

# 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 6

Noviembre y Diciembre de 2007

## Muchos alergenicos presentan buena estabilidad cuando se mezclan

SE ha sugerido el empleo de mezclas de extractos de alergenicos en la inmunoterapia con vacunas. Pero mezclar extractos crea la posibilidad de interacciones capaces de alterar las propiedades alergénicas de los mismos, y los datos existentes acerca de la compatibilidad de los alergenicos son limitados. Este estudio evaluó la estabilidad de extractos estandarizados de polen, ácaro del polvo y gato después de mezclarlos con extractos de hongos y de cucaracha.

Los investigadores prepararon mezclas de alergenicos de hierba, ambrosia corta, ácaro del polvo y gato con extractos de hongos y de cucaracha en glicerina a distintas concentraciones. Las concentraciones finales de las mezclas eran similares a las recomendadas para la inmunoterapia de mantenimiento. Las mezclas fueron sometidas a prueba después de un año de almacenamiento a temperatura de 2° a 8° C para evaluar la integridad estructural y la potencia de los extractos estandarizados.

La mezcla con extractos de hongo o cucaracha interfirió con la estabilidad de los alergenicos de festuca de los prados, pero los extractos de ácaro del polvo permanecieron estables en presencia de extractos de hongos o de cucaracha. En el caso de los extractos de festuca y ácaro del polvo, la recuperación del alergeno dependía de la identidad del extracto de moho con el que estaban combinados. La mezcla con alergeno de cucaracha redujo la potencia del alergeno de ácaro del polvo, pero la actividad del alergeno de gato y de ambrosia corta se conservó bastante bien. Para todas las mezclas, a mayor concentración de glicerina mayor fue la recuperación de alergeno.

Los resultados sugieren que muchas de las combinaciones de extractos de alergenicos que se consideran inestables en los parámetros de la práctica inmunoterápica actual presentan una compatibilidad bioquímica considerable. Los hallazgos tienen trascendencia en el empleo de extractos combinados de alergenicos en la práctica clínica. Los autores apuntan a la necesidad de enfoques sistemáticos destinados a mejorar la compatibilidad de los extractos empleados en la inmunoterapia con alergenicos. >>>

## TABLA DE MATERIAS

- |   |  |
|---|--|
| 1 Muchos alergenicos presentan buena estabilidad cuando se mezclan                                      | 8 La hipótesis de la higiene se aplicaría también a las enfermedades inflamatorias del intestino juveniles |
| 2 ¿Podría el óxido nítrico exhalado carecer del valor que se le atribuye?                               | 8 El estado funcional de las vías respiratorias del lactante pronostica el de los pulmones a los 22 años   |
| 2 Nivel bajo de IgG: ¿qué significa y qué hay que hacer?  | 9 Un estudio compara subgrupos de la urticaria crónica   |
| 3 ¿Puede el montelukast reducir el asma de "retorno a la escuela"?                                      | 9 Se asocia la remodelación de las vías respiratorias con la proliferación de las células epiteliales      |
| 3 Agregar montelukast al tratamiento reduce la respuesta asmática tardía                                | 10 La rinitis alérgica se asocia a un mal desempeño en los exámenes del verano                             |
| 4 Montelukast, placebo o salmeterol en la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio | 10 Un inhibidor de la calicreína es eficaz contra los ataques agudos de angioedema hereditario             |
| 4 El montelukast no es beneficioso en el eccema atópico   | 11 BREVES CLÍNICOS   |
| 5 ¿Cuál es el riesgo de asma después del eccema atópico?  | 11 Inmunoterapia de mantenimiento con veneno: ¿cuánto la podemos extender?                                 |
| 5 El eccema temprano pronostica una atopía ulterior   | 11 El omalizumab puede ser útil en la urticaria crónica  |
| 5 El asma aumenta el riesgo de que haya resultados adversos en el embarazo                              | 12 Se encuentra disponible el zileuton de liberación controlada  |
| 6 El omalizumab produce respuestas en los trastornos GI eosinofílicos                                   | 12 La alergia al látex persiste en el seguimiento a largo plazo  |
| 6 Sensibilización a alergenicos en ausencia de enfermedad   | 12 La deficiencia de IgG2 en la niñez temprana podría ser transitoria                                      |
| 7 La mentira sigue siendo mentira, sin importar como se exprese   | 13 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR   |
| 7 Las creencias de los padres acerca de la medicación afectan al cumplimiento                           |  |

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 de 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.

**COMENTARIO:** Es evidente que hemos entrado en una era de mayor necesidad de estandarización de la inmunoterapia con alérgenos. Hay una gran necesidad de este tipo de datos para que la preparación de soluciones de alérgenos no se base en observaciones anecdóticas. La observación de que los alérgenos de hierba y de ácaro del polvo son compatibles es muy tranquilizadora A. M.

Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE: Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:151-160. ◆◆

## ¿Podría el óxido nítrico exhalado carecer del valor que se le atribuye?

**H**AY interés en emplear el óxido nítrico exhalado (eNO), una medida no invasiva de la inflamación de las vías respiratorias, para guiar el tratamiento antiinflamatorio del asma. En dos estudios recientes no se observó una reducción en el índice de exacerbación del asma con el empleo del eNO, aunque en uno hubo una reducción de la dosis de esteroide inhalado. Se compararon los efectos de emplear el eNO para ajustar la dosis de corticoesteroides con los del manejo tradicional del asma.

Este estudio simple ciego incluyó 118 pacientes adultos de atención primaria con asma. En un grupo, la terapia con corticoesteroides se basó en las medidas de eNO, mientras que en el otro se siguieron las directrices de tratamiento progresivo de la Sociedad Torácica Británica. Los dos grupos se compararon a lo largo de 1 año de seguimiento en cuanto a las exacerbaciones graves del asma y otros resultados.

La media de la frecuencia de exacerbaciones fue de 0,33 por paciente por año en el grupo eNO frente a 0,42 en el grupo de comparación. La diferencia del -21% entre grupos no fue significativa. El consumo de corticoesteroides inhalados fue un 11% más elevado en la terapia guiada por el eNO. Sin embargo, la dosis diaria final fue significativamente más baja con el eNO: 557 µg frente a 895 µg.

El empleo del eNO para guiar el manejo del asma no reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones del asma durante el seguimiento. Tampoco hubo una reducción en el consumo acumulativo de corticoesteroides. Este estudio, el más grande hasta la fecha, sí revela que el manejo guiado por el eNO es factible en la atención primaria.

**COMENTARIO:** Este es un estudio negativo que no apoya el estudio de Smith y colaboradores publicado en The New England Journal of Medicine (NEJM. 2005;352:2163-2173). Es de poco poder estadístico, pero comienza a socavar el valor del eNO como recurso de elección para titular la dosis de esteroides. Véase también el artículo editorial de Robin Taylor que lo acompaña (Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:221-223).

B. E. C.

Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al: The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:231-237. ◆◆

## Nivel bajo de IgG: ¿qué significa y qué hay que hacer?

**L**A concentración sérica baja de IgG es un motivo frecuente de derivación de pacientes al inmunólogo. Los autores pasan revista a la evaluación e interpretación clínica de los niveles bajos de IgG.

La nefelometría permite valorar rápidamente los niveles de las inmunoglobulinas, si bien los valores de referencia de la IgG varían con la edad. En los adolescentes y adultos, el nivel de IgG se clasifica como moderadamente reducido cuando es de 300 a 600 mg/dl, significativamente >>>

reducido cuando es de 100 a 299 mg/dl, y profundamente reducido cuando es de menos de 100 mg/dl. Un nivel de inmunoglobulina total—IgG más IgM más IgA—de más de 600 mg/dl, acompañado de respuestas normales de los anticuerpos, probablemente excluye a la deficiencia inmunitaria humoral.

En los niños de menos de 2 años de edad, los niveles bajos de IgG pueden reflejar una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se diagnostica generalmente en los primeros años de vida con motivo de los antecedentes familiares o las infecciones sinopulmonares recurrentes. Estos pacientes tienen una hipogammaglobulinemia profunda y muy pocas células B en circulación. Los síndromes de hiper-IgM se asocian con deficiencias de IgG y de IgA. Cuando las cifras séricas de IgG están más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media, y hay deficiencias de la IgA o de la IgM, podría tratarse de la inmunodeficiencia variable común.

