

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 2

Marzo y Abril de 2006

Salmeterol: ¡Más beneficio que perjuicio!

LA controversia continúa con respecto a si el uso excesivo de los agonistas b_2 podría contribuir a la creciente incidencia de la mortalidad asociada con asma. Los agonistas b_2 de tercera generación, de gran selectividad, tales como el salmeterol y el formoterol, se desarrollaron para lograr efectos broncodilatadores de larga duración acompañados de menos efectos colaterales. Este estudio aleatorizado evaluó los efectos de agregar salmeterol a la atención habitual del asma sobre la mortalidad relacionada con asma y otros resultados relativos a la seguridad.

El Ensayo Multicéntrico de Investigación del Salmeterol en el Asma (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART por sus siglas en inglés) incluyó 26.355 pacientes de 12 años de edad o más con asma diagnosticada por médico. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento para el asma, pero se excluyeron aquellos que anteriormente habían recibido agonistas b_2 de acción prolongada. Se asignaron los pacientes a recibir innafoato de salmeterol (42 μ g dos veces al día por medio

de un inhalador de dosis medida) o placebo, además del tratamiento medicamentoso habitual. El resultado principal del estudio fue la combinación de muertes de naturaleza respiratoria o de experiencias que amenazan la vida, p.ej.: intubación o ventilación mecánica.

Debido a preocupaciones relativas a la seguridad en los pacientes afroamericanos y problemas con la matriculación de pacientes, el estudio se suspendió después de un análisis provisional de 26.355 pacientes. El riesgo global correspondiente al resultado principal fue bajo y no hubo diferencia significativa entre los grupos. Sin embargo, los pacientes asignados al salmeterol presentaron un aumento pequeño pero significativo en algunos resultados, incluso muerte relacionada con asma (riesgo relativo [RR] de 4,37), y la combinación de muerte relacionada con asma o experiencia que amenaza la vida (RR de 1,71). La mayoría de estos aumentos se vieron en pacientes afroamericanos que recibían salmeterol, con un RR de 4,10 para la muerte de naturaleza respiratoria o experiencias que amenazan la vida y 4,92 para la muerte relacionada con el asma o experiencias que amenazan la vida.



TABLA DE MATERIAS

- | | |
|--|--|
| 1 Salmeterol: ¡Más beneficio que perjuicio! | 10 ¡Escuchen a los niños! ¡Son mejores historiadores! |
| 3 En el asma, la suerte está echada desde temprano | 10 Impacto de las pruebas cutáneas con penicilina |
| 4 ¿Podemos permitirnos no costear esta terapia? | 10 BREVES CLÍNICOS |
| 4 Riesgo de reacciones casi fatales a la inmunoterapia | 10 Alveolitis alérgica y edredones (cubrecamas) de plumas |
| 5 ¡La unidad hace la fuerza! | 11 Polisorbato 80: Quizás no tan benigno |
| 5 ¿Es la endotoxina un factor de protección o de riesgo en el asma? | 11 Prueba eficaz y simple para detectar la embolia pulmonar |
| 6 Importancia de la historia clínica en la alergia a los venenos de animales | 11 Autismo e inmunidad |
| 6 Sicopatología y episodios de exacerbación del asma | 12 La capota es tan buena como la máscara, ¡y menos traumática! |
| 7 ¿Es la urticaria crónica idiopática realmente de naturaleza autoinmune? | 12 El heliox en la sala de emergencias |
| 7 El factor necrótico tumoral en el asma grave | 12 ¿Deberían ser vacunados contra la influenza los niños con asma? |
| 8 La fluticasona frente al montelukast en el asma infantil | 13 Disfunción sexual y rinitis |
| 9 Atopía, eNO y broncoconstricción inducida por el ejercicio | 13 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR |
| 9 ¡Los alergólogos lo hacen mejor! | |

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

En cuanto a seguridad, los resultados globales son similares en los pacientes con asma que recibían salmeterol frente a los que recibían placebo además del tratamiento habitual. Sin embargo, los pacientes asignados al salmeterol presentaron aumentos pequeños pero significativos en algunos resultados, incluso en la muerte de naturaleza respiratoria y en la muerte relacionada con el asma. El riesgo de tales eventos parece mayor en los pacientes afroamericanos. No se conoce la razón de esta diferencia racial en los resultados.

COMENTARIO: Si bien es tentador justificar estos datos, el estudio SMART era de naturaleza prospectiva y destinado a examinar la mortalidad. La asociación entre el salmeterol y la mortalidad en afroamericanos se observó después de inscribir solamente la mitad del número proyectado de sujetos de estudio. Esto nos obliga a tomar los datos seriamente. Con todo, el efecto del fármaco sobre la mortalidad en los pacientes asmáticos parece ser muy pequeño, y no invalida el hecho de que, cuando se combinan con los corticoesteroides por inhalación, se puede argüir que los beta agonistas inhalados de acción prolongada han revolucionado el manejo del asma moderada o grave en la década pasada. ¿Cómo podemos entender estos resultados? Pensemos en las decisiones que tomamos al comprar un automóvil. Algunos preferimos un automóvil deportivo a un sedán, aun sabiendo que el riesgo de morir en un accidente automovilístico es ligeramente mayor en el automóvil deportivo, más pequeño y liviano. Otros optan por el sedán, y sacrifican los placeres que podría ofrecer el automóvil deportivo. No está claro cuál será el impacto de los hallazgos del estudio SMART sobre nuestra práctica cotidiana. Bien podría reducirse a lo que el paciente quiere (o puede costearse): un automóvil deportivo o un sedán.

S. A. T.

Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol.

Chest. 2006;129:15-26. ◆◆

Si bien los agonistas adrenérgicos b_2 inhalados de acción rápida pueden ofrecer alivio inmediato y prevención a corto plazo de los síntomas de asma, su empleo habitual no es eficaz para mejorar el control de la enfermedad. Los agonistas b_2 de acción prolongada (ABAP) más recientes pueden emplearse en forma habitual sin muchos de los problemas relacionados con los fármacos de acción rápida, pero estudios recientes han planteado la posibilidad de un aumento del riesgo de muerte en pacientes tratados con los ABAP. El autor hace una reseña de la literatura y llega a ciertas conclusiones respecto a los beneficios y los posibles problemas de los agonistas b_2 de acción prolongada en el tratamiento del asma.

