

# ALLERGYWATCH®

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

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

Volumen 8, Número 1

Enero y Febrero de 2006

## De la fiebre del heno al asma

**T**ANTO en los niños como en los adultos, puede haber hiperreactividad bronquial (HRB) en ausencia de síntomas de asma. Además de los enfoques directos, tal como la provocación bronquial con metacolina, la HRB puede ser diagnosticada por métodos indirectos, tales como el ejercicio o la hiperventilación isocápnica de aire frío (HIAF). Este estudio de seguimiento de 2 años evaluó la frecuencia con la cual se desarrolló asma en niños con fiebre del heno, junto con el valor de predicción de las pruebas de la HRB.

El estudio incluyó 28 niños suecos con alergia al polen de abedul, edad media de 11 años, registrados en un ensayo de inmunoterapia en 1992. A 12 de los niños se les hizo un diagnóstico inicial de asma durante la estación de polen de línea base. Las evaluaciones incluyeron la determinación de la HRB por medio de la provocación con metacolina y con HIAF. La frecuencia asma clínica, definida en función de los síntomas subjetivos de asma, como una prueba de HIAF positiva, o un diagnóstico de asma por el médico, se evaluaron en 1994,

incluyendo una evaluación del valor de predicción de las distintas pruebas.

Al seguimiento, solamente la mitad de los niños que inicialmente tenían fiebre del heno tenían un diagnóstico de asma emitido por el médico. Catorce de estos pacientes respondieron positivamente a la HIAF y 13 a la provocación con metacolina. Todos los 12 niños que habían tenido asma en la línea base continuaban asmáticos al seguimiento. En 1992, 23 niños presentaban una prueba positiva de provocación con metacolina; en 1994, 17 de éstos tenían asma diagnosticada por el médico, mientras que 20 presentaban una prueba de HIAF positiva.

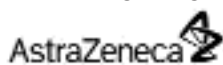
En total, 24 de los 28 niños presentaban al seguimiento una prueba de provocación con metacolina positiva, y un número igual presentaba una respuesta positiva a la HIAF. Ambas pruebas presentaron una alta sensibilidad hacia los síntomas subjetivos de asma, pero una especificidad baja. Ambas pruebas presentaron una alta sensibilidad hacia el asma diagnosticada por el médico.

Muchos de los niños que en la evaluación inicial tienen fiebre del heno pero no asma presentan asma en unos ➤➤

## TABLA DE MATERIAS

- |                                                                         |                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1 De la fiebre del heno al asma                                         | 8 Bendito sea Dios y pasen la epinefrina... ¡Rápido!           |
| 2 Reflexiones sobre la alergia a distintas especies de nueces           | 8 C1INH de recombinación: ¿próximo o lejano?                   |
| 3 Directrices: continúan en desarrollo                                  | 9 La alergia no es un fenómeno de todo o nada                  |
| 3 La sensibilidad a la aspirina refleja la gravedad del asma            | 9 Terapia de mantenimiento y de alivio ¡unificada!             |
| 4 Más información sobre la aspirina                                     | 10 La limpieza se aproxima a la santidad - ¡o quizás no!       |
| 4 Inmunoterapia sublingual en la alergia a la avellana                  | 10 Rinitis alérgica y dolor de oído durante el vuelo           |
| 5 Cuando las infecciones virales disminuyen, la alergia puede persistir | 11 Alergia alimentaria y esofagitis eosinofílica               |
| 5 Predicción de la broncoconstricción inducida por el ejercicio         | 11 Nebulizadores contaminados con alérgenos                    |
| 5 FeNO: Una importante estrategia de monitorización                     | 11 Juegos de computadora y espirometría                        |
| 6 Efecto del nacimiento prematuro sobre las vías respiratorias          | 11 Cómo protegerse de las hormigas bravas                      |
| 7 ¡Donde hay humo, hay fuego!                                           | 12 El montelukast en la fibrosis quística                      |
| 7 ¿Qué hemos aprendido acerca de los anticolinérgicos?                  | 12 ¡La resistencia a la amantadina es una realidad que asusta! |
| 7 Miositis mastocítica: un nuevo concepto                               | 12 RESEÑAS NOTABLES                                            |

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



por su subvención sin restricciones en apoyo de la publicación de AllergyWatch®.

**DIRECTOR**

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

**DIRECTOR ADJUNTO**

Anthony Montanaro, M.D.  
Portland, Oregon

**DIRECTORES ASISTENTES**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"AllergyWatch®" es una publicación oficial y una marca registrada de The American College of Allergy, Asthma & Immunology y se publica seis veces al año en un volumen. Precios de suscripción: Individual EE.UU., \$90,00; fuera de los EE.UU. \$120,00. Residentes, colegas, y estudiantes dentro de los EE.UU.: \$65,00; fuera de los EE.UU., agregar \$18,00; para suscripciones múltiples, solicitar precio de los editores. Solicitar información relativa a suscripciones a AllergyWatch®, 85 West Algonquin Road, Suite 550, Arlington Heights, IL, 60005. Para cuestiones editoriales dirigirse a: AllergyWatch®, c/o Emil J. Bardana, M.D., Editor, The Oregon Health Sciences University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, PV 320, Portland, Oregon 97201-3098. Teléfono (503) 494-8531, fax (503) 494-4323, o por correo electrónico a bardanae@ohsu.edu. Se prohíbe la reproducción de esta publicación o cualquiera de sus partes por cualquier medio, ya sea en forma escrita o por sistemas de manejo de datos sin permiso escrito de la Editorial. Las reseñas y comentarios que aparecen en esta publicación corresponden exclusivamente al consejo de redacción y no a la ACAAI; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2006 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

pocos años. La presencia de HRB, evaluada por la provocación con metacolina o por HIAF, tiene gran valor de predicción del desarrollo de asma diagnosticada por el médico. Estos hallazgos deben alertar a los clínicos a vigilar cuidadosamente la posible aparición de asma y la necesidad de tratamiento adecuado.

**COMENTARIO:** *Este pequeño pero exhaustivamente evaluado grupo de niños proporciona muchas lecciones valiosas. Mientras que por décadas se ha sabido que la HRB se observa en muchos pacientes adultos con rinitis alérgica pero sin síntomas asmáticos, ha habido muy poca información con respecto a los niños. Este estudio demuestra claramente que la gran mayoría de los niños con HRB asintomática desarrollará asma clínica. Los autores ponen énfasis además en la inocuidad de la metacolina y de la HIAF en los niños de edad escolar. Dado el tremendo número de niños bajo riesgo, estas pruebas parecen ser seguras y eficaces para confirmar el diagnóstico de asma en casos dudosos.*

A. M.

*Ferdousi HA, Zetterström O, Dreborg S: Bronchial hyper-responsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 yr in school children with hay-fever.*

**Pediatr Allergy Immunol.** 2005;16:478-486.



## Reflexiones sobre la alergia a distintas especies de nueces

A los pacientes con alergia a distintas especies de nueces se les informa generalmente que su afección es para toda la vida. Hay estudios que sugieren que en hasta una quinta parte de los niños con alergia al maní la afección termina por desaparecer. Este estudio examinó la probabilidad de que la alergia a las nueces en los niños desaparezca con los años.

El estudio abarcó 278 niños, edad mediana de 7 años, con alergia a nueces de distintas especies, diagnóstico basado en antecedentes de una reacción y/o la presencia de IgE específica para algún tipo de nuez. Ciento uno de los niños tenían antecedentes de reacciones agudas y 12 habían tenido reacciones a múltiples especies de nuez. Setenta y tres de los pacientes tenían antecedentes de reacciones de moderadas a severas a distintas especies de nueces.

A los pacientes cuyo nivel de IgE específica era entonces menor que 10 kU<sub>A</sub>/L y que no habían tenido reacciones agudas a nueces el año precedente, se les ofreció desafíos alimentario bajo protocolo doble ciego y control con placebo.

Los desafíos alimentarios fueron negativos en 9 de 20 pacientes, lo que significa que en un 8,9% de los pacientes la alergia a las nueces había desaparecido. En otros 19 pacientes que no tenían antecedentes de reacciones a las nueces pero que tenían niveles detectables de IgE específica, 14 tampoco tuvieron reacción al desafío con nueces. Los demás pacientes no eran elegibles para el desafío o rehusaron participar. El porcentaje de pruebas de desafío alimentario negativas fue del 58% para los pacientes con niveles de IgE específica de menos de 5 kU<sub>A</sub>/L y del 63% para aquellos con niveles de menos de 3 kU<sub>A</sub>/L.

Este estudio demuestra que en algunos niños con reacciones a nueces de distintas especies la alergia desaparece con los años. La tasa documentada del 9% incluye algunos pacientes con antecedentes de reacciones graves. El desafío alimentario podría estar indicado en los niños de 4 años de edad o más sin antecedentes recientes de reacciones y un nivel de IgE específica de menos de 10 kU<sub>A</sub>/L.