Las deficiencias de subclases de la IgG, especialmente de la IgG1 y de la IgG2, pueden ser difíciles de interpretar—en ausencia de defectos funcionales evidentes de los anticuerpos, es improbable que tengan significación clínica. Hay numerosas causas secundarias de hipogammaglobulinemia, incluso los medicamentos, la desnutrición, y otras lesiones y enfermedades, las cuales deben tenerse en cuenta antes de diagnosticar una inmunodeficiencia primaria.

Las decisiones relativas a la terapia de sustitución con inmunoglobulinas dependen de muchos factores, incluso la existencia de antecedentes de infecciones y de otras enfermedades. Generalmente se recomienda tratar a los pacientes con una reducción profunda o importante de la IgG. Los pacientes se controlan cada 4 a 6 meses para asegurar que los niveles mínimos sean adecuados. En los pacientes con reducción leve o moderada de la IgG y respuestas normales de los anticuerpos, es suficiente la monitorización por el especialista sin terapia de sustitución con IgG.

**COMENTARIO:** Este artículo de sólo tres páginas está repleto de información útil en el consultorio. El empleo de la suma de las cifras de IgG, IgA y IgM es un enfoque que no he usado anteriormente. Este es un artículo muy útil para mencionar en las consultas. ¿Quién mejor para citar que los Drs. Agarwal y Cunningham-Rundles?

D. K. L.

Agarwal S, Cunningham-Rundles C: Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:281-283. ♦♦

## ¿Puede el montelukast reducir el asma de “retorno a la escuela”?

**C**ADA mes de septiembre, cuando los niños vuelven a la escuela, presentan “epidemias” de exacerbaciones del asma. Este estudio aleatorizado evaluó los efectos de agregar montelukast a la terapia para los síntomas de asma y las visitas médicas no programadas.

Comenzando el primero de septiembre, 194 niños y

adolescentes fueron tratados con montelukast o con placebo por 6 semanas, además de recibir el tratamiento habitual. Los síntomas de asma empeoraron en un 3,9% de los días con el montelukast y en un 8,3% con el placebo. El número de visitas médicas no programadas fue de 4 frente a 18, respectivamente. La disminución del número de días con empeoramiento del asma fue mayor en los varones de 2 a 5 años de edad (0,4% con montelukast frente a 8,8% con placebo) y en las niñas de 10 a 14 años (4,6% frente a 17,0%, respectivamente).

Agregar montelukast al tratamiento habitual podría reducir el impacto del asma de “retorno a la escuela”. No está claro por qué los efectos difieren según edad y sexo.

**COMENTARIO:** En Canadá, aproximadamente una cuarta parte de las exacerbaciones del asma en los niños que requieren hospitalización tienen lugar en el mes de septiembre, cuando los niños vuelven a la escuela. En este estudio, agregar montelukast redujo significativamente el número de días sintomáticos en comparación con el placebo. Sin embargo, mi evaluación de los datos revela una mejoría global de 1,8 días por paciente tratado (en comparación con el placebo) durante 45 días de terapia. No es claro que este hallazgo justifique la duración de la terapia. Más convincente fue la reducción del número de visitas al médico (y del consumo de corticoesteroides orales): 4 en el grupo montelukast (de 98 niños) frente a 18 en el grupo placebo (de 96 niños). No se informó hospitalización con respecto a ninguno de los dos grupos en estudio. Es interesante notar que la mejoría con el montelukast frente al placebo fue afectada por la edad y el sexo: los mejores resultados se observaron en los varones jóvenes y en las niñas adolescentes.

K. R. M.

Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, et al: Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy.

Pediatrics. 2007;120:e702-e712. ♦♦

## Agregar montelukast al tratamiento reduce la respuesta asmática tardía

**H**ASTA la mitad de los pacientes con asma presentan una respuesta asmática tardía a la provocación bronquial con alérgeno. El tratamiento con montelukast—un antagonista de los receptores de leucotrienos—reduce las reacciones al alérgeno, tanto las de la fase temprana como las de la tardía. Este estudio aleatorizado evaluó los efectos de agregar una dosis única de montelukast a un agonista  $\beta$  de acción corta sobre la respuesta respiratoria de fase tardía a la inhalación de alérgeno.

Se sometieron 35 pacientes adultos jóvenes con asma leve y sensibilización al ácaro del polvo doméstico a provocación bronquial con alérgeno en dos oportunidades. Después de la respuesta alérgica temprana se administró una dosis única de salbutamol. A continuación, los pacientes recibieron montelukast 10 mg o placebo en un diseño cruzado doble ciego.



Al inicio del estudio, el nivel de óxido nítrico exhalado más bajo se observó en los sujetos sin respuesta alérgica temprana; el nivel fue intermedio en los sujetos que presentaron una respuesta temprana, y el nivel más alto se observó en los que presentaron una respuesta doble. La diferencia entre los sujetos sin respuesta temprana y los sujetos con respuesta doble fue significativa. En 12 sujetos con respuesta doble, el área bajo la curva de la respuesta temporal del FEV<sub>1</sub> entre 3 y 8 horas después de la provocación con alérgeno, en comparación con los valores iniciales, fue de -0,77 con el montelukast frente a -2,47 con el placebo.

En los pacientes con asma leve, una dosis única de montelukast administrada inmediatamente después de la respuesta temprana a la inhalación de alérgeno reduce significativamente la respuesta alérgica tardía. Se justifican estudios clínicos del tratamiento "a demanda" con montelukast.

**COMENTARIO:** Este estudio apoya la eficacia del montelukast para bloquear la reacción de fase tardía. Datos adicionales indican que Singulair tiene una actividad antiinflamatoria, que si bien no es potente, es importante.

B. E. C.

Rosewich M, Rose MA, Eickmeier O, et al: Montelukast as add-on therapy to  $\beta$ -agonists and late airway response.

Eur Respir J. 2007;30:56-61. ◆◆

## Montelukast, placebo o salmeterol en la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio

LOS agonistas beta-2 son el recurso corriente para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE). También el montelukast ha demostrado proteger contra la BIE. Este estudio aleatorizado evaluó el comienzo y la duración del efecto protector del montelukast contra la BIE, e incluyó una comparación con el salmeterol.

Este estudio cruzado triple incluyó 47 pacientes adultos con BIE, definida como una reducción del 20% al 40% del FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$  FEV<sub>1</sub>) después del ejercicio. Los pacientes recibieron montelukast 10 mg por vía oral, salmeterol 50  $\mu$ g por inhalación, y placebo en sesiones separadas y en orden aleatorizado. Cada tratamiento fue seguido de provocación por ejercicio a las 2, 8,5 y 24 horas. El resultado principal de interés fue el  $\Delta$  FEV<sub>1</sub> máximo 2 horas después del tratamiento.

La media mínimo-cuadrática para la cifra máxima de  $\Delta$  FEV<sub>1</sub> a las 2 horas fue del 13,2% con el montelukast frente al 21,8% con el placebo. El montelukast se asoció además con una cifra menor de  $\Delta$  FEV<sub>1</sub> a las 8,5 horas, 11,7% frente a 16,8%; y a las 24 horas, 10,0% frente a 14,0%. Otras medidas de los resultados, incluso el tiempo de recuperación y la necesidad de terapia de rescate con agonistas- $\beta$  también favorecieron al montelukast. El salmeterol fue aproximadamente tan eficaz como el montelukast a las 2,5 y 8 horas, pero

menos eficaz a las 24 horas.

Una dosis única de montelukast antes del ejercicio es eficaz para prevenir la BIE. El efecto protector comienza dentro de las primeras 2 horas y dura un mínimo de 24 horas. El efecto protector del montelukast es similar al del salmeterol, pero más duradero.

**COMENTARIO:** Se ha demostrado anteriormente que el montelukast protege contra la BIE con solamente una dosis única administrada 2 horas antes del ejercicio. Este estudio revela que la acción protectora de una dosis única de montelukast contra la BIE persiste hasta 24 horas. El empleo del salmeterol como control positivo de comparación fortalece este estudio. Resulta interesante notar que la magnitud de la protección con el montelukast fue similar a la proporcionada por el salmeterol. Sería de interés estudiar a los pacientes con BIE refractaria para determinar si la combinación de un agonista- $\beta$ ? inhalado más un antagonista de los leucotrienos es superior a cualquiera de estos dos agentes administrados por separado.