Se han identificado varios problemas asociados con el empleo de los agonistas b_2 de acción rápida, incluso la estimulación no deseada de los receptores, el desarrollo de tolerancia, la disminución de la función pulmonar, y un aumento de la tasa de eventos cardíacos. Los agonistas b_2 de acción prolongada, por contraste, evitan estos problemas al mismo tiempo que proporcionan un efecto broncodilatador de larga duración y un mejor control de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios prospectivos recientes –particularmente el estudio "SMART"– sugieren que hay un aumento de la mortalidad en los pacientes asmáticos que los reciben, especialmente entre los afroamericanos. Estos datos han llevado a la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE.UU. (U.S. Food and Drug Administration) a agregar al rotulado de los productos que contienen salmeterol una advertencia de recuadro negro ("black box") relativa al aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma.

Al analizar los datos del estudio SMART, el autor nota un desequilibrio en la gravedad del asma entre los pacientes afroamericanos y los de origen caucásico inscriptos. La mayoría de los resultados adversos del estudio se observaron en los pacientes inscriptos en la primera fase, un hallazgo que no se explica por las diferencias raciales en los patrones de enrolamiento. Si bien hubo más muertes relacionadas con asma y otros eventos en el grupo salmeterol, estos aumentos no se observaron en los pacientes que recibían corticoesteroides por inhalación (CSI). En grandes estudios de casos y controles, no se ha encontrado ningún vínculo entre el empleo de los agonistas b_2 de acción prolongada y el riesgo de hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, o muerte.



El autor pone en duda la relación entre el empleo de los agonistas b_2 de acción prolongada y un aumento del riesgo de muerte relacionada con asma y otros resultados adversos. En vez de ser resultado de un efecto tóxico directo de los agonistas b_2 , estas muertes podrían reflejar un acceso limitado a la atención médica si los pacientes que obtienen alivio sintomático de estos agonistas se demoran en obtener atención médica. El autor sugiere que los agonistas b_2 de acción prolongada deben usarse solamente en aquellos pacientes asmáticos que ya están tomando corticoesteroides por inhalación.

COMENTARIO: *El estudio del asma conocido como SMART ha documentado una asociación entre eventos fatales y casi fatales y el uso de salmeterol en comparación con placebo. Esto ha resultado en una advertencia de recuadro negro en las fichas técnicas de los productos Severent y Advair. En este análisis de los datos, el Dr. Harold Nelson, con su habitual claridad y precisión analítica, documenta las conclusiones que pueden derivarse de los datos. Al igual que la mayoría de los tratamientos, los corticoesteroides por inhalación pueden resultar un arma de doble filo. Agregados a los CSI, proporcionan un mejor control que los CSI solos. Pero empleados sin los CSI podrían tener una desventaja, especialmente, quizás, en los afroamericanos. La lección aprendida: los pacientes deben usar CSI con los agonistas b_2 de acción prolongada.*

R. J. M.

Nelson HS: *Is there a problem with inhaled long-acting beta-adrenergic agonists?*

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:3-16. ◆◆

En el asma, la suerte está echada desde temprano

HAY estudios que sugieren que la mayoría de los pacientes con asma persistente desarrolla síntomas en la niñez temprana y que estos síntomas guardan correlación con la edad. Informes anteriores provenientes de un estudio respiratorio infantil de Tucson (Tucson Children's Respiratory Study) identificaron cuatro fenotipos, basándose en el desarrollo de sibilancia a la edad de 3 años y de sibilancia activa a la edad de 6 años. Se presentan los datos de seguimiento a los 16 años en estos cuatro grupos.

De los 1.246 niños inscritos en el estudio de cohorte de nacimiento basada en población, se contaba con datos de seguimiento completo hasta los 16 años de edad de 826 de ellos. En base a los hallazgos a la edad de 3 y 6 años, 425 niños fueron clasificados como no sibilantes, 164 como sibilantes transitorios precoces, 113 como sibilantes persistentes, y 124 como sibilantes de comienzo tardío. Las evaluaciones incluyeron un cuestionario de síntomas, la espirometría convencional, y la prueba epicutánea.

Más de las tres cuartas partes de los nunca sibilantes y de los sibilantes transitorios precoces no presentaron síntomas de sibilancia de los 8 a los 16 años de edad. Por contraste, alrededor de la mitad de los sibilantes persistentes y los de comienzo tardío reportaron sibilancia a los 16 años de edad. Las tasas de atopía presentaron un patrón similar. En comparación con los nunca sibilantes, el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada a

la edad de 16 años estaba disminuida en un promedio de alrededor de 260 ml/s tanto para los sibilantes transitorios precoces como para los sibilantes persistentes. Estos grupos también presentaban reducciones significativas del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC. En los sibilantes de comienzo tardío la función pulmonar a la edad de 16 años fue similar a la de los nunca sibilantes.

Para los niños que desarrollan síntomas similares a los del asma en los años preescolares, la prevalencia de sibilancia y los valores de la función pulmonar de los 6 años continúan siendo casi los mismos hasta la edad de 16 años. Los niños que presentan sibilancia a los 3 años pero no a los 6 tienen pocas probabilidades de tener sibilancia más tarde en su niñez y en su adolescencia, pero continúan teniendo una función pulmonar reducida. Los mecanismos que determinan la función pulmonar en la niñez temprana en los sibilantes precoces transitorios podrían ser distintos que en los sibilantes persistentes.

COMENTARIO: *Este estudio vuelve a corroborar el significativo valor que el Tucson Children's Respiratory Study nos ha proporcionado lo largo de los últimos 16 años. Corroborando los estudios de Dunedin y Melbourne, los niveles anormales de función pulmonar ya estaban presentes a la edad de 6 años y no habían cambiado a la edad de 16 años, en pacientes que tenían la expresión fenotípica de asma a la edad de 6 años. Esto refuerza la necesidad de la identificación temprana con la esperanza de que la intervención y el tratamiento precoces modifiquen estas tendencias.*

B. E. C.

Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al: *Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence.*

Am J Respir Crit Care Med. 2005;125:3-1258. ◆◆

LA opinión reciente sugiere que el asma, considerada tradicionalmente un trastorno reversible de obstrucción de las vías respiratorias, estaría en realidad asociada con un remodelamiento y daño permanente de las vías aéreas. Se realizó el seguimiento de un grupo de niños con asma alérgica de moderada a grave hasta la vida adulta temprana.