**COMENTARIO:** *Las alergias alimentarias graves afectan profundamente a los pacientes y a sus familias. La capacidad de predecir en qué personas esta desgracia desaparecerá es muy deseable pero difícil. Este estudio confirma que la alergia a distintas especies de nuez puede desaparecer con los años (al menos en un 9% de los casos), e identifica un nivel de alrededor del 5 kU/L para la IgE específica como el valor umbral para el desafío oral, similar a los datos correspondientes a la alergia al maní. La gravedad de la reacción clínica anterior no tuvo importancia.*

R. J. M.

*Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA: The natural history of tree nut allergy.*

**J Allergy Clin Immunol.** 2005;116:1087-1093.



## Directrices: continúan en desarrollo

**L**AS distintas directrices publicadas para el asma difieren en su enfoque de la evaluación de la gravedad de la enfermedad. Las directrices del Programa Nacional de Información y Prevención del Asma (National Asthma Education and Prevention Program - NAEPP) ponen énfasis en los síntomas descritos por los pacientes y en las determinaciones de la función pulmonar, mientras que las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (Global Initiative for Asthma - GINA) considera las características clínicas y la medicación para el asma. Se compararon estos dos enfoques con la evaluación del médico en una cohorte de pacientes con asma severa o difícil de tratar.

El estudio abarcó a 2.927 pacientes, de 6 a 55 años de edad, reclutados de la cohorte de Epidemiología e Historia Natural del Asma: Resultados y Regímenes de Tratamiento (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens - TENOR). La gravedad del asma fue evaluada según las directrices de NAEPP y de GINA, e independientemente por médicos de TENOR. Se evaluó la concordancia entre los tres enfoques, y se comparó la clasificación de la gravedad con la utilización de los recursos de atención médica relacionados con el asma.

La tasa de concordancia con la evaluación de los médicos de TENOR fue del 45% para la clasificación NAEPP y del 59% para las directrices de GINA. Un 16% de los casos fueron calificados como más graves por los médicos de TENOR que por la clasificación de GINA, mientras que un 26% fueron calificados como más graves por GINA. Las directrices NAEPP calificaron a un 29% de los casos como leves, en comparación con alrededor de un 3% por GINA y por la evaluación de los médicos.

La concordancia entre los grupos de misma edad fue baja, especialmente en los niños. La utilización de los recursos de atención médica relacionados con el asma presentó una tendencia a ser más alta en los pacientes cuya asma fue designada de moderada a grave por los tres enfoques. Sin embargo, muchos pacientes cuya asma era leve según las directrices de NAEPP habían tenido visitas recientes no programadas al consultorio y otros tipos de utilización de recursos.

Los tres enfoques de la clasificación de la gravedad del asma producen resultados sustancialmente diferentes, con una concordancia pobre entre sistemas. Las directrices de NAEPP clasifican como leve a una proporción sorprendentemente grande de casos. La utilización de recursos de atención médica relacionados con el asma está correlacionada significativa y positivamente con la gravedad del asma. Se necesitan mejores enfoques para clasificar la gravedad del asma, incluso información sobre la utilización de medicamentos y de los recursos de atención médica, así como sobre los síntomas y la función pulmonar.

**COMENTARIO:** La selección del tratamiento del asma por el médico depende de la evaluación de la gravedad clínica. Pero no hay una regla de oro para evaluar la gravedad. Este estudio comparó dos conjuntos de directrices (NAEPP y GINA) y una evaluación global por el médico con la utilización de recursos de atención médica en pacientes reales sin encontrar concordancia. La formulación de las directrices continúa en desarrollo.  
R. J. M.

Miller MK, Johnson C, Miller DP, et al: Severity assessment in asthma: an evolving concept.

J Allergy Clin Immunol. 2005;116:990-995. ♦♦

## La sensibilidad a la aspirina refleja la gravedad del asma

**L**A velocidad en la remodelación de las vías respiratorias en los pacientes con asma es muy variable. Los pacientes en los cuales la enfermedad es exacerbada por la aspirina (asma sensible a la aspirina), presentan sinusitis eosinofílica hiperplásica con pólipos nasales. Un mecanismo similar que afecte las vías respiratorias inferiores podría conducir a un asma más severa con un remodelamiento energético de las vías respiratorias. Se evaluó la sensibilidad a la aspirina como factor de riesgo de la remodelación de las vías respiratorias en el asma.

El estudio incluyó dos grupos de pacientes provenientes de la cohorte TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens): 459 con asma sensible a la aspirina y 2.848 con asma no sensible a la aspirina. Se compararon los resultados entre grupos, incluso el grado de obstrucción de las vías respiratorias, la rebeldía al tratamiento con agonistas  $\beta_2$  y la gravedad del asma.

En los pacientes con asma sensible a la aspirina, el promedio del FEV<sub>1</sub> después de la administración de un broncodilatador fue del 75,3% de lo anticipado, en comparación al 79,9% para los pacientes con asma no sensible a la aspirina. La asociación permaneció significativa después de compensar por posibles factores de confusión. La probabilidad de que el médico clasificase al asma como grave era mayor en los pacientes con asma sensible a la aspirina, 66% frente a 49%. La sensibilidad a la aspirina estaba asociada también con una frecuencia más alta de intubación, tratamiento de choque con esteroides, y tratamiento con altas dosis de corticosteroides por inhalación.

En los pacientes con asma, la sensibilidad a la aspirina se asocia con una enfermedad de más gravedad, lo que posiblemente refleja un aumento de la remodelación de las vías respiratorias superiores e inferiores. Los pacientes con asma sensible a la aspirina presentaron una reducción de la función pulmonar, a pesar de los indicios de un tratamiento más intenso. En los pacientes con asma sensible a la aspirina se debe evaluar el tratamiento con modificadores de los leucotrienos, así como otros tratamientos, para determinar su impacto sobre el desarrollo de obstrucción progresiva del flujo aéreo.

**COMENTARIO:** Este estudio confirma que los pacientes con asma sensible a la aspirina (ASA) frecuentemente tienen un fenotipo relativamente grave en comparación con los asmáticos no sensibles a la aspirina. Basándose en las pruebas de la función pulmonar y la respuesta a los broncodilatadores y a los esteroides (obstrucción fija), parece que además ellos tienen una mayor remodelación de las vías respiratorias.  
R. J. M.

Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al: Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116:970-975. ♦♦



## Más información sobre la aspirina

**L**OS leucotrienos contribuyen sustancialmente a las reacciones a la aspirina y a otros fármacos antiinflamatorios no esteroides que se observan en los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA). Esto sugiere que los fármacos modificadores de los leucotrienos (FMLTs) podrían afectar los resultados de las pruebas de provocación con aspirina, si bien no es práctico en la mayoría de los pacientes suspender las medicaciones de control. Este estudio examina los efectos de medicamentos de control del asma, con o sin FMLTs, sobre los resultados de las pruebas de provocación con aspirina en pacientes con EREA.

El estudio incluyó 678 pacientes con diagnóstico presuntivo de EREA que fueron admitidos para someterlos a prueba de provocación con aspirina oral y desensibilización entre 1981 y 2004. Todos los pacientes tenían asma con antecedentes de reacción a fármacos antiinflamatorios no esteroides, junto con sinusitis crónica y pólipos nasales. Se tomó nota de los medicamentos de control que tomaban los pacientes al momento de la provocación con aspirina, y se analizaron sus efectos sobre los siguientes resultados: reacción nasocular, reacción de las vías respiratorias inferiores, y reacción clásica de las vías respiratorias superiores e inferiores.

Los resultados de la provocación con aspirina fueron afectados significativamente en los pacientes que usaban FMLTs en combinación con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, en comparación con los pacientes que no usaban medicamentos de control. El efecto principal fue un desplazamiento hacia las reacciones nasoculares solamente, en comparación con la reacción típica que afecta las vías respiratorias superiores e inferiores. El empleo de FMLTs pareció tener el impacto más grande, particularmente en cuanto a inhibir las reacciones del tracto respiratorio inferior. Los corticosteroides por vía sistémica tuvieron poco efecto sobre los resultados de la provocación con aspirina. Los FMLTs, en vez de bloquear completamente las reacciones provocadas por la aspirina, parecieron asociarse con un aumento del índice de provocaciones positivas.

Las combinaciones de medicamentos de control del asma, particularmente los FMLTs más los corticosteroides por inhalación y los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, pueden bloquear las reacciones a la aspirina del tracto respiratorio, al menos en algunos pacientes con EREA. La tasa global más alta de provocaciones positivas en usuarios de FMLTs podría reflejar el mayor uso de estos medicamentos en los pacientes con EREA. El empleo de FMLTs no parece causar resultados positivos falsos con las pruebas de provocación.