S. A. T.

Philip G, Pearlman DS, Villarán C, et al: Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. ◆◆

Chest. 2007;132:875-883.

## El montelukast no es beneficioso en el eccema atópico

EL montelukast ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica estacional. Resultados preliminares sugieren que también podría ser beneficioso en el eccema atópico, que implica células y mediadores inflamatorios similares a los que participan en el asma. Se evaluó la eficacia del montelukast para el eccema atópico.

Este estudio aleatorizado y controlado incluyó 66 pacientes adultos con eccema atópico moderadamente grave, definido como una puntuación de dermatitis atópica de seis áreas y seis signos (DASASS) de 12 a 50. Después de 2 semanas de tratamiento simple ciego con placebo, los pacientes recibieron tratamiento con montelukast 10 mg/d o placebo en diseño doble ciego durante 8 semanas. Se empleó una escala de 7 puntos para evaluar la respuesta al tratamiento. La evaluación también incluyó la monitorización de la puntuación DASASS, junto con otros resultados.

Un total de 54 pacientes completaron el estudio. Al inicio, la gravedad de la enfermedad era similar en ambos grupos. Todos los resultados fueron similares con el montelukast y con el placebo; la mejora en la media de la puntuación DASASS fue de 1,41 frente a 1,76, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos fueron leves, si bien hubo un episodio de septicemia en el grupo montelukast.

El montelukast no parece ser eficaz en el tratamiento del eccema atópico. Los resultados arguyen en contra de la teoría que plantea que los cisteinil leucotrienos desempeñan un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad.



**COMENTARIO:** Puesto que el montelukast ha tenido éxito en el tratamiento del asma, la rinitis alérgica y la urticaria crónica, ¿por qué no usarlo en el eccema? Este estudio, cuidadosamente controlado, enfocó este interrogante, y los resultados sugieren que, en efecto, el montelukast no es un tratamiento eficaz para la dermatitis atópica.

S. A. T.

Friedmann PS, Palmer R, Tan E, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema.

**Clin Exp Allergy.** 2007;37:1536-1540. ◆◆

## ¿Cuál es el riesgo de asma después del eccema atópico?

La expresión “marcha atópica” se refiere al patrón frecuente según el cual los niños jóvenes con eccema atópico (EA) progresan al asma para cuando alcanzan la edad escolar. Los índices del desarrollo de asma en los niños jóvenes con EA varían ampliamente. Se hizo una revisión sistemática, así como un metaanálisis, para esclarecer la relación entre el EA en la niñez temprana y el riesgo posterior de asma.

Un repaso de la literatura identificó 13 estudios de cohorte prospectivos del riesgo de asma infantil en niños con EA de aparición en los primeros 4 años de vida. En cuatro estudios de cohorte de nacimiento que abarcaron a 3.103 niños, el cociente de probabilidad (CP) conjunto para el desarrollo de asma en los niños con EA, en comparación con los niños sin eccema, era de 2,14. En nueve estudios de cohorte de eccema, la prevalencia del asma a los 6 años de edad fue del 35,8% en los pacientes internados y del 29,5% en un grupo combinado de pacientes internados y externos.

El eccema atópico en la niñez temprana se asocia con un mayor riesgo de asma a la edad escolar. Sin embargo, solamente alrededor de una tercera parte de los niños con EA desarrollan asma—un riesgo menor de lo que se creía anteriormente. Se necesitan más investigaciones para esclarecer la compleja relación entre el EA y el asma.

**COMENTARIO:** Empleando 13 estudios de cohorte prospectivos que reunieron datos provenientes de 5.381 niños, estos investigadores holandeses informan que el riesgo de desarrollar asma para los lactantes con EA es el doble del riesgo que presentan los lactantes sin EA. Es interesante notar que solamente una tercera parte de los niños con EA llegan a desarrollar asma más tarde en la niñez. Esto puede ser muy tranquilizador al momento de aconsejar a padres de lactantes con eccema. La mayoría de los pacientes no emprenden la “marcha alérgica”.

S. M. F.

A van der Hulst A, Klip H, Brand PLB, et al: Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systemic review.

**J Allergy Clin Immunol.** 2007;120:565-569. ◆◆

## El eccema temprano pronostica una atopía ulterior

La sensibilización alérgica en la niñez temprana aumenta el riesgo de desarrollar posteriormente respiración sibilante e hiperreactividad de las vías respiratorias. Sin embargo, se sabe poco de los factores clínicos tempranos que pronostican el desarrollo de sensibilización posteriormente en la niñez. Se enfocó este interrogante empleando datos provenientes de evaluaciones efectuadas a los 18 meses y a los 5 años de edad en sujetos provenientes de un estudio de prevención del asma infantil (Childhood Asthma Prevention Study).

En los niños que no estaban sensibilizados a la edad de 18 meses, la presencia de eccema estaba asociada con un aumento de la probabilidad de sensibilización a la edad de 5 años: riesgo relativo ajustado (RR) de 1,67. La presencia de respiración sibilante, asma o rinitis a los 18 meses no pronosticó la aparición de sensibilización a los 5 años. En los niños que no tenían síntomas a los 18 meses, la sensibilización aumentó el riesgo de presentar varias respuestas alérgicas a los 5 años: respiración sibilante, RR 2,41; asma, RR 4,66; y rinitis, RR 1,77. Sin embargo, la sensibilización temprana no pronosticó el desarrollo posterior de eccema.

La presencia de eccema en los niños jóvenes es un factor de riesgo de desarrollo de sensibilización posteriormente en la niñez. Por esta razón, el tratamiento precoz del eccema podría reducir el riesgo posterior de sensibilización.

**COMENTARIO:** Los que atendemos a niños jóvenes estamos muy familiarizados con la “marcha atópica”, y es bien conocido que los lactantes y niños pequeños con eccema tienen un alto riesgo de desarrollar asma. Este estudio se concentró en un subgrupo de niños de 18 meses de edad no sensibilizados y reveló que el eccema es un factor de riesgo de desarrollo subsiguiente de atopía más potente que la presencia temprana de respiración sibilante.

S. A. T.

Almqvist C, Li Q, Britton WJ, et al: Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march.'

**Clin Exp Allergy.** 2007;37:1296-1302. ◆◆

## El asma aumenta el riesgo de que haya resultados adversos en el embarazo

El asma materno está presente en hasta un 8% de los embarazos. Se han llevado a cabo pocos estudios acerca del riesgo de usar medicamentos inhalados para el asma durante el embarazo—las recomendaciones de continuar tomando medicamentos para el asma se basan en informes de resultados adversos en mujeres con asma grave o que necesitaron hospitalización. Se analizó una base de datos de Medicaid para evaluar los efectos del asma materno y el control de la enfermedad sobre los resultados del embarazo.

El análisis incluyó datos provenientes de 140.299 embarazos de un solo hijo en mujeres de raza blanca o negra registradas en el programa Medicaid de Tennessee entre los años 1995 y 2003. Alrededor del 40% de las mujeres eran de raza negra. Se emplearon datos de reclamaciones para evaluar el impacto del asma materno y de las exacerbaciones del asma sobre el embarazo y la evolución perinatal.

La incidencia del asma fue del 6,5% en el total de embarazadas comprendidas en el estudio: 7,8% en las mujeres de raza blanca y 4,6% en las mujeres de raza negra. El 23% de las mujeres tenían asma "exacerbada", definida así por haber recibido atención por asma en un departamento de emergencias o en un hospital durante el embarazo. Después de realizar los ajustes por raza y otros factores, los hijos de madres asmáticas tenían un menor peso al nacer: una reducción promedio global de 38 g, y una reducción de 56 g en los hijos de madres con asma exacerbada.

Las mujeres asmáticas tenían índices más elevados de trastornos hipertensivos del embarazo, trastornos relacionados con las membranas, trabajo de parto prematuro, hemorragia prenatal y parto por cesárea. Todos estos riesgos eran todavía mayores con asma exacerbada. El riesgo de parto prematuro y el riesgo de defectos congénitos no indicaron aumento en las mujeres asmáticas.