Los sujetos provinieron de un grupo de 121 niños, de 5 a 12 años de edad al inscribirse en un estudio aleatorizado de la inmunoterapia como tratamiento auxiliar del asma alérgica. Fue posible volver a examinar a 84 sujetos entre los 17 y 30 años de edad. A los sujetos cuyos valores de FEV₁, FVC, o FEV₁ posteriores a la administración de un broncodilatador estaban en el quinto percentil o menos, o los sujetos que tenían dos parámetros en el décimo percentil o menos, se les ofreció una semana de prednisona oral en altas dosis seguida de una evaluación completa.

Al seguimiento, el 48% de los sujetos presentaba al menos un resultado de espirometría en el quinto o décimo percentil o menos. De los 28 sujetos tratados con prednisona y reevaluados, el 75% no presentó mejoría. Los valores de la función pulmonar en la niñez tenían una correlación significativa con los de la edad adulta. Los adultos con valores espirométricos anormales tenían asma de duración más prolongada y un aumento de la reactividad a la metacolina al inscribirse en el estudio. Tenían también más probabilidad de haber nacido prematuramente: cociente de probabilidad ajustado de 10,7. La función pulmonar en ►►

la edad adulta no fue diferente en los sujetos que recibieron inmunoterapia en comparación con placebo en la niñez.

El seguimiento a largo plazo demuestra un déficit irreversible de la función respiratoria en los adultos que tenían asma alérgica de moderada a grave en la niñez. Los hallazgos de espirometría en la niñez están correlacionados significativamente con los resultados de la edad adulta. Los parámetros de la función pulmonar, junto con otros factores de riesgo tales como la condición de prematuro, la mayor duración de la enfermedad, y la alta sensibilidad a la metacolina, podrían ser útiles al momento de identificar aquellos niños asmáticos cuya obstrucción de las vías respiratorias no es fácilmente reversible.

COMENTARIO: *Estos investigadores informan sobre un estudio de seguimiento longitudinal de niños diagnosticados con asma 20 años antes. Se recogieron datos de 84 de los 121 pacientes originales. El hallazgo más importante fue que las variables de la función pulmonar en la edad adulta estaban directamente correlacionadas con las obtenidas en la niñez, lo que indica que el daño pulmonar crónico puede comenzar temprano. Otros factores de riesgo incluyeron la hiperreactividad bronquial anormal en la niñez y la condición de prematuro. Este estudio proporciona apoyo adicional a las directrices que sugieren que en el asma infantil la terapia antiinflamatoria energética debe comenzar temprano.*

S. M. F.

Limb S, Brown K, Wood R, et al: Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1213-1219. ♦♦

¿Podemos permitirnos no costear esta terapia?

LOS regímenes de inmunoterapia acelerada (RIA) ofrecen importantes ventajas con respecto a la inmunoterapia alergenoespecífica estándar, pero al precio de un aumento substancial del riesgo de reacciones sistémicas. Se evaluó el anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab como auxiliar para aumentar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia acelerada.

El estudio, aleatorizado y doble ciego, incluyó 159 pacientes sometidos a RIA con motivo de rinitis alérgica a la ambrosía. Los pacientes se asignaron a recibir 9 semanas de pretratamiento con omalizumab, 0,016 mg/kg/IgE por mes, o a pretratamiento con placebo. A continuación, fueron sometidos a un régimen de inmunoterapia acelerada activa de 1 día, dosis máxima de 1,2 a 4,0 µg de Amb a 1, o inmunoterapia con placebo. El tratamiento terminó con 12 semanas de omalizumab o placebo más inmunoterapia de mantenimiento. Se compararon las puntuaciones diarias de la gravedad de la alergia y los eventos adversos entre los grupos.

Ciento veintitrés pacientes recibieron todos los tratamientos estudiados, incluso el 77% de los del grupo omalizumab más inmunoterapia y el 65% del grupo placebo más inmunoterapia. La inmunoterapia estuvo asociada con un aumento de los niveles de IgE específica de la ambrosía de más de 11 veces, mientras que el omalizumab logró una reducción de más de 10 veces de los niveles de IgE libre. Los eventos adversos fueron menos frecuentes y menos intensos en los pacientes que recibieron omalizumab más inmunoterapia, en comparación con la inmunoterapia sola.

En un análisis post hoc, el agregado de omalizumab a la inmunoterapia activa se asoció con una reducción de 5 veces del riesgo de anafilaxis. Durante la estación de ambrosía subsiguiente, el grupo omalizumab más inmunoterapia presentó puntuaciones de la gravedad de la alergia significativamente más bajas.

En los pacientes sometidos a inmunoterapia acelerada con motivo de rinitis alérgica a la ambrosía, la terapia anti-IgE con omalizumab puede reducir el riesgo de reacciones alérgicas graves. Con más investigación, el pretratamiento con omalizumab podría proporcionar un nuevo enfoque para aumentar la seguridad y efectividad de la inmunoterapia alergenoespecífica.