**COMENTARIO:** *Este análisis retrospectivo proporciona una mayor comprensión de la problemática del EREA. Mientras que los autores llegan a la conclusión de que los medicamentos de control esenciales no causan resultados negativos falsos en los desafíos, la norma de comparación es histórica y no absoluta. La única manera de probar que no hay desafíos negativos falsos sería llevar a cabo los desafíos mientras los pacientes se abstienen de tomar los medicamentos de control. Como esto no es posible en la mayoría de las situaciones, debemos continuar practicando con los mejores datos objetivos a nuestra disposición, que el grupo Scripps ha proporcionado sistemáticamente a lo largo de los años. A. M.*

*White AA, Stevenson DD, Simon RA: The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges*

*in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:330-335.* ♦♦

## Inmunoterapia sublingual en la alergia a la avellana

**L**A avellana es una causa común de reacciones alérgicas sistémicas. Debido a que es muy usada en los alimentos envasados, es difícil evitarla completamente. Se ha sugerido recurrir a la inmunoterapia específica, pero esta entraña un riesgo elevado de reacciones sistémicas. Se presenta un ensayo aleatorizado de inmunoterapia por vía sublingual en la alergia a la avellana.

El estudio incluyó 23 pacientes con antecedentes de alergia a la avellana confirmada por prueba de punción cutánea y desafío alimentario doble ciego controlado con placebo. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a una prueba de inmunoterapia sublingual (Sublingual immunotherapy - SLIT) con alérgeno de avellana estandarizado, que incluyó una fase de acumulación rápida de 4 días en hospital, o a una prueba SLIT placebo. Ambos grupos fueron sometidos también a una fase estandarizada de mantenimiento domiciliario. Después de 8 a 12 semanas de tratamiento se repitieron los desafíos alimentarios de tipo doble ciego y controlados por placebo.

En la línea base, la media del nivel de IgE específica para la avellana fue de 5,34 kU/L en el grupo SLIT y de 6,41 kU/L en el grupo placebo; la mayoría de los pacientes tenían también alergia al polen. Al realizarse la evaluación de la eficacia, la media de la cantidad de avellana necesaria para causar una reacción objetiva aumentó de 2,29 a 11,56 g en el grupo SLIT activo en comparación con un cambio no significativo (3,49 frente a 4,14 g) en el grupo placebo. Cerca de la mitad de los pacientes del grupo SLIT pudieron tolerar 20 mg de avellana, la dosis máxima planeada, en comparación con un 9% en el grupo placebo. Durante la fase de acumulación, todos los pacientes alcanzaron la dosis máxima planeada de alérgeno de avellana, hubo apenas tres reacciones sistémicas en un total de 1.466 dosis. Ambos grupos presentaron una reducción de la IgE específica, pero los niveles de IgG<sub>4</sub> y de interleukina-10 aumentaron solamente en el grupo SLIT activo.

Este ensayo demuestra la eficacia de SLIT para aumentar la dosis de alérgeno necesaria para inducir reacciones en pacientes con alergia a la avellana, basado en un desafío alimentario doble ciego controlado con placebo. El régimen SLIT estandarizado descrito es bien tolerado y eficaz en pacientes con antecedentes de reacciones locales y sistémicas. Se necesitan estudios adicionales para establecer la eficacia a largo plazo de SLIT en las alergias alimentarias.

**COMENTARIO:** *Estos investigadores españoles comunican el primer estudio bien ejecutado de tipo doble ciego controlado con placebo de la SLIT para el tratamiento de la alergia a una especie de nuez. Después de un programa de acumulación rápida de solamente 4 días, los pacientes continuaron la dosis de mantenimiento hasta el segundo desafío con avellana 8 a 12 semanas después. El grupo que recibió SLIT con avellana activa pudo tolerar más de cinco veces la cantidad de avellana en comparación con el desafío previo al tratamiento. En el grupo bajo tratamiento activo se vieron también cambios impactantes en los parámetros inmunológicos. Este estudio brinda esperanza a nuestros pacientes con alergia grave a las nueces.* ➤➤

S. M. F.

Enrique E, Pineda F, Malek T, et al: Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract.

J Allergy Clin Immunol. 2005;116:1073-1079. ◆◆

## Cuando las infecciones virales disminuyen, la alergia puede persistir

**L**AS infecciones de la niñez por el virus sincicial respiratorio (VSR) están asociadas con una producción excesiva de citocinas Th2, lo que puede conducir a un aumento del riesgo de asma y posiblemente también a sensibilización alérgica. Se determinaron los niveles de citocinas, quimiocinas, y proteína eosinófila catiónica (PEC) en las secreciones nasofaríngeas provenientes de lactantes con infección por VSR o con otras infecciones víricas respiratorias.

El estudio incluyó lactantes de 7 meses de edad o menos atendidos en el departamento de emergencias por infección respiratoria por el VSR, virus de la influenza o virus de la parainfluenza durante dos temporadas de VSR consecutivas. Se obtuvieron muestras de secreciones nasofaríngeas para determinar la interleucina (IL-4 e IL-5), interferón- $\gamma$ , proteína inflamatoria de macrófago 1b (MIP-1b), un quimioatrayente de célula T, y PEC. Se compararon los hallazgos con los de un grupo de lactantes sanos sin antecedentes de infección.

El análisis abarcó 39 lactantes con infección por VSR, 9 con infección por el virus de la influenza o de la parainfluenza, y 50 controles sanos. La presencia de VSR estuvo asociada con un aumento significativo de los niveles de IL-4, MIP-1b y PEC en comparación con los controles. Dentro del grupo VSR, el aumento de IL-4 fue significativamente mayor en los lactantes de 3 meses de edad o menos, en comparación con los de más de 3 meses de edad. Los lactantes de menos edad con infección por el virus de la influenza o de la parainfluenza presentaron una respuesta Th2-símil similar a la observada en el grupo VSR.

Los lactantes con infección por el VSR revelan evidencia de una respuesta Th2 local acompañada de infiltración y activación eosinófila. Este patrón es más pronunciado en los lactantes de 3 meses de edad o menos; en este grupo se observa también una respuesta similar en los lactantes con infección por influenza o parainfluenza. Estos hallazgos sugieren una respuesta inmunitaria a las infecciones víricas respiratorias relacionada con la edad, que es más intensa en los lactantes muy jóvenes y no específica del VSR.

**COMENTARIO:** En los lactantes, las infecciones por virus sincicial respiratorio se han asociado con una predilección por el asma y la sensibilización alérgica. Estos investigadores estudiaron la respuesta inmunitaria de niños con enfermedades respiratorias víricas atendidos en el departamento de emergencias. Si bien no fue sorprendente que las cifras de las citocinas Th2 IL-4, IL-5, y MIP-1b estuviesen más elevadas en los lactantes más jóvenes con infección por el VSR, hubo también una respuesta similar en los lactantes más jóvenes después de las infecciones por virus de la influenza y la parainfluenza. En los lactantes muy jóvenes, las infecciones respiratorias debidas a una variedad de virus pueden desencadenar una respuesta inmunitaria Th2.

S. M. F.

Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, et al: Respiratory

syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local Th2-like response.

J Allergy Clin Immunol 2005;116:805-811. ◆◆

## Predicción de la bronco constricción inducida por el ejercicio

**E**N los niños, la bronco constricción inducida por el ejercicio (BIE) es una característica central del asma y una indicación importante de que el trastorno no está controlado. Sería de utilidad diagnóstica contar con una alternativa más práctica que la prueba del ejercicio. Se evaluó la determinación de la concentración fraccionaria del óxido nítrico exhalado (Fractional Exhaled Nitric Oxide - FeNO) como elemento para predecir la BIE en niños con asma.

El estudio incluyó 111 niños, de 5 a 15 años de edad, con asma estable de gravedad leve a moderada: 72 varones y 39 niñas; media de edad: 2 años. Cada paciente fue sometido a una determinación de la FeNO, seguida de una prueba estandarizada de provocación por ejercicio. Un 27% de los niños presentó una disminución del 15% o más del FEV<sub>1</sub> en la prueba de provocación por ejercicio, el criterio para la BIE.

La mediana global del valor de FeNO fue de 15,0 ppb: 29,5 ppb en los pacientes con BIE frente a 10,2 ppb en los que no reaccionaron a la prueba del ejercicio. Las cifras límites más precisas para la BIE fueron de 21 ppb en los niños que no recibían esteroides por inhalación y 12 ppb en los que sí los recibían. El área bajo la curva fue de 0,77 y 0,744, respectivamente. A una dosis de esteroide equivalente a 800 mg o más de budesonida, un valor de FeNO de 10 ppb o más presentó una sensibilidad y especificidad del 100% para la BIE.

La determinación de la FeNO proporciona información útil acerca de la probabilidad de BIE en los niños con asma. Los valores límites definidos tienen un valor de predicción de cerca del 90%, según que el paciente esté o no recibiendo esteroides. El empleo de la FeNO como prueba preliminar podría evitar un gran número de pruebas de ejercicio negativas.

