico (especie, cepa, monovalente o combinado, vivo o inactivado) y la madurez del huésped.

M. F.

Deshpande G, Rao S, Patole S: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials.

Lancet. 2007;369:1614-1620. ◆◆

COMENTARIO: Esta importante reseña brinda conocimientos acerca de los factores que favorecen la persistencia de la inflamación de las vías respiratorias y de los cambios estructurales de las mismas.

B. E. C.

Holgate ST, Davies DE, Powell RM, et al: Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms.

Eur Respir J. 2007;29:793-803. ◆◆

COMENTARIO: Este es un recurso de referencia extraordinario, con varias tablas de utilidad clínica para los médicos a cargo de la evaluación de la anafilaxis intraoperativa.

A. M.

Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, et al: Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach.

Allergy. 2007;62:471-487. ◆◆

American College of Allergy, Asthma & Immunology

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

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