Datos provenientes de Medicaid sugieren que las mujeres embarazadas con asma tienen un riesgo aumentado de trabajo de parto prematuro y de otras consecuencias adversas del embarazo. Los riesgos son todavía mayores en las mujeres con asma mal controlada. Las medidas destinadas a mejorar el tratamiento del asma durante el embarazo podrían mejorar los resultados materno-fetales, particularmente en las mujeres afroamericanas.

**COMENTARIO:** *Los datos provenientes de esta numerosa población de 9.154 embarazadas beneficiarias de Medicaid revelan que el índice de uso continuado de medicamentos de control era muy bajo, siendo la tasa de renovación de prescripciones de solamente un 6,5%. No es de sorprender que la tasa de exacerbaciones del asma fuese alta: un 23% de las pacientes. Es necesario instruir mejor a los miembros de esta población para asegurarles que el empleo de medicamentos de control durante el embarazo no perjudicará al bebé y que, de hecho, debería mejorar los resultados en general.*

S. M. F.

Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, et al: *Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes.*

*J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:625-630. ◆◆

## El omalizumab produce respuestas en los trastornos GI eosinofílicos

**L**OS trastornos gastrointestinales asociados con eosinofilia (TGIE), cuyo reconocimiento va en aumento, se asocian con atopía en alrededor de tres cuartas partes de los pacientes. Persisten muchos interrogantes acerca de la patogénesis y tratamiento de estas afecciones. Se informa sobre un ensayo clínico con terapia anti-IgE en los TGIE.

Este estudio de rótulo abierto incluyó a 9 pacientes con TGIE, que se diagnosticó en base a la presencia de síntomas gastrointestinales típicos y de 25 ó más eosinófilos por campo de gran aumento en muestras de biopsia gástrica o duodenal, y a la exclusión de otros diagnósticos. Todos los pacientes recibieron omalizumab subcutánea cada 2 semanas, lo que significó un total de ocho tratamientos. Además de los resultados clínicos, se evaluaron las indicaciones del papel de la IgE en la patogénesis de los TGIE.

Después de 16 semanas de tratamiento con omalizumab, el recuento absoluto de eosinófilos había disminuido en un 34%. El recuento de eosinófilos en las muestras duodenales y del antro gástrico no habían disminuido significativamente, y no hubo cambios en el recuento esofágico. La IgE libre estaba significativamente disminuida, como también la expresión de FcεRI por las células basófilas y dendríticas. La concentración de alérgeno necesaria para provocar una activación basófila hemimáxima aumentó 170 veces.

En la prueba cutánea con alérgeno, la reacción papular disminuyó en un 78% y el eritema en un 82%. La puntuación sintomática se redujo en un 63% a las 8 semanas y en un 70% a las 16 semanas.

Las respuestas a la terapia anti-IgE sugieren que en los TGIE los procesos mediados por la IgE contribuyen a la inflamación eosinofílica. Las respuestas al omalizumab observadas en este ensayo sugieren que la terapia anti-IgE podría ser beneficiosa en los pacientes con TGIE.

**COMENTARIO:** *Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos pueden ser difíciles de tratar. Para lograr mejorías clínicas frecuentemente es necesario recurrir a modificaciones de la dieta y a los corticosteroides. No se conoce la medida de la contribución de los procesos mediados por la IgE a la enfermedad. Este estudio de rótulo abierto no controlado de la terapia anti-IgE por 16 semanas reveló efectos promisorios sobre la eosinofilia de algunas, pero no todas, las localizaciones tisulares, y sobre los síntomas.*

R. J. M.

Foroughi S, Foster B, Kim N, et al: *Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders.*

*J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:594-601. ◆◆

## Sensibilización a alérgenos en ausencia de enfermedad

**Q**UEDA por esclarecer el porqué de las variaciones raciales y de otra naturaleza que se observan en la sensibilización alérgica. Los datos relativos a la sensibilización alérgica en distintos grupos socioeconómicos y raciales aumentan nuestro conocimiento de la contribución de los alérgenos del medio ambiente. Se analizaron los factores raciales y socioeconómicos asociados con la sensibilización alérgica en niños que carecían de antecedentes familiares de atopía.

El estudio incluyó 275 niños y adolescentes, principalmente de status socioeconómico bajo, reclutados en una clínica dental de un hospital pediátrico urbano. Ninguno de ellos tenía antecedentes personales o >>>

familiares de enfermedad alérgica ni síntomas alérgicos. Cada niño fue sometido a pruebas epicutáneas con un grupo de 11 alérgenos. Se evaluaron la raza y otros factores asociados con la sensibilización, junto con el impacto de la sensibilización sobre la calidad de vida.

La tasa global de sensibilización alérgica fue del 39%. De los niños sensibilizados, el 68% reaccionó positivamente a más de un alérgeno, y el 41% a tres o más alérgenos. El análisis multivariable reveló que la raza afroamericana estaba asociada significativamente con cualquier sensibilización, CP de 2,17, y con sensibilización a cualquier alérgeno exterior, CP de 2,96. La media del índice de atopía fue de 0,63 en los niños caucásicos, frente a 1,54 en los niños afroamericanos. El impacto sobre la calidad de vida fue bajo, sin que se registraran diferencias significativas entre los niños sensibilizados y los no sensibilizados.

Alrededor del 40% de los niños sin antecedentes personales o familiares de atopía presentan signos de sensibilización alérgica en la prueba epicutánea. La sensibilización es más común en los niños afroamericanos que en los caucásicos, especialmente a los alérgenos exteriores. La significación clínica de esta sensibilización, que parece tener poco o ningún impacto sobre la calidad de vida, merece que se realicen estudios adicionales.

**COMENTARIO:** Este estudio evalúa la prevalencia de la sensibilización alérgica, definida por una prueba epicutánea positiva, en ausencia de antecedentes de enfermedad o antecedentes familiares. El 39% de los niños presentó al menos una prueba cutánea positiva. No se llevó a cabo una evaluación prospectiva de posibles enfermedades alérgicas, lo que hubiese sido beneficioso. Después de todo, ninguna prueba tiene un valor predictor positivo perfecto.

K. R. M.

Stevenson MD, Sellins S, Grube E, et al: Aeroallergen sensitization in healthy children: racial and socioeconomic correlates.

**J Pediatr.** 2007;151:187-191. ◆◆

## La mentira sigue siendo mentira, sin importar como se exprese

LA mayoría de los estudios sobre el cumplimiento del tratamiento del asma confía en informes provenientes de los pacientes mismos o de sus padres; estos informes han demostrado ser muy inexactos. Son varios los factores que podrían afectar la exactitud de estos autoinformes, incluso la posibilidad de situaciones embarazosas. Se compararon diferentes modos de informar con el fin de estudiar sus efectos sobre la exactitud de los autoinformes acerca del uso de medicación en niños con asma.

El estudio incluyó 104 niños con asma tratados con corticoesteroides inhalados por medio de inhaladores de dosis medida. Los niños y sus padres fueron asignados aleatoriamente a uno de tres formatos de autoinformes: autoentrevista asistida por computadora, entrevista cara a cara con personal de investigación, o cuestionarios con papel y lápiz. En visitas programadas cada cuatro meses, se les pidió a padres y niños por separado que

proporcionasen información acerca del cumplimiento de la medicación durante el día y la semana anteriores. Las respuestas se compararon con datos proporcionados por un dispositivo electrónico de monitorización.

En las tres modalidades, tanto los padres como los niños exageraron el uso de medicación el día anterior y la semana precedente. Alrededor de una tercera parte de los informes declararon un cumplimiento total, a pesar de que el inhalador indicaba que no había sido utilizado en absoluto. Aun en las situaciones de mayor exactitud—niños entrevistados personalmente acerca del empleo de medicación durante el día anterior—solamente alrededor de la mitad de los informes eran exactos. Casi la mitad de los sujetos restantes exageraron su cumplimiento en más del 25%.

Los investigadores abrazaban la hipótesis de que realizar el informe a través de la computadora mejoraría la exactitud de los resultados y reduciría las situaciones embarazosas. Sin embargo, la mayor exageración en los informes se observó precisamente en las entrevistas asistidas por computadora.

Ninguno de los tres formatos evaluados brindó datos exactos sobre el empleo de medicación en niños con asma. Para evaluar la adherencia del paciente a la medicación prescrita es necesario recurrir a la monitorización electrónica o a otros métodos objetivos.