**COMENTARIO:** La determinación de la FeNO se ha vuelto un marcador bien aceptado del control del asma, y proporciona información independiente de los síntomas y de la espirometría. En este estudio, un nivel de FeNO de menos de 20 ppb en niños que nunca habían recibido esteroides excluyó correctamente a la BIE en el 90% de los casos. Agreguemos la presunción de BIE en pediatría a la lista de situaciones en las cuales la determinación de la FeNO podría proporcionar información útil para guiar la terapia.

S. A. T.

Buchvald F, Hermansen MN, Nielsen KG, Bisgaard H: Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children.

Chest. 2005;128:1964-1967. ◆◆

## FeNO: Una importante estrategia de monitorización

**L**AS directrices para el tratamiento del asma con corticosteroides generalmente se basan en los síntomas, que no son necesariamente un buen índice del nivel de inflamación de las vías respiratorias del paciente. La fracción del óxido nítrico exhalado está surgiendo como un índice útil, no invasivo, de la inflamación de las vías respiratorias. ➤➤

Este estudio comparó los enfoques basados en la sintomatología y en la FeNO para guiar el tratamiento de los esteroides por inhalación en niños con asma.

Este estudio aleatorizado abarcó 85 pacientes pediátricos con asma atópica, estratificados según las cifras de línea base de la FeNO (30 ppb o más, frente a menos de 30 ppb) y según la dosis de corticosteroides por inhalación (equivalente a 400 mg de budesonida o más, frente a menos de 400 mg). En un grupo el tratamiento con esteroides fue guiado por la FeNO y los síntomas, y en el otro grupo por la FeNO solamente. Los pacientes se evaluaron cada 3 meses durante 1 año; los valores límites para ajustar la dosis consistieron en una puntuación acumulativa de síntomas de 14 durante las 2 semanas precedentes o un nivel de FeNO de 30 ppb. Las evaluaciones incluyeron la hiperreactividad de las vías respiratorias y las cifras de FEV<sub>1</sub>, medidas al comienzo y al final del estudio; y la dosis acumulada de esteroides.

No hubo diferencia significativa en la dosis acumulada de esteroides inhalados entre los dos grupos: en ambos grupos la media del aumento de la dosis fue de aproximadamente 170 mg/d. Hubo un pequeño aumento del FEV<sub>1</sub> en los pacientes cuyo tratamiento fue guiado por la FeNO y los síntomas, pero la diferencia no fue significativa en comparación con los pacientes cuyo tratamiento fue guiado por los síntomas solamente. Los dos grupos fueron también similares en cuanto al cambio en la puntuación sintomática.

La hiperreactividad de las vías respiratorias mejoró en un grado significativamente mayor en el grupo FeNO: la media del aumento en PD<sub>20</sub> fue de 2,5 de duplicación de la dosis, en comparación con una duplicación de dosis de 1,1 en el grupo de síntomas. El número total de exacerbaciones graves fue de 8 en el grupo FeNO, en comparación con 18 en el otro grupo. La media geométrica del aumento de la FeNO fue del 32% en los niños cuyo tratamiento fue guiado por los síntomas solamente, en comparación con la ausencia de un cambio significativo en el grupo FeNO.

La determinación del óxido nítrico exhalado es una guía valiosa para monitorizar el tratamiento por corticosteroides inhalados en niños con asma. En comparación con un enfoque basado en los síntomas, un algoritmo que incorpora la determinación de la FeNO mejora la hiperreactividad sin aumentar la dosis de esteroides. Estudios adicionales contribuirán a determinar la frecuencia óptima de las visitas de seguimiento y de las mediciones de la FeNO, y las cifras límites para la titulación de la dosis.

**COMENTARIO:** Este estudio de un año de duración en niños reconoce otra forma auxiliar de evaluar la inflamación de las vías respiratorias en el asma. El grupo en el que se empleó la FeNO para guiar la dosis de esteroide reveló una reducción significativa de la hiperreactividad bronquial por una duplicación de 1,4 de la dosis de metacolina, junto con una disminución de la FeNO. Hubo también un número menor de exacerbaciones graves en el grupo guiado por la FeNO. Esto se logró con dosis similares de corticosteroides inhalados. Estos datos, junto con los estudios publicados en adultos (ver Smith AD, et al: *N Engl J Med*. 2005;352:2163-2173), continúan llevándonos a incorporar al óxido nítrico exhalado como un importante instrumento de monitorización.

B. E. C.

Pijnenberg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC: *Titration of steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial.*

*Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:831-836. ♦♦

## Efecto del nacimiento prematuro sobre las vías respiratorias

**L**OS lactantes prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) corren riesgo de desarrollar síntomas similares al asma, con hiperreactividad de las vías respiratorias (HRA). No se conocen bien los mecanismos que subyacen a esta asociación. Este estudio examinó los factores asociados con el asma pediátrica y la HRA en los niños con antecedentes de nacimiento antes de término y DBP.

El estudio incluyó dos cohortes de población noruega de niños nacidos a la semana 28 de la gestación o antes o con peso al nacer de 1.000 g o menos. Se incluyeron en total 81 niños pretérmino; la media de la edad al momento de la evaluación de seguimiento fue de 17,7 años en una cohorte y de 10,6 años en la otra. En el período neonatal, la DBP estaba ausente en 19 sujetos, era leve en 38, y de moderada a grave en 24. Se evaluaron las tasas de asma y de HRA, junto con factores contribuyentes como herencia, alergia, inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, y exposición al humo de cigarrillo. Los hallazgos se compararon con los correspondientes a 81 controles nacidos a término.

El nacimiento pretérmino estaba asociado significativamente con el tabaquismo de la madre durante el embarazo y los antecedentes maternos de asma. Se observó presencia de asma en el 27% de los niños del grupo pretérmino, frente al 12% de los controles. En los niños nacidos a término, la presencia de asma estaba asociada con una tasa más elevada de alergia, un aumento de células eosinofílicas, y niveles urinarios elevados de proteína eosinofílica X. Por contraste, los integrantes de grupo pretérmino tenían cifras de FEV<sub>1</sub>, significativamente más bajas, un aumento de la HRA, y un nivel urinario aumentado del metabolito E4 del leucotrieno. En el grupo a término, el asma y la HRA estaban asociadas con la herencia, la alergia y la exposición al cigarrillo. En los sujetos pretérmino, este patrón típico de asociaciones era más débil o estaba ausente; el asma presente no estaba relacionada con el tabaquismo materno ni con el tabaquismo activo en la adolescencia. En cambio, la HRA en el grupo pretérmino estaba asociada con DBP y con una necesidad prolongada de terapia con oxígeno durante el período neonatal.

Es posible que el patrón típico de factores asociados con el asma no se aplique a pacientes de poca edad con antecedentes de nacimiento pretérmino y DBP. La severidad de la DBP y la duración de la terapia con oxígeno durante el período neonatal son los determinantes más importantes de la HRA posterior al nacimiento pretérmino. Las anomalías respiratorias observadas en niños nacidos antes de término podrían representar una entidad clínica distinta, que quizás entrañe secuelas estructurales en vez de inflamación de las vías respiratorias.

**COMENTARIO:** Hemos reconocido por décadas que los niños prematuros con DBP pueden desarrollar un trastorno similar al asma posteriormente en la niñez. En este importante estudio de seguimiento, parecería que en estos niños la HRA se debería predominantemente a mecanismos no alérgicos y genotipos. Estas observaciones tienen consecuencias pronósticas y terapéuticas importantes. ¡No todos los niños con HRA son iguales!

A. M.

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, et al: *Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth.*

*Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:487-494. ♦♦



## ¡Donde hay humo, hay fuego!

**L**a mayoría de los estudios de exposición indirecta ("de segunda mano") al humo de cigarrillo como causa de exacerbación del asma han enfocado a los niños. Este estudio evaluó la contribución de la exposición al humo indirecto a las exacerbaciones del asma en los adultos.

El estudio se basa en una cohorte de 778 adultos no fumadores hospitalizados por asma provenientes de los afiliados a la organización de atención médica administrada Kaiser-Permanente. De éstos, 189 pacientes llevaron puestos un medidor de nicotina durante 7 días, lo que proporcionó una medida directa de su exposición indirecta al humo, y 138 pacientes proporcionaron muestras de cabello para que se midiesen los niveles de nicotina y cotinina a fin de determinar la exposición durante los 3 meses anteriores.

La mayoría de los pacientes había estado expuesta al humo de segunda mano, el análisis del cabello sugirió una prevalencia del 60% de exposición durante el mes anterior y una prevalencia del 83% durante los 2 ó 3 meses anteriores. La exposición fue más alta en los pacientes con asma grave con necesidad de internación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los pacientes con los niveles más altos de exposición a la nicotina durante la semana precedente tenían una mayor gravedad asmática, la media del aumento de la puntuación de la gravedad para los pacientes en el tercil superior de nivel de nicotina fue de 1,56 puntos, con control de otros factores. Los pacientes en los dos terciles más altos de exposición durante el mes precedente tenían un riesgo futuro de hospitalización por asma más alto, con un cociente de riesgo de 3,73.