COMENTARIO: *La inmunoterapia alergenoespecífica constituye un tratamiento muy eficaz para muchas enfermedades mediadas por la IgE, que van desde la fiebre del heno al asma y a la alergia a los venenos de animales. Entre sus desventajas están las reacciones sistémicas a las inyecciones y la demora de la acumulación cuando se emplea la inmunoterapia convencional. La inmunoterapia acelerada reduce el tiempo de acumulación, pero al precio de una mayor frecuencia de reacciones sistémicas. Este estudio reveló que 9 semanas de pretratamiento con anti-IgE (omalizumab) redujo significativamente la tasa de reacciones sistémicas en un régimen intensivo de inmunoterapia acelerada de 1 día con alergeno de ambrosía. El pretratamiento también mejoró las puntuaciones de la gravedad clínica durante la estación de la ambrosía, en comparación con los pacientes que no recibieron omalizumab. En casos especiales, muy seleccionados, donde se justifique el costo del omalizumab, ésta podría ser una estrategia a considerar.*

R. J. M.

Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al: Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:134-140. ♦♦

Riesgo de reacciones casi fatales a la inmunoterapia

LAS reacciones fatales a la inmunoterapia con alergeno son poco comunes, pero ocurren. La información sobre la incidencia y características de las reacciones casi fatales (RCF) podría contribuir a desarrollar estrategias de prevención. Se efectuó una encuesta entre alergólogos para investigar la aparición de RCF durante la inmunoterapia con alergen.

Como parte de un estudio más amplio sobre las reacciones fatales y casi fatales, se envió por correo un breve cuestionario a 2.404 consultorios médicos afiliados a la American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAA). De los 646 que respondieron, 273 notificaron RCF después de inyecciones de inmunoterapia. La definición de RCF del estudio fue "compromiso respiratorio y/o hipotensión que requieren tratamiento de emergencia con epinefrina". Un cuestionario de seguimiento produjo información detallada con respecto a las RCF.

Un análisis de 105 respuestas al cuestionario de seguimiento sugirió 68 casos confirmados de RCF, con un promedio de 4,7 casos por año. La incidencia de RCF confirmadas se calculó en un evento por cada millón de >>>

inyecciones de inmunoterapia: 2,5 veces más frecuente que lo reportado para las reacciones fatales. La mayoría de las inyecciones se prescribieron y administraron en clínicas de alergólogos con certificación del consejo. El 46% de los pacientes con RCF tenía asma, en comparación con el 88% de los pacientes con reacciones fatales. El 80% de las RCF se asoció con hipotensión y un 10% con insuficiencia respiratoria y todos estos casos correspondieron a pacientes con asma. Un 30% de los pacientes no tenía signos cutáneos. En un 6% de las RCF la administración de epinefrina se demoró o la epinefrina no se administró, en comparación con un 30% de los casos de reacciones fatales.

Se calcula que la incidencia de RCF a la inmunoterapia con alérgenos es de 1 caso por millón de inyecciones. La rápida administración de epinefrina es un aspecto clave para lograr un manejo exitoso de las RCF. El riesgo de compromiso respiratorio grave parece ser mayor para los pacientes con asma y función pulmonar reducida.

COMENTARIO: *La inmunoterapia con alérgeno es un tratamiento eficaz para los pacientes correctamente seleccionados, pero no está exenta de riesgos. Se ha calculado que la tasa de mortalidad es de 1 caso por cada 2 ó 3 millones de inyecciones. Esta encuesta retrospectiva intenta analizar las "reacciones casi fatales" (RCF) y llega a un estimado de una RCF por millón de inyecciones. Si nosotros los alergólogos debemos obtener consentimiento informado de los pacientes sometidos a inmunoterapia, necesitamos datos fiables. Este estudio adolece de ser retrospectivo (solamente un 27% de las prácticas de miembros de la AAAAI respondió) y de una definición imprecisa de RCF ("compromiso respiratorio grave o hipotensión, o ambos, que requirieron epinefrina"). Lo que en una persona se podría considerar una mera "reacción sistémica" podría ser en otra una RCF. Es probable que solamente un estudio prospectivo pueda medir con exactitud los verdaderos riesgos de la inmunoterapia. Sin embargo, a pesar de las deficiencias de los métodos de este estudio, sería prudente tener en mente la asociación con los errores de dosificación, las estaciones de más polen, y el asma grave preexistente.*

R. J. M.

Amin HS, Liss GM, Bernstein DI: *Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections.*

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:169-175. ♦♦

¡La unidad hace la fuerza!

LAS pruebas cutáneas desempeñan un papel central en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, pero la evidencia anecdótica sugiere una amplia variación en la manera en que las pruebas se llevan a cabo. Se efectuó una encuesta entre alergólogos para investigar la diversidad de prácticas en las pruebas cutáneas.

Se invitó a 3.000 miembros estadounidenses de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology a que completaran una encuesta por Internet. La tasa de respuesta fue del 18%, con 539 respuestas. Hubo una variación significativa en las prácticas relativas a las pruebas cutáneas entre alergólogos, incluso el número de pruebas efectuadas, las concentraciones de extractos usados y los dispositivos empleados, la interpretación y el registro de los resultados, y las medidas de control de calidad.

El 85% de los que respondieron efectuaba la prueba epicutánea, pero las concentraciones del extracto de alérgeno variaron ampliamente. Mientras que alrededor del 60% de los alergólogos usaba diluciones de 1:1.000, un 20% usaba diluciones de 1:100 y un 10% usaba diluciones de 1:500. El 54% reportaba los resultados de las pruebas cutáneas en una escala de 0 a 4+, mientras que un 28% medía los diámetros ortogonales. Al comunicar los resultados de las pruebas cutáneas, solamente alrededor de la mitad de los alergólogos especificó la concentración utilizada de extracto. Menos de una tercera parte indicó el elaborador del extracto y el dispositivo de prueba.

Los alergólogos varían ampliamente en la manera en que efectúan, interpretan y comunican los resultados de las pruebas cutáneas. La encuesta identifica varios sectores que se necesita mejorar en la práctica de las pruebas cutáneas.

COMENTARIO: *Las pruebas cutáneas son los instrumentos de investigación primarios que usan los alergólogos e inmunólogos, pero hay un grado significativo de variabilidad en la metodología y la comunicación de las pruebas entre clínicos con experiencia y certificación del consejo de su especialidad. Se ha logrado un progreso significativo hacia la estandarización, pero queda mucho camino por andar. La credibilidad de nuestra especialidad mejoraría si nos pusiéramos de acuerdo con respecto a una metodología y una forma de comunicación uniformes. Hay trabajo por hacer.*

D. K. L.

Oppenheimer J, Nelson HS: *Skin testing: a survey of allergists.* **Ann Allergy Asthma Immunol.** 2006;96:19-23. ♦♦

¿Es la endotoxina un factor de protección o de riesgo en el asma?