**COMENTARIO:** Los hallazgos de este minucioso estudio son causa de preocupación, puesto que muchos estudios clínicos del asma siguen confiando en los autoinformes de cumplimiento proporcionados por los pacientes o los padres. Según el presente estudio, aun la fiabilidad de un autoinforme del día anterior era de solamente un 50% en una situación de entrevista cara a cara y disminuía aun más con el informe computarizado. La inexactitud se debía a sobreestimación del cumplimiento, con un tercio de las personas que aseguraban descaradamente un cumplimiento del 100% cuando el inhalador ¡nunca había sido usado! Además de emplear los inhaladores con dispositivos electrónicos de monitorización en los estudios, ¿no sería beneficioso emplearlos con todos los pacientes que presentan asma mal controlada?

K. R. M.

Bender BG, Bartlett SJ, Rand CS, et al: Impact of interview mode on accuracy of child and parent report of adherence with asthma-controller medication. **Pediatrics.** 2007;120:e471-e477. ◆◆

## Las creencias de los padres acerca de la medicación afectan al cumplimiento

LAS creencias de los padres acerca del asma de su hijo y de su tratamiento pueden afectar el cumplimiento del tratamiento. Un pequeño estudio efectuado en niños urbanos con asma sugirió que las preocupaciones intensas de los padres acerca de los medicamentos se asociaban con un mal cumplimiento de la medicación. Este estudio evaluó las creencias de los padres acerca de la medicación del asma de los hijos y su impacto sobre el cumplimiento. ➤➤

Se hizo un estudio de una muestra de padres de niños asmáticos en el sudeste del estado de Michigan usando un cuestionario sobre creencias acerca de medicaciones (Beliefs About Medications Questionnaire). Este instrumento, anteriormente validado, enfoca dos subescalas relativas a creencias positivas y negativas acerca de la necesidad de la medicación de los hijos y de sus preocupaciones relativas a las mismas. Se calculó una “puntuación necesidad-preocupación” para reflejar la ponderación de estas creencias por parte de los padres. Se evaluó el cumplimiento de las medicaciones diarias preventivas del asma por medio de una escala (Medication Adherence Scale).

El estudio incluyó las respuestas proporcionadas por los padres de 622 niños, representativas de una tasa de respuesta del 72%. El 84% de los que respondieron eran no minoritarios. El 72% de los padres creía que las medicaciones de sus hijos eran necesarias, mientras que el 30% expresó intensas preocupaciones acerca de las medicaciones. Las puntuaciones de necesidad superaron a las puntuaciones de preocupación en el 77% de los padres, mientras que la preocupación excedió a la necesidad en el 17% de los casos. Era más probable que la necesidad superase a la preocupación en el caso de los padres no minoritarios (79%), en comparación con el de los padres minoritarios (68%).

El cumplimiento de la medicación aumentó junto con la diferencia necesidad-preocupación. Tanto la condición de no minoritario y una mayor diferencia necesidad-preocupación fueron predictores independientes de mejor cumplimiento.

Las creencias de los padres acerca de las medicaciones para el asma de su hijo tiene un impacto significativo sobre cumplimiento de la medicación. Un mejor conocimiento del equilibrio entre las creencias positivas y negativas de los padres podría proporcionarnos ideas para el asesoramiento, con miras a mejorar el cumplimiento.

**COMENTARIO:** *Este es el primer estudio que evalúa dentro de un mismo estudio la posible influencia de las creencias, tanto positivas como negativas, acerca de las medicaciones sobre el cumplimiento reportado. Los resultados, que revelan que las creencias positivas se correlacionan con un posible aumento de la adherencia y viceversa, no son sorprendentes. Digo “posibles”, ya que el estudio indica que el cumplimiento autorreportado es muy poco fiable.*

K. R. M.

Conn KM, Halterman JS, Lynch K, Cabana MD: *The impact of parents' medication beliefs on asthma management.*

*Pediatrics.* 2007;120:e521-e526. ◆◆

## La hipótesis de la higiene se aplicaría también a las enfermedades inflamatorias del intestino juveniles

EL aumento progresivo de la tasa de la enfermedad de Crohn (EC) en los países industrializados sugiere que existe una contribución ambiental a ésta y a otras enfermedades inflamatorias del intestino (EII). La “hipótesis de la higiene” podría desempeñar un papel

al respecto: estudios de las alergias respiratorias revelan una menor incidencia de enfermedad en las personas expuestas a animales de granja a una edad temprana. Este estudio multicéntrico evaluó la relación entre el contacto con animales de granja y el riesgo de desarrollar EII juvenil.

El estudio incluyó 748 niños de 6 a 18 años de edad que recibían tratamiento por EII en centros de Alemania: 444 tenían EC y 304 tenían colitis ulcerativa. Los controles fueron 1.481 niños sometidos a intervención quirúrgica con motivo de estrabismo en los mismos hospitales. Los casos con EII tenían una mayor probabilidad de vivir en áreas urbanas. Los niños con EC tenían más probabilidad de recibir el diagnóstico de rinitis—cociente de probabilidad (CP) de 1,6.

El contacto regular con animales de granja durante el primer año de vida se asoció con una menor probabilidad de desarrollar una de las dos formas de EII: CP de 0,5 para la EC y CP de 0,4 para la colitis ulcerativa. Ninguno de los dos diagnósticos estaba relacionado con exposición a animales domésticos.

La exposición temprana en la vida a animales de granja está asociada a un menor riesgo de EII juvenil. Si bien se necesitan estudios confirmatorios, los resultados sugieren similitudes patofisiológicas entre las enfermedades atópicas y las EII.

**COMENTARIO:** *Este estudio alemán es el primero en evaluar el impacto de la exposición rural temprana sobre la EII juvenil, cuya incidencia en los países industrializados ha aumentado. ¿Suena conocido? Así como en las enfermedades mediadas por Th2, las enfermedades mediadas por Th1, tales como las EII, podrían ser favorecidas por una falta de estimulación inmunitaria temprana. Es interesante notar que un subgrupo del estudio (los que tenían enfermedad de Crohn) presentó también un aumento de la rinitis alérgica.*

K. R. M.

Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al: *Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study.*

*Pediatrics.* 2007;120:354-361. ◆◆

## El estado funcional de las vías respiratorias del lactante pronostica el de los pulmones a los 22 años

EL estado funcional pulmonar en los adultos jóvenes es un predictor importante del riesgo posterior de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). No está claro si el estado funcional de las vías respiratorias en el recién nacido predice el estado funcional en la edad madura. Este tema fue abordado recurriendo a datos de seguimiento a largo plazo provenientes de un estudio de cohorte de nacimiento.

Este análisis incluyó 164 niños no seleccionados reclutados al nacer en el Tucson Children's Respiratory Study entre 1980 y 1984. Se midió la función de las vías respiratorias poco tiempo después del nacimiento determinando el flujo espiratorio máximo a  $V_{maxFRC}$  y por medio de la compresión torácica a la edad media de 2,3 meses. Además, 123 niños fueron sometidos a ▶▶

determinaciones de la función pulmonar a las edades de 11, 16 y 22 años, incluso FEV<sub>1</sub>, FVC y FEF<sub>25-75</sub>.

Los lactantes con cifras bajas de Vmax<sub>FRC</sub> tenían una función pulmonar disminuida a la edad de 22 años. Cuando se realizaron los ajustes por edad, sexo, talla y peso, estar en el cuartil inferior de Vmax<sub>FRC</sub> en la niñez temprana se asoció con una reducción del 5,2% de la razón FEV<sub>1</sub>/FVC en la vida adulta temprana, en comparación con los otros tres cuartiles superiores combinados. Hubo también una reducción de 663 ml/s en el FEF<sub>25-75</sub> y de 233 ml en el FEV<sub>1</sub>. Las asociaciones fueron poco afectadas por los ajustes adicionales de respiración sibilante, tabaquismo, atopía o antecedentes familiares de asma.

Los recién nacidos con mal estado funcional de las vías respiratorias corren riesgo de desarrollar obstrucción de las mismas durante la adultez temprana. Podría ser necesario comenzar las medidas para prevenir la EPOC aún antes del nacimiento.