La mayoría de los pacientes adultos hospitalizados por asma ha tenido una exposición reciente al humo de segunda mano. Los pacientes con niveles más altos de tabaquismo pasivo tienen un asma más grave y corren un riesgo mayor de ser hospitalizados. En los pacientes con asma se debe investigar la exposición indirecta al humo y se les debe recomendar que la reduzcan al mínimo.

**COMENTARIO:** *Ya existe una extensa literatura que demuestra que el tabaquismo pasivo se asocia con un riesgo aumentado de asma en los niños y los adultos. Este estudio demuestra que los sujetos pertenecientes al tercil más alto en cuanto a exposición personal a la nicotina tienen un asma más grave. Los que presentaban niveles más altos de nicotina en el cabello durante el mes precedente tenían un riesgo más alto de ser hospitalizados por asma. Por cierto, estos resultados apoyan los esfuerzos por lograr la prohibición de fumar en lugares públicos.*

E. J. B.

Eisner MD, Klein J, Hammond SK, et al: *Directly measured second-hand smoke exposure and asthma health outcomes.*

**Thorax.** 2005;60:814-821. ◆◆

## ¿Qué hemos aprendido acerca de los anticolinérgicos?

**L**AS directrices para el tratamiento del asma aguda grave lo que pone en riesgo la vida incluyen el empleo en combinación de agonistas  $\beta_2$  por inhalación y anticolinérgicos. Sin embargo, esta recomendación se basa en un número relativamente pequeño de ensayos aleatorizados. Se reporta

una reseña actualizada y un meta análisis de la eficacia de la combinación de agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos.

Una investigación de la literatura publicada hasta abril de 2005 identificó 32 ensayos aleatorizados controlados en los que se comparó el empleo de agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos solos en el tratamiento del asma agudo en el departamento de emergencias. Los estudios abarcaron un total de 3.611 pacientes, de los cuales 1.564 eran pediátricos y 2.047 eran adultos; el anticolinérgico estudiado con más frecuencia fue el bromuro de ipratropio. La evaluación incluyó los resultados de la espirometría en 26 estudios y la hospitalización en 20.

La combinación de agonistas  $\beta_2$  por inhalación y anticolinérgicos se asoció a una reducción de la tasa de hospitalización. La diferencia fue significativa, tanto en niños como en adultos; el riesgo relativo fue de 0,73 y 0,68, respectivamente. El meta análisis también reveló una mejoría significativa en los parámetros espirométricos medidos entre 1 y 2 horas después del tratamiento en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado.

Los datos más recientes apoyan el empleo combinado de agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos para el tratamiento del asma agudo en el departamento de emergencias. El empleo precoz de esta terapia combinada produce una reducción del 30% en la tasa de hospitalización de los adultos y de los niños. Es más probable que agregar un anticolinérgico sea beneficioso para los pacientes con obstrucción de moderada a grave de las vías respiratorias tratada con protocolos de dosis fijas múltiples.

**COMENTARIO:** *Este meta análisis confirma las recomendaciones actuales para tratar el asma aguda con una combinación de agonistas beta-2 de acción corta por inhalación y anticolinérgicos, particularmente en los pacientes con asma aguda grave. La administración precoz conduce a una reducción de las hospitalizaciones del 30%. Influyeron sobre el grado de beneficio logrado la gravedad de línea base del asma y la agresividad del protocolo anticolinérgico.*

E. J. B.

Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA: *Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis.*

**Thorax.** 2005;60:740-746 ◆◆

## Miositis mastocítica: un nuevo concepto

**E**NTRE los hallazgos patológicos en el asma están la hipertrofia del músculo liso de las vías respiratorias y la infiltración de la mucosa bronquial por mastocitos. Se evaluaron la distribución y la activación de los mastocitos en distintos compartimientos de la mucosa bronquial y se compararon en pacientes con asma alérgica y asma no alérgica.

Los investigadores estudiaron muestras de biopsia bronquial provenientes de 11 pacientes con asma alérgica, 9 con asma no alérgica, y 7 controles sanos. Como tinción de los mastocitos se empleó el anticuerpo AA1 triptasa específico, y se determinó el depósito extracelular en una escala semi cuantitativa. Se comparó la densidad de los mastocitos en los compartimientos epitelial, de la lámina propia, y del músculo liso. Los hallazgos se analizaron en función de la remodelación de las vías respiratorias.



Los especímenes provenientes de pacientes con asma alérgica presentaron un engrosamiento significativamente mayor del músculo liso de las vías respiratorias en comparación con los pacientes con asma no alérgica. Ambos grupos presentaban un aumento del número de mastocitos en los tres compartimientos en comparación con los controles. Sin embargo, el depósito extracelular de productos de depósito de los mastocitos en los compartimientos de la lámina propia y del músculo liso era más alto en los especímenes provenientes de pacientes con asma alérgica. En este grupo, el número de mastocitos y el depósito extracelular de productos de los mastocitos estaban correlacionados con los cambios estructurales en la mucosa bronquial, en particular con el espesor de las capas de tenascina y laminina.

Este estudio documenta las diferencias en la distribución de los mastocitos de la mucosa bronquial en pacientes con asma alérgica frente al asma no alérgica. El asma alérgica está asociada con un aumento del número y de la activación de los mastocitos en el compartimiento del músculo liso de las vías respiratorias, junto con un aumento de grosor. Agregados a los de estudios anteriores, los resultados sugieren que los mastocitos desempeñan un papel causal en los cambios estructurales de las vías respiratorias que se observan en el asma alérgica.

**COMENTARIO:** *Estos autores estudiaron la distribución de los mastocitos y de los signos de su activación en distintos compartimientos de la mucosa bronquial en pacientes con asma alérgica y asma no alérgica en relación con el remodelamiento de las vías respiratorias. En este sentido, es tentador especular que, en el músculo liso de las vías respiratorias, los mastocitos pueden activarse y liberar sustancias inflamatorias que faciliten la hiperreactividad y estimulen la proliferación de las células musculares lisas. Estos investigadores encuentran grandes diferencias entre los asmáticos alérgicos y los no alérgicos en cuanto a la activación de los mastocitos y al grosor del músculo liso, lo que sugiere una estrecha relación entre la infiltración por mastocitos de la capa de músculo liso y la alergia. La Miositis mastocítica es un nuevo concepto en la patogénesis del asma.*

E. J. B.

Amin K, Janson C, Boman G, Venge P: *The extracellular deposition of mast cell products is increased in hypertrophic airways smooth muscles in allergic asthma but not in nonallergic asthma.*

**Allergy.** 2005;60:1241-1247. ♦♦

## Bendito sea Dios y pasen la epinefrina... ¡Rápido!

**E**l empleo oportuno de la epinefrina es una intervención crucial para los niños víctima de una reacción anafiláctica. A pesar de la alta probabilidad de los accidentes anafilácticos en las escuelas, se sabe muy poco acerca de la frecuencia de tales accidentes o si las escuelas están preparadas para enfrentarse con ellos. En un estudio que abarcó el estado de Massachusetts se evaluó el empleo de la epinefrina y otros factores relacionados con el manejo de la anafilaxis en las escuelas.

Se les pidió a las enfermeras escolares de 109 distritos escolares del estado que completasen un formulario de "Informe sobre la administración de EpiPen (auto inyector

de epinefrina)" cada vez que se administrase epinefrina en la escuela. Un total de 48 distritos reportaron al menos un caso de empleo de epinefrina durante el período de estudio de 2 años, incluso administraciones múltiples (de 2 a 24) en 22 distritos. Casi la mitad de los receptores eran niños de edad escolar. Más de una tercera parte de los sujetos tratados tenían alergias múltiples, siendo las más frecuentes la alergia a las nueces de distintas especies y al maní. El 60% de las reacciones se debieron a la ingesta de algún tipo de alimento, si bien la identidad del antígeno se conocía en solamente el 43% de las reacciones alimentarias.

En cerca de una cuarta parte de los casos no había antecedentes de alergia que amenazase la vida, y en consecuencia no había un plan determinado de tratamiento ni instrucciones del médico de emplear epinefrina. Alrededor de tres cuartas partes de las reacciones satisfacían las indicaciones absolutas para el empleo de la epinefrina. La demora en administrar la epinefrina fue de 9 minutos para los casos en que se conocía el estado alérgico y de 14 minutos para los sujetos cuya alergia no había sido diagnosticada. El 8% de los sujetos no fue trasladado a un departamento de emergencias después de recibir la epinefrina.