ES posible que la exposición a la endotoxina en la niñez temprana disminuya el riesgo de alergias, pero su efecto sobre el riesgo de sibilancia y de asma no está claro. Se evaluó la relación entre la exposición a endotoxina y el riesgo de asma como parte de una encuesta nacional de la vivienda efectuada en los Estados Unidos.

El estudio usó especímenes de polvo doméstico proveniente de una muestra representativa de viviendas de los EE.UU. recogida por la Encuesta Nacional de Plomo y Alergenos en la Vivienda [National Survey of Lead and Allergens in Housing]. El análisis incluyó un total de 2.456 sujetos que vivían en 831 viviendas. Se evaluaron las relaciones entre exposición a endotoxina y asma y alergia, junto con las características de las viviendas asociadas con endotoxina.

La media geométrica de los niveles de endotoxina en las viviendas estudiadas fue de 35,3 EU/mg en las muestras de polvo del piso de los dormitorios, 18,7 EU/mg de la ropa de cama, 63,9 EU/mg del piso de la sala, 44,8 EU/mg de los sofás, y 80,5 EU/mg del piso de la cocina. Al análisis multivariable, los residentes expuestos a niveles más altos de endotoxina tenían una tasa más elevada de diagnóstico de asma, de síntomas de asma durante el año anterior, de medicación actual para el asma, y de sibilancia. No hubo diferencia en el riesgo del asma asociada con la exposición alta a endotoxina en los residentes con alergias y los que no tenían alergia.



La exposición a niveles altos de endotoxina doméstica es un factor significativo de riesgo de asma. El efecto principal de la exposición a endotoxina parece ser la inflamación de las vías respiratorias, con poco efecto aparente sobre el riesgo de alergia. El efecto de la endotoxina sobre el asma y la sibilancia parece estar concentrado en los adultos.

COMENTARIO: Este estudio de 831 viviendas nos vuelve a mostrar que la exposición temprana a endotoxina es un factor de riesgo para el desarrollo de asma persistente, cociente de probabilidades de 2,83, (intervalo de confianza del 95%: 1,01 a 7,78). Esto corrobora nuestras recomendaciones relativas al control del ambiente interior de la vivienda.

B. E. C.

Thorne PS, Kulhánková K, Yin M, et al: Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: The National Survey of Endotoxin in United States Housing.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;172:1371-1377. ♦♦

Importancia de la historia clínica en la alergia a los venenos de animales

Las pruebas cutáneas, junto con las determinaciones de las IgE específicas y los antecedentes de reacciones sistémicas a las picaduras de insectos, son la base para la toma de decisiones con respecto a la inmunoterapia de los venenos de animales. Sin embargo, informes anteriores han creado dudas respecto a la fiabilidad de las pruebas cutáneas para la detección de alergia a los venenos de animales. Este estudio evaluó la reproducibilidad de las pruebas intradérmicas y de las mediciones de IgE específicas en pacientes con alergia a estos venenos.

El análisis abarcó a 35 pacientes con antecedentes de reacción sistémica a una picadura de insecto. En dos oportunidades, separadas por un intervalo de 2 a 6 semanas, cada paciente fue sometido a una prueba intradérmica con veneno de abeja, *yellow jacket* y avispa. En 27 pacientes se midió en el suero dos veces la IgE himenópteroespecífica. La prueba inicial se llevó a cabo 23 meses (término promedio) después de la reacción sistémica.

En el 66% de los pacientes, los resultados de las pruebas cutáneas fueron reproducibles en la segunda prueba. Los resultados de la medición de la IgE específica para el veneno se reprodujeron en el 59% de los pacientes. En la evaluación de 59 muestras, los resultados de las pruebas cutáneas y de la medición de la IgE específica para el veneno concordaron en el 51% de los casos.

En los pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas a picaduras de insectos, las pruebas cutáneas con veneno de himenópteros y las determinaciones de las IgE específicas tienen una reproducibilidad relativamente baja. Como la decisión de recurrir a la inmunoterapia con veneno se basa comúnmente en el resultado de una sola prueba, la baja reproducibilidad podría llevar a un exceso o a una insuficiencia de tratamiento. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la significación clínica de estos resultados.

COMENTARIO: Estudios anteriores han documentado una variación temporal en los resultados de las pruebas de alergia al veneno de himenópteros. Además, algunas personas con historias clínicas convincentes y pruebas positivas no reaccionan a las picaduras; otras, que han tenido reacciones que amenazan la vida y pruebas negativas según uno o más

métodos han experimentado a picaduras subsiguientes reacciones que amenazan la vida. La conclusión es que las pruebas con venenos de animales no son perfectas, pero que la inmunoterapia puede salvar la vida en los sujetos muy alérgicos. Prefiero el exceso de tratamiento al tratamiento insuficiente debido a la variabilidad de las pruebas. En mi opinión, una prueba positiva –ya sea en el primer, segundo o tercer intento– justifica la inmunoterapia en pacientes con antecedentes apropiados.

D. K. L.

Graif Y, Ronit C-C, Goldberg A: Reproducibility of skin testing and serum venom specific IgE in Hymenoptera venom allergy.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:24-29. ♦♦

Sicopatología y episodios de exacerbación del asma

La prevención de las exacerbaciones recurrentes y de la morbilidad y los costos asociados con ellas es una meta importante del tratamiento del asma. Pocos son los estudios de gran amplitud que hayan evaluado los factores de riesgo de las exacerbaciones recurrentes. Se evaluaron los factores potenciales de riesgo, tanto clínicos como ambientales, de las exacerbaciones frecuentes en pacientes con asma difícil de tratar.

El estudio incluyó 136 pacientes con asma difícil de tratar, edad promedio 45 años. Todos tenían síntomas y habían sufrido por lo menos una exacerbación grave durante el año anterior o dependían de la terapia con prednisona oral. Se evaluaron 13 posibles contribuyentes a las exacerbaciones frecuentes: exposición actual a alérgenos, alergias alimentarias, uso de ciertos fármacos, sensibilizadores ocupacionales, sinusitis crónica grave, reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias recurrentes, deficiencia inmunitaria relativa, hipertiroidismo, apnea obstructiva del sueño, factores hormonales, disfunción síquica, y uso incorrecto del inhalador. Se compararon los hallazgos en 39 pacientes con más de tres exacerbaciones graves durante el año anterior con los correspondientes a 24 pacientes que habían tenido solamente una exacerbación.