**COMENTARIO:** Estudios anteriores han sugerido que los déficits de la función pulmonar durante la tercera década de la vida, especialmente en las personas con diagnóstico de asma, persisten en la vida adulta tardía y predisponen a la EPOC, junto con el tabaquismo. No se conocen bien los factores que afectan el desarrollo pulmonar en el útero. La morfogénesis pulmonar es afectada por factores tanto genéticos como ambientales. Los nuevos hallazgos revelan que los lactantes cuyas cifras de Vmax se ubican en el cuartil inferior presentan menores valores de FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75</sub> y FEV<sub>1</sub> hasta la edad de 22 años. Se debe reconocer que el funcionamiento deficiente de las vías respiratorias poco tiempo después del nacimiento es un factor de riesgo de desarrollar obstrucción de las vías respiratorias en la adultez temprana.

M. F.

Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al: Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study.

Lancet. 2007;370:758-764. ◆◆

## Un estudio compara subgrupos de la urticaria crónica

LOS pacientes con urticaria crónica se pueden clasificar en subgrupos según su etiología: urticaria física (UF), urticaria por autoinmunidad (UAI), y urticaria crónica idiopática (UCI). Se compararon las características clínicas y de laboratorio de estos tres subgrupos.

Se evaluaron 109 pacientes con urticaria crónica. Dicha evaluación incluyó los siguientes recursos: cuestionario, puntuación de urticaria, prueba cutánea con suero autólogo (ASST, por sus siglas en inglés), determinación de la expresión de CD63 de superficie por los basófilos, y nivel de autoanticuerpos tiroideos. Se compararon los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes en los tres subgrupos de diagnóstico, junto con la eficacia de distintos tratamientos. El diagnóstico de UAI se basó en una determinación positiva del CD63 de los basófilos.

Los pacientes con UAI tenían puntuaciones totales de urticaria significativamente más elevadas, y tenían

también más probabilidad de presentar antecedentes personales de enfermedades por autoinmunidad y antecedentes familiares de otros tipos de urticaria, así como una tasa más elevada de anticuerpos antitiroideos detectables. La terapia antihistamínica fue eficaz en solamente un 12,8% de los pacientes con UAI, en comparación con un 70% en los grupos con UF y UCI.

De los tres subgrupos de urticaria crónica, la UAI parece ser la más grave. Estos pacientes tienen también menos probabilidad de responder a la terapia antihistamínica que los pacientes con UF o UCI, que son similares entre sí con respecto a la mayoría de sus características.

**COMENTARIO:** La urticaria crónica presenta un desafío para el alergólogo-inmunólogo. Es un trastorno heterogéneo, con estimados del 35% para tanto la UF como para la UCI, y del 25% para la UAI. Varios investigadores han evaluado a los pacientes con UAI, los que presentan anticuerpos séricos a una cadena del receptor IgE de alta afinidad (FcεRIα), IgE sola empleando la ASST, o la prueba de liberación de histamina por los basófilos. Estos autores comentan sobre las referencias que revelan que no hay indicaciones de que los anticuerpos contra la tiroidea tengan un papel patogénico en el desarrollo de la urticaria crónica, y que no se puede confiar en la ASST sola ni para pronosticar la gravedad de la enfermedad ni para definirla como debida a la autoinmunidad. También declaran que la determinación del CD63, que cuesta menos y lleva menos tiempo, parece ser una prueba funcional conveniente y confiable para la UAI.

M. F.

Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E et al: Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria.

Int Arch Allergy Immunol. 2007;144:217-225. ◆◆

## Se asocia la remodelación de las vías respiratorias con la proliferación de las células epiteliales

LOS pacientes con asma grave corren riesgo de desarrollar cambios estructurales o remodelación de las vías respiratorias, incluso fibrosis subepitelial, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de los vasos sanguíneos. Este estudio evaluó la estructura y la función del epitelio de las vías respiratorias en pacientes con asma grave.

Los investigadores evaluaron muestras de biopsia de bronquio provenientes de 31 pacientes con asma grave, así como de 11 pacientes con bronquitis crónica, 9 pacientes con asma leve y 21 controles normales. El estudio incluyó evaluaciones de la morfología de las células epiteliales, medidas de la proliferación y muerte celular, y estudio de la actividad apoptótica.

Las muestras correspondientes a los pacientes con asma grave presentaron un aumento del grosor del epitelio y la lámina reticularis de las vías respiratorias, mientras que la descamación epitelial era similar en los distintos grupos. El asma grave estaba asociada con una disminución de la expresión del Rb fosforilado activo y un aumento de Ki67, compatible con un aumento de la ►►

proliferación celular; y una disminución de la expresión de Bcl-2, reflejo de la reducción de la supresión de la muerte celular. La apoptosis de las células de las vías respiratorias estaba también aumentada en el asma grave.

Las muestras provenientes de las vías respiratorias de pacientes con asma grave presentaron un aumento de la proliferación celular, con engrosamiento del epitelio y lámina reticularis. Estas anomalías podrían desempeñar un papel en la disminución de la función pulmonar y en la remodelación progresiva de las vías respiratorias. La proliferación celular podría ser un blanco útil de los tratamientos dirigidos a prevenir la remodelación de las vías respiratorias en el asma grave.

**COMENTARIO:** Este estudio, efectuado en asmáticos graves de un programa de investigación del asma grave (Severe Asma Reseach Program), permite entender mejor el mecanismo de los cambios estructurales de las vías respiratorias.

B. E. C.

Cohen L, E X, Tarsi J, et al: Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma.

*Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:138-145. ♦♦

## La rinitis alérgica se asocia a un mal desempeño en los exámenes de verano

LA rinitis alérgica estacional (RAE) es un problema común en la niñez, y su aparición llega al máximo durante la adolescencia. Estudios anteriores llevados a cabo bajo condiciones de laboratorio han sugerido que la RAE afecta en forma adversa la capacidad de aprendizaje. A menudo se administran importantes exámenes escolares hacia fines de la primavera o comienzo del verano, época en que se registran los mayores recuentos de polen. Este estudio evaluó los efectos de la RAE sobre el desempeño de adolescentes británicos en los exámenes nacionales.

El estudio, de casos y controles, incluyó a 1.834 estudiantes, de 15 a 17 años de edad, que se presentaban a rendir los exámenes nacionales en el Reino Unido, cuyos resultados tienen consecuencias importantes para la educación y la carrera futura del estudiante. El grupo de casos estaba compuesto de estudiantes que en cualquiera de las tres materias básicas habían descendido uno o más puntos en los resultados de los exámenes de práctica administrados en el invierno y los exámenes finales administrados en el verano: un 36% del total de estudiantes. Los estudiantes restantes, cuyas calificaciones permanecieron iguales o mejoraron, sirvieron de controles. El día anterior al examen, los estudiantes completaron cuestionarios de evaluación de los síntomas de rinitis alérgica, del diagnóstico de RAE por el clínico, y del uso de medicamentos, junto con posibles factores de confusión. Se evaluaron las asociaciones entre la RAE y el desempeño en el examen por medio de modelos de regresión multiniveles.

Entre el 38% y el 43% de los estudiantes informaron síntomas de RAE en los días de examen; entre el 19% y el 23% informaron uso de medicamentos. Según el análisis ajustado, los casos tenían una probabilidad significativamente mayor de experimentar síntomas de

rinitis alérgica durante el período de examen: cociente de probabilidad (CP) de 1,4. Los estudiantes con desempeño disminuido también tenían mayor probabilidad de haber tomado medicamentos para la RAE, CP de 1,4; y de haber tomado antihistamínicos sedantes, CP de 1,7.

Los resultados sugieren que los síntomas de RAE, junto con el uso de medicamentos para la rinitis alérgica, se asocian con una disminución del desempeño de estudiantes adolescentes en los exámenes nacionales en el Reino Unido. Sería necesario efectuar estudios adicionales para evaluar maneras de enfocar el sesgo contra los estudiantes con RAE, por ejemplo, por medio de un manejo de casos intensivo o cambiando la época del año en que se administran los exámenes.