La administración de epinefrina en las escuelas parece ser relativamente frecuente. En muchos casos, el escolar afectado no tiene antecedentes conocidos de reacción alérgica. La mayoría de las reacciones ocurren después de las comidas, si bien frecuentemente se desconoce la identidad del alérgeno. En la actualidad es obligatorio en el estado de Massachusetts informar al departamento de salud pública sobre todo caso de administración de epinefrina en las escuelas, lo que debería generar más datos epidemiológicos útiles.

**COMENTARIO:** *En nuestra capacidad de alergólogos compartimos la atención de la rinitis con los otorrinolaringólogos y médicos de atención primaria, y la del asma con los neumonólogos, pero la alergia alimentaria y la anafilaxis nos corresponden exclusivamente. Este artículo evaluó el empleo de la epinefrina en las escuelas durante un período de 2 años. Este artículo permite hacer varias observaciones importantes, por lo que invito a todos los alergólogos pediátricos a que lo lean. En primer lugar, la media de la demora en administrar epinefrina fue de 10 minutos. Podemos estar de acuerdo en que en algunos casos esta demora podría ser demasiado larga y que la epinefrina debería estar más fácilmente disponible. En segundo lugar, al menos el 25% de la totalidad de las reacciones se debieron a exposición a alguna especie de nuez o al maní. Sería interesante conocer el índice de empleo de epinefrina en las nuevas escuelas "exentas de maní". Sería de esperar que con esta mayor conciencia sobre el tema, los resultados serían distintos.*

T. L. M.

McIntyre CL, Sheetz AH, Carroll CR, et al: *Administration of epinephrine for life-threatening allergic reactions in school settings.* **Pediatrics.** 2005;116:1134-1140. ♦♦

## C1INH de recombinación: ¿próximo o lejano?

**L**OS pacientes con angioedema hereditario (AEH) tienen deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (C1INH), la proteína del plasma inhibidora del C1. Como resultado, las personas afectadas tienen episodios recurrentes de edema en los tejidos submucosos y/o subcutáneos que amenazan ➤➤



su vida. Recientemente se ha desarrollado un C1INH humano por recombinación a partir de la leche de conejos transgénicos. Se reporta la experiencia inicial con rhC1INH en pacientes con AEH.

Participaron en el estudio 12 pacientes asintomáticos con AEH. Los pacientes recibieron el medicamento en estudio en dos oportunidades, en dosis de 6,25 a 100 U/kg IV. Se evaluó la inocuidad y la tolerabilidad, y se llevaron a cabo análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

No se le atribuyó ningún evento adverso a la administración de rhC1INH. El análisis de C1INH funcional reveló un aumento dependiente de la dosis de la concentración máxima y tiempo a una concentración funcional de más de 0,4 U/mL. Después de la dosis de 100 U/kg, el nivel de C1INH funcional permaneció por encima de 0,04 U/mL por una media de 9,2 horas. El análisis farmacodinámico reveló una disminución inicial, dependiente de la dosis, en la media de la concentración normalizada de C4 después de la infusión del fármaco en estudio, que fue seguida por un aumento, dependiente de la dosis, que llegó a un máximo de 201% después de la dosis de 100 U/kg. A esta dosis, el aclaramiento de rhC1INH era de aproximadamente 13 mL/min, con una vida media de 3 horas y un volumen de distribución de 3 L. La actividad biológica del fármaco tuvo lugar a través de un aumento del antígeno C4, dependiente de la dosis, con la correspondiente disminución en los niveles del C4 separado.

La experiencia inicial sugiere que rhC1INH es un fármaco seguro con una actividad biológica pertinente en pacientes asintomáticos con AEH. El aclaramiento sigue un patrón dependiente de la dosis, con una vida media de aproximadamente 3 horas. En dosis adecuadas, rhC1INH debería proporcionar niveles funcionales de C1INH por tiempo suficiente para detener el progreso del edema. Es necesario efectuar ensayos clínicos con pacientes sintomáticos.

**COMENTARIO:** Si bien la AEH es poco común, es un trastorno debilitante y que amenaza la vida con consecuencias devastadoras para las familias afectadas. Estos investigadores de los Países Bajos reportan datos de la farmacocinética y farmacodinámica de un nuevo inhibidor de la esterasa C1 humana, obtenido por recombinación. Si bien la vida media de este producto es de solamente 3 horas, los impactantes resultados proporcionan esperanza a nuestros pacientes con AEH.

S. M. F.

van Doorn MBA, Burgraaf J, van Dam T, et al: A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema.

**J Allergy Clin Immunol.** 2005;116:876-883. ◆◆

## La alergia no es un fenómeno de todo o nada

**A**L hacerse la evaluación de la sensibilización mediada por las IgEs, es característico clasificar a los pacientes como sensibilizados o no sensibilizados. Sin embargo, esta dicotomía no predice bien el riesgo de reacciones clínicas. Se analizaron datos cuantitativos del anticuerpo IgE para determinar su capacidad de predecir la respiración sibilante en niños preescolares.

El estudio incluyó 512 niños provenientes de una cohorte de nacimiento de una población del Reino Unido. Los niños fueron objeto de seguimiento hasta la edad de 5 años. Este seguimiento incluyó informes de respiración sibilante

proporcionados por los padres, pruebas cutáneas, estudios de la función pulmonar, y determinaciones de los niveles séricos de IgE específica. Se analizaron los niveles de anticuerpos IgE a alérgenos comunes considerando su valor para predecir la aparición y persistencia de respiración sibilante y de los parámetros de la función pulmonar.

A medida que aumentaban los niveles de anticuerpos IgE específicos a ácaros, gatos y perros, aumentaba el riesgo de desarrollo de respiración sibilante. En el análisis de la suma de los tres anticuerpos, la probabilidad de desarrollo de respiración sibilante aumentó en un factor de 1,33 por unidad logarítmica de aumento. Se observó una asociación similar respecto a la probabilidad de una disminución de la función pulmonar. En los niños sensibilizados, la suma de los anticuerpos IgE específicos para los ácaros, perros y gatos fue el mejor pronosticador de respiración sibilante presente, siendo el cociente de probabilidad de 1,28. La respiración sibilante presente no guarda relación con el tamaño de la roncha en la prueba cutánea. La suma de los niveles de IgE a los 3 años de edad también estaba asociada con el riesgo de respiración sibilante persistente a la edad de 5 años, con un factor de 2,15 por unidad logarítmica de aumento.

El análisis cuantitativo de los niveles de IgE específica para alérgenos comunes es un pronosticador significativo de respiración sibilante y de función pulmonar disminuida en preescolares. En los niños que desarrollan respiración sibilante durante los 3 primeros años de edad, la suma de los anticuerpos IgE específicos para los ácaros, gatos y perros podría ser un pronosticador útil en la clínica de la persistencia de la respiración sibilante.

**COMENTARIO:** ¿Es posible predecir la probabilidad de desarrollar respiración sibilante en los niños? Para contestar esta pregunta, estos investigadores europeos emplearon datos recogidos de una numerosa cohorte de nacimiento. Los niveles de IgE específica a alérgenos ambientales resultaron útiles para predecir un aumento del riesgo de respiración sibilante, si bien la IgE total o aun las pruebas cutáneas de alergia no lo fueron. Es interesante notar que los cocientes de probabilidad tenían mayor valor de predicción si se sumaban las cifras de los tres alérgenos ambientales. No solamente hay una asociación entre la probabilidad de desarrollar respiración sibilante y la sensibilización a alérgenos ambientales, sino que el riesgo de una función pulmonar disminuida aumenta con el aumento de los niveles de estas IgEs alérgeno-específicas.

S. M. F.

Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al: IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children.

**J Allergy Clin Immunol.** 2005;116:744-749. ◆◆

## Terapia de mantenimiento y de alivio ¡unificada!

**E**L tratamiento combinado con un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada ha sido un adelanto clave en la terapia del asma. La combinación de budesonida y formoterol para la terapia de mantenimiento y de alivio sintomático podría ofrecer ventajas significativas, incluso la posibilidad de simplificar la terapia con el empleo de un solo inhalador. Se efectuó un ensayo aleatorizado, de 12 meses, para examinar la eficacia de una terapia combinada de budesonida/formoterol para el asma. ➤➤

El estudio de titulación de la dosis, de rótulo abierto, incluyó a 2.143 pacientes adolescentes y adultos con asma. La media de FEV<sub>1</sub> de los pacientes fue del 73% de lo pronosticado; la dosis media de corticosteroide inhalado fue de 884 mg/d. Los pacientes del grupo budesonida/formoterol recibieron dos inhalaciones de 160/4,5 mg dos veces por día, con inhalaciones adicionales según necesidad. Los controles recibieron salmeterol/fluticasona, 50/250 mg dos veces por día, más salbutamol según necesidad. Para seguir la práctica clínica, se les permitió a los médicos ajustar la dosis de mantenimiento de los pacientes después de las 4 primeras semanas. El resultado de interés principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación grave del asma.