Al análisis de regresión logístico, la variable con la mayor asociación con las exacerbaciones frecuentes fue la disfunción psicológica, que se definió como una puntuación de 6 o más en el cuestionario de salud general (General Health Questionnaire-12); cociente ajustado de probabilidades (CP) de 10,8. Otros factores significativos fueron la sinusitis crónica grave, CP de 3,7; la enfermedad por reflujo gastroesofágico, CP de 4,9; las infecciones respiratorias recurrentes, CP 6,9; y la apnea obstructiva del sueño, CP 3,4. Cuando estas cinco variables se incorporaron en un modelo único, los factores de riesgo independientes fueron la disfunción síquica, CP de 11,7; y la sinusitis crónica grave, CP de 5,5. Todos los pacientes con exacerbaciones frecuentes presentaron al menos uno de los cinco factores de riesgo, mientras que más de la mitad presentó al menos tres factores.

Varios estados comórbidos se asocian con las exacerbaciones frecuentes en pacientes con asma difícil de tratar. El tratamiento de estos estados, tales como la disfunción psicológica y la apnea obstructiva del sueño, probablemente reduciría las exacerbaciones del asma y mejoraría la calidad de vida de estos pacientes. ➤➤

COMENTARIO: *Este estudio permite un análisis a fondo de los factores responsables de que un paciente en particular sea resistente a la terapéutica. Es de gran interés que la disfunción psicológica tiene el cociente de probabilidades más alto con respecto a resultados desfavorables. Esto nos obliga a considerar otros factores fuera de los estados comórbidos habituales en la determinación de por qué un paciente dado es más difícil de tratar.*

B. E. C.

ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, et al: Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma.

Eur Respir J. 2005;812-818. ◆◆

LOS factores psicológicos parecen contribuir a los resultados adversos asociados con el asma grave. Se han desarrollado varios programas para promover el cumplimiento del tratamiento y las destrezas de autocuidado, pero son pocos los que han enfocado las cuestiones psicológicas relacionadas con el asma. Se evaluó una intervención psicoeducacional para pacientes adultos con asma con riesgo de sufrir resultados adversos.

El estudio aleatorizado y controlado incluyó 92 pacientes con asma grave con antecedentes de haber faltado a citas o que se consideraban con mal cumplimiento del tratamiento. Un grupo recibió la intervención en estudio, mientras que el otro recibió el tratamiento habitual. La intervención psicoeducacional fue proporcionada por personal especializado en enfermería respiratoria en una serie de visitas al domicilio de los pacientes durante un período de 2 meses. Los resultados se evaluaron a los 6 meses, incluso el control de los síntomas, la calidad de vida en relación a la enfermedad, y el estado de salud general.

La mayoría de los resultados del estudio no reveló un efecto significativo de la intervención psicoeducacional, con una diferencia mínima en el control de los síntomas, el funcionamiento físico y la salud mental. El grupo intervenido presentó un beneficio pequeño pero significativo en cuanto a la calidad de vida en relación a la enfermedad, beneficio que persistía a los 12 meses. Al final de la intervención, los pacientes presentaban mejorías en el autocuidado, que se asociaban a una mejoría de corto plazo en la salud general. Estos beneficios se hicieron evidentes solamente después de efectuar un ajuste pleno de las puntuaciones de línea base de los resultados.

El beneficio psicoeducacional proporcionado por personal de enfermería reveló poco beneficio a largo plazo para los pacientes con asma con mal cumplimiento del tratamiento. Otra alternativa para este difícil grupo de pacientes sería enfocar intervenciones "oportunas" en el consultorio de atención primaria o en el departamento de emergencias.

COMENTARIO: *Este estudio enfoca una minoría de pacientes con asma grave mal controlada. Los autores desarrollaron un programa de intervención psicoeducacional en un intento por mejorar los problemas sociales y psicológicos que conducen en estos pacientes a una morbilidad y una mortalidad más alta. El estudio reveló algunas de las dificultades significativas que estos pacientes enfrentan, pero no produjo ninguna evidencia clara de que la intervención haya tenido impactos clínicamente importantes sobre los resultados de salud a largo plazo.*

E. J. B.

Smith JR, Mildenhall S, Noble MJ, et al: The Coping with Asthma Study: a randomised controlled trial of a home based, nurse led psychoeducational intervention for adults at risk of adverse asthma outcomes.

Thorax. 2005;60:1003-1011. ◆◆

¿Es la urticaria crónica idiopática realmente de naturaleza autoinmune?

ALGUNOS pacientes con urticaria crónica idiopática (UCI) tienen en circulación anticuerpos IgG contra la subunidad α del receptor IgE de alta afinidad o la molécula IgE misma, lo que sugiere autoinmunidad. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes carece de anticuerpos contra el receptor IgE o la molécula IgE, lo que plantea la posibilidad de que exista participación de otros autoantígenos.

Se usó el enfoque de biblioteca aleatorizada de péptidos para detectar otros péptidos autoantígenos pertinentes usando una mezcla de IgG proveniente de 133 pacientes con UCI. Un péptido en particular, reconocido por el suero de la mayoría de los pacientes, demostró ser similar al receptor IgE de baja afinidad (Fc ϵ R2/CD23) de la superficie de los linfomonocitos y los eosinófilos. Los anticuerpos IgG purificados contra este péptido fijaron el CD23 de la superficie celular e indujeron una liberación de histamina de los basófilos, aparentemente mediada por la liberación de proteína básica principal de los eosinófilos.

En la mayoría de los pacientes con UCI se identifican autoanticuerpos séricos contra el CD23. Al inducir la liberación de proteína básica principal después de fijarse el ligando sobre la superficie de los eosinófilos, estos anticuerpos podrían desempeñar un papel clave en el mantenimiento de la actividad de la enfermedad.