**COMENTARIO:** Empleando una metodología de casos y controles, los investigadores observaron que los estudiantes británicos que tenían RAE sintomática tenían un desempeño más pobre en exámenes estandarizados realizados en los meses de mayo y junio que los controles no afectados. Menos de la mitad de los estudiantes tomó antihistamínicos, y solamente el 28% de éstos usó la clorfeniramina, una droga potencialmente sedante. Los datos sugieren que el desempeño de los estudiantes puede ser afectado en forma perjudicial por la exposición a alérgenos durante la estación de polen. ¿Deberíamos aconsejar a nuestros pacientes que no programen rendir sus exámenes SAT de admisión universitaria durante la temporada primaveral de polen? S. M. F.

Walker S, Khan-Wasti L, Fletcher M, et al: Seasonal allergic rhinitis (SAR) is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study.

*J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:381-387. ♦♦

## Un inhibidor de la calicreína es eficaz contra los ataques agudos de angioedema hereditario

EL angioedema hereditario (AEH) es un raro trastorno genético causado por una mutación autosómica dominante del gen del inhibidor de C1. Estudios recientes han revelado que los ataques de AEH se deben a la hiperactivación de la cascada (de contacto) calicreína-cinina, que genera una producción de bradicinina. La ecalantida es una nueva proteína recombinante que actúa como un potente inhibidor de la calicreína. Se llevó a cabo un ensayo controlado con placebo para evaluar los efectos de la ecalantida sobre los síntomas de ataques recurrentes de AEH.

Este estudio multicéntrico incluyó 49 pacientes que experimentaban ataques agudos de AEH. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir una de cuatro dosis de ecalantida (5, 10, 20 ó 40 mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa, o placebo. El resultado principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que refirieron mejoría significativa en el sitio primario de ataque (abdominal, laríngeo o periférico) dentro de las 4 horas subsiguientes al tratamiento.

Se observó una mejoría significativa de los síntomas dentro de las 4 horas en el 72,5% de los pacientes que ►►

recibieron ecalantida, en comparación con un 25,0% del grupo placebo. La tasa de respuesta más alta, 90%, se registró con la dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>; la diferencia entre la ecalantida y el placebo fue significativa con respecto a los ataques periféricos. Las cuatro dosis fueron bien toleradas.

La ecalantida, un inhibidor de la calicreína, es un tratamiento seguro y eficaz para los ataques agudos de AEH. La ecalantida ofrece un nuevo enfoque terapéutico para un trastorno que tiene opciones de tratamiento limitadas. Los resultados también contribuyen a las indicaciones de la participación de la cascada calicreína-cinina y de la bradicinina en la fisiopatología del AEH.

**COMENTARIO:** *El angioedema hereditario debido a una deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 es una afección capaz de poner en peligro la vida cuyas opciones terapéuticas son pocas e inconvenientes. La epinefrina tiene poco o ningún efecto agudo. Recientemente se ha demostrado que la bradicinina, producida por la acción de la calicreína, es el mediador con mayor responsabilidad por este trastorno clínico. Este es el primer estudio controlado con placebo de la ecalantida, un nuevo inhibidor de la calicreína, que se efectúa en el ser humano. La ecalantida es bastante eficaz para atenuar los ataques agudos. Mientras no tengamos acceso a un concentrado de inhibidor de C1 en los Estados Unidos, ésta podría ser nuestra mejor opción.*

R. J. M.

*Schneider L, Lumry W, Vegh A, et al: Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecalantide, a novel kallikrein inhibitor. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:416-422.* ♦♦

## BREVES CLÍNICOS

### Inmunoterapia de mantenimiento con veneno: ¿cuánto la podemos extender?

**H**A habido varios intentos de prolongar los intervalos entre tratamientos en los pacientes sometidos a inmunoterapia de mantenimiento con veneno. Sin embargo, se han publicado pocos datos de los efectos de intervalos de más de 3 meses de duración.

En una serie de 47 pacientes, los investigadores prolongaron gradualmente el intervalo entre aplicaciones, de 3 a 6 meses. Un paciente tuvo una reacción sistémica después de ser tratado a un intervalo de 4 meses. Dos pacientes sufrieron picaduras de campo, y uno de ellos tuvo una reacción sistémica leve. Después de que se alcanzó el intervalo de 6 meses, se llevaron a cabo pruebas de provocación en 14 pacientes alérgicos al veneno de abeja, que produjeron reacciones sistémicas en 3 pacientes. Después de retomar la administración mensual regular, estos pacientes toleraron pruebas de provocación repetidas.

Prolongar los intervalos de administración de 3 a 6 meses no brinda protección adecuada. Los pacientes alérgicos al veneno de abeja deben continuar recibiendo tratamiento a los intervalos aceptados de 1 a 3 meses.

**COMENTARIO:** *¿Cuál es el límite? Aparentemente, en la inmunoterapia de mantenimiento con veneno se puede considerar un intervalo de 3 meses, pero no uno de 6 meses. Dudo que muchos de nosotros hubiésemos considerado prolongar el intervalo más allá de los 3 meses, y ahora tenemos datos que confirman que no es una buena idea. La inmunoterapia con veneno tiene limitaciones.*

D. K. L.

*Goldberg A, Confino-Cohen R: Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals.*

*Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:352-357.* ♦♦

### El omalizumab puede ser útil en la urticaria crónica

**H**ASTA la mitad de los pacientes con urticaria crónica tienen un perfil de autoinmunidad. Se describen respuestas favorables al omalizumab en 3 pacientes con urticaria crónica refractaria. Todos los pacientes tenían urticaria crónica de larga data que no había respondido a la terapia al máximo con antihistamínicos, antileucotrienos, y bloqueadores H2. En cada caso, los esteroides de administración sistémica brindaron solamente mejoría temporal.

Se instituyó la terapéutica en todos los pacientes con omalizumab administrado cada 2 semanas. En 2 pacientes, la urticaria se resolvió completamente dentro de 1 semana de comenzado el tratamiento y dentro de 6 semanas en un tercer paciente. Un paciente tenía un nivel elevado de anticuerpo al receptor IgE, que se normalizó después de comenzado el tratamiento con omalizumab.

El tratamiento con omalizumab podría beneficiar a los pacientes con urticaria crónica refractaria. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia y los mecanismos de este tratamiento.

**COMENTARIO:** *Esta pequeña serie de casos contribuye a los datos que apoyan el empleo del omalizumab en la urticaria refractaria. La rápida mejoría de dos pacientes, dentro de la primer semana, es sorprendente si el mecanismo de acción es la regulación descendente del receptor IgE de alta afinidad. El tiempo lo dirá, pero cualquier tratamiento razonablemente seguro es bienvenido por estos frustrados pacientes que procuran ayuda.*

D. K. L.

*Spector SL, Tan RA: Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria.*

*Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:190-193.* ♦♦

### Se encuentra disponible el zileuton de liberación controlada

**U**NA nueva forma farmacéutica de liberación controlada del zileuton, un inhibidor de los leucotrienos, permite la administración dos veces por

día. Se evaluó la eficacia del tratamiento con esta forma (zileuton CR) en un estudio aleatorizado de 613 pacientes con asma que estaban recibiendo solamente agonistas beta de acción corta. Un grupo recibió zileuton CR, 1.200 mg dos veces por día, mientras que otro grupo recibió placebo dos veces por día. Dos grupos más pequeños recibieron zileuton de liberación inmediata (IR), 600 mg cuatro veces por día, o placebo cuatro veces por día.

A las 12 semanas, la media del FEV<sub>1</sub> aumentó en 0,39 L (28,0%) en el grupo zileuton CR, en comparación con un aumento de 0,27 L (12,7%) en el correspondiente grupo placebo. El tratamiento con zileuton CR se asoció con reducciones significativas en el uso de agonistas beta y en las exacerbaciones del asma. No hubo diferencias en cuanto a eventos adversos en los distintos grupos. En el 2,5% de los pacientes que recibieron zileuton CR el nivel de alanina-aminotransferasa se elevó en un 300%.

El zileuton CR ofrece una nueva opción de dos dosis diarias para el tratamiento del asma persistente moderada. La seguridad y la eficacia parecen similares al zileuton IR administrado cuatro veces por día.