El riesgo de exacerbación grave fue del 25% menor en el grupo budesonida/formoterol, con una reducción similar en el riesgo de exacerbación grave con exclusión de las visitas no programadas. La tasa anual de exacerbaciones graves fue de 0,24 eventos por paciente por año con budesonida/formoterol frente a 0,31 con salmeterol/fluticasona. El uso de medicación según necesidad fue un 45% menor en el grupo budesonida/formoterol; la dosis de corticosteroide inhalado fue similar en ambos grupos. Ambos tratamientos fueron seguros y produjeron mejoras similares en la calidad de vida relacionada con la salud.

Un enfoque que emplea la combinación de budesonida/formoterol para el mantenimiento y para la terapia según necesidad podría proporcionar una alternativa simplificada del tratamiento del asma. La combinación budesonida/formoterol puede reducir la tasa de exacerbaciones graves; la mayoría de los demás resultados son similares a los de la combinación salmeterol/fluticasona más salbutamol según necesidad. La combinación budesonida/formoterol podría permitir la terapia del asma con un solo inhalador.

**COMENTARIO:** Este estudio no era ciego, pero incluyó a 2.143 adolescentes y adultos y reveló una disminución significativa en el número de exacerbaciones graves y una mejora en la calidad de vida y en el FEV<sub>1</sub> cuando se empleó la combinación budesonida/formoterol como terapia de rutina y según necesidad. La dosis media de corticosteroide inhalado, expresada como equivalente del dipropionato de beclometasona, fue menor en el grupo budesonida. Este estudio corrobora tres estudios ciegos publicados anteriormente en los que participaron más de 5.000 pacientes. Cuando la combinación budesonida/formoterol esté disponible en los Estados Unidos, podría posiblemente permitir un control más efectivo del asma persistente de moderado a grave, debido a que los pacientes necesitarían solamente un solo inhalador.

B. E. C.

Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al: Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option?

Eur Respir J. 2005;26:819-828. ♦♦

## La limpieza se aproxima a la santidad - ¿o quizás no!

**SERÍA** de esperar que una buena sanidad en el hogar - incluyendo las medidas para mejorar la ventilación y la calidad del aire y simultáneamente evitar la humedad y la exposición a alérgenos - disminuiría los síntomas en niños

asmáticos. Sin embargo, este supuesto podría ponerse en tela de juicio en esta era de la "hipótesis de la higiene". Se investigaron los efectos de la higiene doméstica y de la humedad en los síntomas alérgicos de los niños.

El estudio incluyó 996 niños de edad escolar en Australia. Basándose en un cuestionario dirigido a los padres relativo a las prácticas de higiene en el hogar, se formuló una puntuación para la vivienda de cada niño en cuanto a la limpieza y la ventilación. Se evaluaron la respiración sibilante, el asma y otros síntomas de alergia.

Las viviendas con un índice de limpieza más alto tenían un nivel más bajo de moho, tanto antes como después de realizar los ajustes por la antigüedad de la vivienda. Las viviendas con índices de ventilación más elevados también tenían menos moho, menos manchas de humedad, y menos condensación. Por contraste, los niños cuyas viviendas tenían índices altos de limpieza tenían índices aumentados de respiración sibilante y de rinoconjuntivitis presentes. Estas asociaciones permanecieron significativas aun después de realizar los ajustes por antecedentes familiares de asma, exposición pasiva al humo, y humedad en la vivienda.

Es posible que los niños que viven en viviendas más limpias tengan índices más elevados de respiración sibilante y rinoconjuntivitis. Esto se observa a pesar del hallazgo de que las viviendas con índices de limpieza más elevados tienen índices de moho y de humedad más bajos. Para demostrar una relación causal se necesitaría investigar más.

**COMENTARIO:** Durante décadas la sabiduría convencional ha sugerido que "la limpieza se aproxima a la santidad". Si bien esto podría ser una exageración, esta comunicación sugiere que las prácticas de higiene deficientes van asociadas a menos enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. Estas observaciones podrían ser provocativas, pero no deberían menoscabar las medidas bien fundamentadas de control ambiental para los niños afectados, tales como evitar el tabaco y los alérgenos.

A. M.

Zhang G, Spickett J, Lee A-H, et al: Household hygiene practices in relation to dampness at home and current wheezing and rhino-conjunctivitis among school age children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:587-592. ♦♦

## BREVES CLÍNICOS

### Rinitis alérgica y dolor de oído durante el vuelo

**L**OS autores han notado un aumento del dolor de oído en los miembros de las fuerzas aéreas de Japón sometidos a entrenamiento en cámara hipobárica. Se pasó revista a 9 años de experiencia en entrenamiento en cámara hipobárica para evaluar la posible asociación entre el dolor de oído y la rinitis alérgica. En una serie de más de 7.000 reclutas, la tasa de dolor de oído durante el entrenamiento en cámara hipobárica fue del 6,1%. El dolor de oído fue más frecuente en la primavera. Una encuesta posterior sugirió que los reclutas con rinitis alérgica tenían más probabilidad de experimentar dolor de oído en la primavera. Es probable que los pacientes con rinitis alérgica corran un mayor riesgo sufrir dolor de oído en respuesta a los cambios de presión durante los viajes aéreos.

**COMENTARIO:** Estos datos confirman las observaciones clínicas de que las personas con rinitis alérgica corren un mayor riesgo de tener dolor de oído -y agregaría yo ►►

dolor sinusal- como consecuencia de los cambios de la presión barométrica asociados con el vuelo, y probablemente también con el buceo. Esta observación podría no ser novedosa, pero la confirmación estadística de la asociación es digna de notar. El verdadero interrogante que enfrentamos es cuál es la terapia que es sistemáticamente eficaz para reducir al mínimo el problema.

D. K. L.

Ohrui N, Takeuchi A, Tong A, et al: Allergic rhinitis and ear pain in flight.

**Ann Allergy Asthma Immunol.** 2005;95:350-353. ♦♦

## Alergia alimentaria y esofagitis eosinofílica

**L**OS pacientes con esofagitis eosinofílica (EE) experimentan síntomas similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero no responden a los medicamentos reductores de ácido. Se llevaron a cabo pruebas de punción cutánea y con parche para examinar el papel de la alergia alimentaria en una serie de 146 niños con EE. En 39 casos, la EE estaba claramente relacionada con alergia alimentaria: las biopsias efectuadas durante el seguimiento eran normales después de eliminar el alimento responsable y se volvieron anormales nuevamente después de que volvió a introducir el alimento. En general, en 77% de los pacientes la EE se resolvió después de al menos 6 semanas de restricción dietética basada en los resultados de las pruebas de alergia. Los autores presentan un algoritmo de su enfoque para las pruebas de alergia y para la eliminación de alimentos en pacientes con EE.

**COMENTARIO:** La creciente prevalencia y reconocimiento de la esofagitis eosinofílica producirá una mayor derivación de pacientes a los alergólogos e inmunólogos para su evaluación. Los resultados publicados de las pruebas de punción cutánea y pruebas percutáneas o pruebas in vitro de IgEs específicas sugieren que la sensibilidad a los alimentos desempeña un papel en una minoría de los pacientes. Estos investigadores sugieren que podría ser necesario agregar a la evaluación la prueba del parche para detectar mejor los alimentos responsables. Considérese un enfoque más enérgico en la dieta de estos difíciles pacientes.

D. K. L.

Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al: Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests.

**Ann Allergy Asthma Immunol.** 2005;95:336-343. ♦♦

## Nebulizadores contaminados con alergen

**U**N informe anterior describe a dos pacientes con exacerbaciones del asma que amenazaban su vida relacionadas aparentemente con la contaminación de sus nebulizadores con alergen de cucaracha. Se evaluó la prevalencia de la contaminación con alergen como parte de un estudio del uso del nebulizador por parte de niños de centros urbanos con asma. De 17 depósitos de nebulizadores examinados, 5 tenían niveles mensurables de alergen de gato, perro, cucaracha y/o ratón. Los aparatos de nebulización colocados como controles positivos en hogares con mascotas se contaminaron con alergen de perro o gato. Mantener los aparatos de nebulización en bolsas de plástico podría reducir la posibilidad de contaminación con alergen.

**COMENTARIO:** Este informe proporciona otra posible explicación de por qué un paciente podría no responder a

un tratamiento adecuado. La importancia clínica del nivel de alergen detectado no se conoce en su mayor parte, pero la posibilidad de inhalar alergen durante el tratamiento del asma debe tenerse presente. Este es un caso de ataque sigiloso por parte del alergen.

D. K. L.

Bollinger ME, Butz A, Mudd K, Hamilton RG: Contamination of nebulizers with environmental allergens.