COMENTARIO: *Estos autores usaron una técnica de biblioteca aleatorizada de péptidos para identificar autoanticuerpos que reconocen el receptor IgE de baja afinidad (CD23) en el suero de pacientes con urticaria crónica idiopática. Sugieren además que en estos pacientes las ronchas se deben a la liberación de histamina inducida por la proteína básica principal después de que los anticuerpos se fijan al CD23 de la superficie de los eosinófilos. No se conoce la prevalencia de estos autoanticuerpos pero es posible que la autoinmunidad explique una proporción aun mayor de casos de urticaria "idiopática" de lo que se creía anteriormente.*

S. A. T.

Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al: In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc ϵ R2/CD23 induce histamine release via eosinophil activation.

Clin Exp Allergy. 2005;35:1599-1607. ◆◆

El factor necrótico tumoral en el asma grave

EL factor necrótico tumoral (FNT) α es un blanco terapéutico importante en varias enfermedades inflamatorias crónicas en las que están envueltos los neutrófilos y una respuesta inmunitaria de tipo Th1. Mientras que el asma generalmente se considera un trastorno de tipo ►►

Th2 asociado a los eosinófilos, cuando la enfermedad es crónica y grave podrían desarrollarse características más típicas de la respuesta Th1. Se efectuaron estudios in vitro y clínicos para explorar el posible papel del FNT α como blanco de la terapéutica del asma grave persistente.

Se obtuvieron muestras broncoalveolares por lavado de 20 pacientes con asma persistente, grave, con dependencia de los esteroides, así como de controles sanos y pacientes con asma leve. La mediana del nivel de FNT α fue de 160 fg/ml en los especímenes provenientes de los pacientes con asma grave, en comparación con valores de 117 fg/ml en los controles y 111 fg/ml en los pacientes con asma leve. Los niveles de FNT α en especímenes de biopsia endobronquial también fueron más altos en los pacientes con asma grave persistente. La expresión de células FNT α estaba limitada principalmente a los mastocitos.

En un estudio clínico abierto, no controlado, 17 pacientes con asma grave y persistente recibieron 12 semanas de tratamiento con el inhibidor de FNT etanercept. Quince que completaron el estudio presentaron una reducción significativa en el promedio de la puntuación del cuestionario de control del asma, de 26 a 11. Las variables de la función pulmonar también mejoraron—incluso las cifras de FEV₁, FVC y del PEF matutino y vespertino—mientras que la metacolina PC₂₀ aumentó en 2,5 diluciones dobles. A las 8 semanas de retirar el etanercept los beneficios habían desaparecido.

El factor necrótico tumoral es un blanco terapéutico promisorio en el asma grave persistente. El tratamiento dirigido a bloquear el FNT α podría producir mejorías significativas en el control de la enfermedad y en la función pulmonar. Se necesitan estudios amplios, controlados con placebo, para evaluar enfoques del bloqueo del FNT α en pacientes con asma grave con dependencia de los esteroides.

COMENTARIO: *Se sabe que los pacientes con asma grave refractaria a los esteroides tienen un perfil inflamatorio alterado que incluye a los neutrófilos. El FNT α está sobreexpresado en las vías respiratorias de tales pacientes, y el tratamiento con etanercept es una estrategia razonable. El etanercept se fija específicamente al FNT α y al FNT β e impide la fijación de citocina a los receptores de FNT de la superficie celular. Estos autores trataron a 15 pacientes durante 12 semanas, con una mejoría significativa de las cifras de FEV₁, FVC, e hiperreactividad bronquial. Estos resultados alentadores deberían estimular su confirmación en estudios controlados con placebo.*

E. J. B.

Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al: Tumor necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid-dependent asthma.

Thorax. 2005;60:1012-18. ◆◆

La fluticasona frente al montelukast en el asma infantil

TANTO en los niños como en los adultos con asma persistente, el empleo de medicamentos de control antiinflamatorios no satisface las directrices recomendadas. Hacen falta más datos acerca de los resultados para guiar la prescripción de medicamentos de control en los niños asmáticos. En este estudio aleatorizado y controlado se compararon los resultados del tratamiento con un

corticoesteroide por inhalación (CSI) y un antagonista de los receptores de leucotrieno (ARLT) en niños asmáticos en edad escolar.

El estudio, titulado Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network Trial (Estudio de la Red de Educación e Investigación del Asma Infantil), abarcó 144 niños, de 6 a 17 años de edad, con asma persistente de leve a moderada. Antes de iniciar el estudio, todos los pacientes estaban usando broncodilatadores según necesidad solamente. En un diseño cruzado, controlado con placebo, los niños recibieron 8 semanas de tratamiento con propionato de fluticasona, 100 μ g dos veces al día, y 8 semanas de montelukast, 5 a 10 mg, según la edad. Se compararon entre grupos los resultados clínicos, las variables de la función pulmonar, y los marcadores antiinflamatorios.

Según la mayoría de las determinaciones, el control clínico del asma mejoró con ambos tratamientos, pero la fluticasona proporcionó una mayor mejoría clínica que el montelukast. Los días en que el asma estuvo controlada aumentaron en un promedio de 2,8 d/semana con fluticasona y 2,1 d/semana con montelukast. El porcentaje de niños con una mejoría de al menos 2 d/semana fue del 59% con fluticasona frente a un 47% con montelukast; y de al menos 1 d/semana, un 29% frente a un 12%, respectivamente. La fluticasona también produjo mejorías más grandes en la función pulmonar y en la inflamación de las vías respiratorias. El óxido nítrico exhalado fue un indicador significativo de la respuesta, particularmente a la fluticasona.

Para los niños en edad escolar con asma persistente de leve a moderada, el CSI fluticasona proporciona una respuesta mejor que el ARLT montelukast. Los resultados proporcionan pruebas basadas en la investigación de que un CSI es la terapia de primera línea de preferencia en los niños con asma persistente. El óxido nítrico exhalado es un pronosticador útil de la respuesta, y también podría ayudar a identificar los niños en los cuales es probable que el control de la enfermedad sea mejor con CSI que con un ARLT.