**COMENTARIO:** Como especialistas frecuentemente nos encontramos con pacientes que no responden a la terapia farmacológica estándar del asma—que generalmente consiste en corticoesteroides por inhalación acompañados de agonistas beta de acción prolongada y antagonistas de los receptores de leucotrienos. Es atractivo contar con una alternativa, y el desarrollo de una forma de zileuton de dos dosis diarias es un paso adelante. El problema consiste en que no contamos con un cuerpo de datos que permita comparar la eficacia del zileuton en estos difíciles pacientes, ni en sujetos con respuesta inadecuada a los antagonistas de los receptores de leucotrienos. Este estudio, que compara el zileuton con el placebo, no resuelve estos interrogantes, pero al menos podremos probarlo en el consultorio.

D. K. L.

Nelson H, Kemp J, Berger W, et al: Efficacy of zileuton controlled-release tablets administered twice daily in the treatment of moderate persistent asthma: a 3-month randomized controlled study.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:178-184. ♦♦

## La alergia al látex persiste en el seguimiento a largo plazo

A menudo se aconseja a los trabajadores de atención médica (TAM) que presentan alergia ocupacional a la goma látex natural (GLN) que eviten la exposición a los alérgenos Hev b de la GLN. Los autores informan sobre un estudio de seguimiento de 5 años en 34 TAM con alergia al látex que incluyó cambios en la reactividad percutánea a alérgenos de la GLN y del látex no amoniacal.

Evitar la GLN redujo significativamente los síntomas alérgicos. En pruebas cutáneas seriadas, la probabilidad de observar una reducción de más de 100 veces en la sensibilidad al Hev b 2 y al Hev b 7 disminuyó en los trabajadores con antecedentes de reacciones sistémicas a la GLN, reactividad cruzada a los alimentos, persistencia de reacciones locales a los guantes de GLN,

o persistencia de una exposición elevada a los mismos. La medición de la IgE específica para el látex indicó una sensibilidad del 54% y una especificidad del 87,5%, en comparación con las pruebas cutáneas con látex no amoniacal. Alergosorbent enriquecido con Hev b 5 recombinante mejoró el poder diagnóstico de la prueba ImmunoCAP.

Si bien los síntomas mejoran cuando se evita la GLN, en el seguimiento a largo plazo los TAM presentan evidencias de que la sensibilización persiste. Se les debe aconsejar que continúen evitando la GLN.

**COMENTARIO:** Si bien la epidemia de nuevos casos de alergia al látex ha menguado, es poco lo que se sabe con respecto a la evolución a largo plazo de los pacientes con alergia al látex. Este estudio evaluó a TAM con alergia al látex 5 años después de su evaluación inicial, incluso con pruebas epicutáneas tituladas y pruebas in vitro con IgE específica. No es sorprendente que un 70% de los sujetos conservaban la reactividad a las pruebas cutáneas. Sin embargo, el umbral de reactividad mejoró notablemente en la mayoría de los casos. Este estudio pone en evidencia las deficiencias de los productos para las pruebas in vitro de la IgE anti-látex no enriquecidos con Hev B5 recombinante.

S. A. T.

Smith AM, Amin HS, Biagini RE, et al: Percutaneous reactivity to natural rubber latex proteins persists in health-care workers following avoidance of natural rubber latex.

Clin Exp Allergy. 2007;37:1349-1356. ♦♦

## La deficiencia de IgG<sub>2</sub> en la niñez temprana podría ser transitoria

SE ha pensado que los niveles bajos de IgG<sub>2</sub> aumentan el riesgo de infección, si bien informes recientes han puesto en tela de juicio esta hipótesis. Se estudió la historia natural de los niveles séricos bajos de IgG<sub>2</sub> en 13 niños. En todos ellos se detectó un nivel bajo de IgG<sub>2</sub> cuando se los derivó para evaluación con motivo de infecciones recurrentes. La mediana de edad al momento de derivación fue de 3,7 años.

Durante un seguimiento a la mediana de 1,5 años, los niveles de IgG<sub>2</sub> se habían normalizado en todos los pacientes. Todos los niños tenían una respuesta inmunitaria adecuada a las vacunas, tales como la vacuna contra el tétanos, la antipoliomielítica y la antineumocócica. Cuatro pacientes tenían antecedentes de hipogammaglobulinemia transitoria.

El nivel bajo de IgG<sub>2</sub> en los niños de poca edad se resuelve a lo largo de un período de meses o años. Los hallazgos sugieren que un nivel bajo de IgG<sub>2</sub> representaría la “cola” de una hipogammaglobulinemia transitoria.

**COMENTARIO:** Este estudio, pequeño pero importante, respalda el concepto de que la deficiencia de la subclase IgG<sub>2</sub> en los niños de poca edad es un fenómeno transitorio y que podría ser el último vestigio de una hipogammaglobulinemia infantil. Son alentadores los datos que muestran una resolución de la deficiencia en la totalidad de los 13 pacientes >>>

estudiados y la ausencia de una enfermedad invasiva durante el seguimiento.

K. R. M.

Atkinson AR, Roifman CM: Low serum immunoglobulin G<sub>2</sub> levels in infancy can be transient.

**Pediatrics.** 2007;120:e543-e547. ♦♦

## RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

**COMENTARIO:** Esta es una excelente reseña de lo que se convertirá en el tratamiento de avanzada de los pacientes pediátricos con angioedema hereditario en los Estados Unidos una vez que haya un concentrado de inhibidor de la C1-esterasa ampliamente disponible en el país.

K. R. M.

Farkas H, Varga L, Széplaki G, et al: Management of hereditary angioedema in pediatric patients.

**Pediatrics.** 2007;120:e713-e722. ♦♦

**COMENTARIO:** Esta es una excelente reseña de un problema clínico difícil. En resumidas cuentas, continuamos limitados a optimizar la terapia actual; investigar cofactores u otros diagnósticos, y recurrir a la administración sistémica de corticoesteroides cuando resulta necesario. Hay agentes disponibles para lograr un ahorro de los corticoesteroides, pero es muy difícil evaluar su utilidad. Además, la mayoría de estos agentes entrañan riesgos considerables. ¿Qué puede hacer el clínico?

D. K. L.

Randhawa I, Klaustermeyer WB: Oral corticosteroid-dependent asthma: a 30-year review.

**Ann Allergy Asthma Immunol.** 2007;99:291-303. ♦♦

**COMENTARIO:** Este es un excelente resumen de fácil lectura que aborda el papel que tienen las células T reguladoras en la desregulación inmunitaria, con aplicaciones clínicas.

S. F. W.

Larché M: Regulatory T cells in allergy and asthma.

**Chest.** 2007;132:1007-1014 ♦♦

**COMENTARIO:** Este es un importante resumen de la participación de las células T en la reacción alérgica.

B. E. C.

Belser KC, Kallinch T, Hamelmann E: T-cell costimulatory molecules: novel targets for the treatment of allergic airway disease.

**Eur Respir J.** 30:383-390. ♦♦

**COMENTARIO:** Esta reseña no respalda la existencia de una clara asociación entre exposición temprana a alérgenos de interiores y la adquisición o la persistencia del asma. Esto no concuerda con los resultados comunicados por Illi y col. (*Lancet.* 2006;368:763-770). Se debe notar además que no se hace referencia a este artículo en la discusión.

B. E. C.

Torrent M, Sunyet J, Garcia R, et al: Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age.

**Am J Respir Crit Care Med.** 2007;176:446-453. ♦♦

**COMENTARIO:** Esta reseña contribuye a poner en perspectiva la presentación clínica y las ramificaciones de los cambios estructurales crónicos secundarios al asma persistente.

B. E. C.

James AL, Wenzel S: Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases.

**Eur Respir J.** 2007;30:134-155. ♦♦

**COMENTARIO:** Junto con la "hipótesis de la higiene" relativa al aumento mundial de la prevalencia de la alergia surgió la idea de que la introducción de bacterias gramnegativas benignas en el tracto gastrointestinal podría tener un efecto beneficioso sobre la prevención de la alergia. Estas preparaciones bacterianas se conocen ahora como probióticos y hay legos que las defienden firmemente. Sin embargo, la investigación científica de sus efectos clínicos ha sido decepcionante. A la fecha, el único beneficio observado en algunos de los estudios, pero no en todos, ha sido con respecto a la dermatitis atópica. Este artículo pasa revista a los datos acerca de los probióticos para beneficio de aquéllos que todavía no se han decidido.

R. J. M.

Prescott SL, Björkstén B: Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases.

**J Allergy Clin Immunol.** 2007;120:255-262. ♦♦

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