**Ann Allergy Asthma Immunol.** 2005;95:429-432. ♦♦

## Juegos de computadora y espirometría

**S**E desarrolló un juego de computadora interactivo para facilitar la enseñanza de la espirometría a niños en edad preescolar. El juego, de "blancos múltiples", estaba diseñado a enseñar paso a paso una maniobra plena de capacidad vital forzada. Con el empleo del juego, niños sanos y asmáticos de 2,5 a 6,5 años de edad pudieron ejecutar en forma adecuada pruebas de espirometría compatibles con las recomendaciones de la American Thoracic Society/European Respiratory Society. En los niños asmáticos, las puntuaciones de gravedad estaban correlacionadas con tiempos de espiración más prolongados y cifras más bajas de flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital. Los juegos de computadora pueden ser un instrumento valioso para entrenar a los niños de corta edad a ejecutar la espirometría.

**COMENTARIO:** Con el empleo de un juego animado de computadora, estos autores pudieron obtener medidas espirométricas de una notable precisión en niños asmáticos y no asmáticos a partir de los 2,5 años. Si bien es necesario volver a validar este método de entrenamiento, la disponibilidad de un método de evaluación objetivo y de rutina de la función pulmonar en niños de 2,5 a 5 años de edad sería de gran valor en la práctica de los alergólogos.

S. A. T.

Vilozni D, Barak A, Efrati O, et al: The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children.

**Chest.** 2005;128:1146-1155. ♦♦

## Cómo protegerse de las hormigas bravas

**A** pesar del creciente problema representado por las reacciones sistémicas a las picaduras de la hormiga brava (fire ant), hay pocos estudios que hayan evaluado las estrategias de protección personal. En experimentos en que se emplearon muñecas, cualquier tipo de media redujo el número de hormigas que llegaron a la altura de la piel y aumentó el tiempo necesario para que las hormigas llegasen a la piel. Por contraste, los repelentes contra insectos y otras sustancias químicas tuvieron poco efecto en disuadir las hormigas. Vestir calcetines o calzas parece proporcionar un método simple de protección contra las picaduras de la hormiga brava.

**COMENTARIO:** ¡La elegancia de la simplicidad! Esta comunicación nos proporciona una solución práctica y económica a un problema importante. Como la población bajo riesgo parece estar aumentando, se volverá más importante que los médicos estén enterados de las medidas de protección personal.

A. M.

Goddard J: Personal protection measures against fire ant attacks.

**Ann Allergy Asthma Immunol.** 2005;95:344-349. ♦♦



## El montelukast en la fibrosis quística

**M**UCHOS son los mediadores de la inflamación que contribuyen a dañar los pulmones en la fibrosis quística (FQ), incluso los cisteinil leucotrienos. Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado cruzado para evaluar los beneficios de la terapia con montelukast en los pacientes con FQ. En comparación con placebo, la terapia con montelukast estuvo asociada con una mejora significativa de las puntuaciones correspondientes a la tos y a la respiración sibilante, así como del FEV<sub>1</sub>, el flujo espiratorio máximo y el flujo espiratorio forzado entre 25% y 75%. También disminuyeron los marcadores de la inflamación presentes en el suero y el esputo, incluso la proteína catiónica eosinofílica y la interleucina 8. El montelukast parece reducir los síntomas y mejorar la función pulmonar en pacientes con FQ.

**COMENTARIO:** Como nuestros pacientes con FQ viven más tiempo, todo método que pueda mejorar la calidad de vida es importante. Este pequeño pero provocativo estudio sugiere que podríamos haber pasado por alto un método simple y seguro de mejorar la función pulmonar en pacientes con FQ. ¿Por qué no se me ocurrió esto a mí?

A. M.

Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W, et al: Effects of montelukast treatment on clinical and inflammatory variables in patients with cystic fibrosis.

*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:372-380. ♦♦

## ¡La resistencia a la amantadina es una realidad que asusta!

**L**A amantadina y la rimantadina son fármacos importantes para la prevención y tratamiento de la influenza A. Se analizaron aislados de virus de influenza A sometidos a la red de vigilancia de la Organización Mundial de la Salud para evaluar la tendencia en la resistencia a los fármacos de este tipo. Desde mediados de la década de 1990 hasta mediados de la década de 2000, la frecuencia de los virus resistentes a los adamantanes aumentó en más de 30 veces. Más del 60% de los virus resistentes aislados desde 2003 provinieron de Asia. La creciente incidencia de virus de la influenza A resistentes a los adamantanes pone en relieve la necesidad de proceder con cautela al prescribir amantadina y rimantadina.

**COMENTARIO:** Estos autores investigaron la resistencia a los fármacos en más de 7.000 aislados de campo de influenza A. Se notó un aumento significativo en la proporción de virus resistentes: de 0,4% en 1994-95 a 12,3% en 2003-04. Como clínicos interesados en la inmunidad, debemos ser conscientes de la importancia de reconocer la aparición y difusión mundial de virus resistentes a los fármacos.

E. J. B.

Bright RA, Medina M-j, Perez-Oronoz G, et al: Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994-2005: a cause for concern.

*Lancet.* 2005;366:1175-1181. ♦♦

## RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

**COMENTARIO:** El objeto de esta excelente reseña fue identificar y evaluar estudios comparativos sobre la eficacia y efectividad de las vacunas contra la influenza en personas de 65 años de edad o más. Los hallazgos indican que la efectividad de las vacunas inactivadas trivalentes contra la influenza en las personas de edad es modesta, cualesquiera sean las circunstancias, resultados, población y diseño del estudio. Se necesita más investigación para determinar el efecto de la vacunación en los grupos de alto riesgo.

E. J. B.

Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, et al: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review.

*Lancet.* 2005;366:1165-1174. ♦♦

**COMENTARIO:** Esta comunicación pasa revista a la biología natural de la célula T reguladora y presenta conceptos actuales acerca de las células T reguladoras en el asma, la respuesta a la inmunoterapia, y la hipótesis de la higiene.

B. E. C.

van Oosterhout AJM, Bloksma N: Regulatory T-lymphocytes in asthma.

R. J. M.

*Eur Respir J.* 2005.;26:918-932. ♦♦

**COMENTARIO:** Reseña de un tópico de actualidad que afecta a muchos pacientes que vemos en nuestros consultorios todos los días. Esta comunicación, basada en evidencia, viene acompañada de útiles algoritmos y, en mi opinión, es una comunicación de lectura obligatoria.

Ford CN: Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux.

*JAMA.* 2005;1534-1540. ♦♦

**COMENTARIO:** Los glucocorticoides se han usado como potentes agentes terapéuticos antiinflamatorios por más de 50 años, pero no sin las desventajas de esta arma de doble filo. Este artículo explica cómo la investigación reciente ha identificado tres mecanismos de señalización intracelular diferentes de las acciones antiinflamatorias e inmunosupresivas. Todavía no está claro si los efectos deseados y los efectos colaterales indeseables se deben a mecanismos distintos. No obstante, si así fuere, es posible imaginar esteroides de diseño que se concentrarían en uno de estos mecanismos y tendrían un índice terapéutico más favorable.

R. J. M.

Rhen T, Cidlowski JA: Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs.

*N Engl J Med.* 2005;353:1711-1723. ♦♦

**COMENTARIO:** El concepto de vacunas ADN-alergeno está apoyado por un extenso cuerpo de datos científicos, teóricos y provenientes de animales. Es posible que los alergólogos e inmunólogos actualmente en ejercicio no tengan oportunidad de usar inmunoterapia basada en el ADN, pero tener conocimiento de este enfoque de la modulación inmunitaria constituye una parte importante de nuestro papel como inmunólogos del siglo 21. Esta reseña está bien escrita y es de fácil lectura.

D. K. L.

Tsalik EL: DNA-based immunotherapy to treat atopic disease. **Ann Asthma Allergy Immunol.** 2005;95:403-410. ♦♦

**COMENTARIO:** Esta reseña, breve, concisa y con abundantes referencias, del manejo del asma aguda en los niños en el departamento de emergencias merece ser leída. Probablemente sean pocos los alergólogos comunitarios que atiendan hoy a niños con asma aguda en el departamento de emergencias. Sin embargo, todos nosotros debemos tener conocimiento de las tendencias actuales en el manejo de esta situación.

J. A. A.

Chippis BE, Murphy KR: Assessment and treatment of acute asthma in children.

**J Pediatr.** 2005;147:288-294. ♦♦

**COMENTARIO:** Este importante estudio prospectivo proveniente de los Países Bajos define mejor la naturaleza de la enfermedad celíaca en la actualidad. Es importante reconocer las cambiantes características de la enfermedad celíaca recientemente diagnosticada. Ya no es más probable que la enfermedad se diagnostique en niños de menos de 2 años de edad con diarrea crónica, distensión abdominal, y fallo total del crecimiento. Más frecuentemente, el diagnóstico se hace en niños de más de 2 años de edad con peso subnormal para su talla, dolor abdominal y posiblemente lasitud, con o sin diarrea.

J. A. A.

Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, et al: A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture.

**J Pediatr.** 2005;147:233-238. ♦♦

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