COMENTARIO: *Este informe proveniente de la red CARE demuestra que los niños con asma persistente tratados con CSI tuvieron respuestas clínicas, pulmonares y antiinflamatorias más favorables que los tratados con un ARLT. Si bien el diseño cruzado tiene sus virtudes en cuanto a evaluar la respuesta individual a la terapéutica, también tiene sus desventajas, ya que puede haber un efecto persistente que puede llevar a un error estadístico sistemático. Se incluyeron en la muestra niños con asma persistente leve o moderada. No se diferenciaron las respuestas individuales de cada clasificación, si bien la mejoría global fue más favorable con CSI. Los autores sugieren que el óxido nítrico exhalado podría ser útil como pronosticador de la respuesta clínica y la respuesta pulmonar en los niños con asma persistente.*

S. M. F.

Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, et al: Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2006;17:45-52. ◆◆

Atopía, eNO y broncoconstricción inducida por el ejercicio

SI bien las características clínicas del asma atópica y no atópica son distintas, ambos tipos se asocian con inflamación de las vías respiratorias y con hiperreactividad bronquial (HRB). El óxido nítrico exhalado (eNO) es un índice útil de la inflamación de las vías respiratorias, pero su relación con la HRB continúa siendo poco clara. Se comparó la asociación entre el eNO y la HRB entre personas con asma atópica y con asma no atópica.

El estudio abarcó 181 conscriptos varones consecutivos derivados para ser evaluados por presunción de asma. Ninguno era fumador ni había sido tratado anteriormente con esteroides. Sobre la base de los resultados de la evaluación, que incluyó la prueba epicutánea, 128 pacientes eran atópicos (68 con asma), y 53 eran no atópicos (19 con asma). Las demás evaluaciones incluyeron estudios de la función pulmonar, determinación del eNO, y pruebas de provocación con histamina y por ejercicio.

La mediana del eNO fue de 21,2 ppb en los pacientes atópicos, frente a 10,2 ppb en los no atópicos. Sin embargo, el eNO estaba elevado en el 36% de los sujetos no atópicos. La reactividad bronquial a la histamina fue similar en ambos grupos, pero los sujetos atópicos presentaron una respuesta mucho más intensa a la provocación por ejercicio. Según el análisis multivariable, el eNO estaba relacionado significativamente no solamente con la atopía sino también con la intensidad de la broncoconstricción inducida por el ejercicio y por la histamina. Modelos separados sugirieron que las relaciones con la hiperreactividad bronquial eran significativas solamente en los sujetos atópicos.

Los resultados muestran una relación significativa entre el eNO y la respuesta bronquial al ejercicio y a la histamina solamente en los pacientes atópicos con síntomas asmáticos, no en los que no tenían atopía. En los pacientes con atopía, la intensidad de la hiperreactividad y de la inflamación de las vías respiratorias podrían estar correlacionadas entre sí. En los asmáticos no atópicos, predominarían otros mecanismos de hiperreactividad de las vías respiratorias.

COMENTARIO: Estudios anteriores han demostrado que la inflamación de las vías respiratorias puede ser evaluada en forma no invasiva por medio del eNO. (Véase *AllergyWatch*, Nov/Dec 2005, pp 3 y 4.) En el asma alérgica, las concentraciones del eNO están elevadas 10 veces, y en menor grado en el asma no alérgica. Estos investigadores demostraron una asociación definida entre el eNO y la gravedad de la broncoconstricción inducida por el ejercicio en pacientes con presunción de asma alérgica que no habían sido expuestos a los esteroides, pero esta asociación no se observó en los pacientes no alérgicos con síntomas similares. Estas observaciones apoyan la opinión de que los mecanismos de la hiperreactividad bronquial pueden ser diferentes en el asma alérgica y el asma no alérgica, lo que surge que en estos dos grupos el mejor enfoque para el tratamiento antiinflamatorio podría también ser diferente.

E. J. B.

Rouhos A, Ekroos H, Karjalainen J, et al: Exhaled nitric oxide (eNO) and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in young male conscripts: association only in atopy. *Allergy*. 2005;60:1493-1498. ◆◆

¡Los alergólogos lo hacen mejor!

ALGUNOS informes han sugerido que la intervención del alergólogo mejora los resultados en los pacientes con asma, si bien estos estudios han tenido sus limitaciones. Se evaluaron los efectos de la atención brindada por el alergólogo sobre los resultados en pacientes con asma en una gran población de pacientes.

El estudio abarcó una muestra aleatorizada de 3.568 pacientes con asma persistente inscritos en una gran organización de mantenimiento de la salud con médicos asalariados. En respuesta a una encuesta, casi la mitad de los pacientes declaró que la atención médica habitual para su asma era proporcionada por un médico de atención primaria (MAP), mientras que un cuarto del total reportó recibir atención de un alergólogo. La mayoría de los demás no tenía atención habitual para el asma. Se compararon entre grupos la calidad de vida, el control y la gravedad de la enfermedad, la satisfacción y otros resultados.

Los pacientes más jóvenes y de color tenían más probabilidad de informar que carecían de atención habitual del asma. Comparados con los pacientes atendidos por su MAP, los atendidos por un alergólogo tenían puntuaciones más altas con respecto a la calidad de vida general y la enfermedad en particular. La atención por alergólogo estaba también asociada con menos problemas de control de la enfermedad, asma menos grave, mayor satisfacción del paciente, y más conocimientos de autocuidado. Las hospitalizaciones y las visitas no programadas debidas al asma fueron menos frecuentes en los pacientes manejados por alergólogos, cociente de probabilidades (CP) de 0,45 y de 0,71, respectivamente. En los pacientes que declararon recibir atención por parte de un alergólogo el uso excesivo de b-agonistas era menos probable: CP de 0,47; y el uso de esteroides por inhalación más probable: CP de 1,81.

Para los pacientes con asma persistente, recibir atención habitual del asma por un alergólogo se asocia con mejores resultados, en comparación con los pacientes tratados por su MAP o que no tienen una fuente de atención médica habitual para su asma. Los mejores resultados podrían estar relacionados con los procesos de atención, incluso un mayor uso de los esteroides por inhalación y un mejor automanejo por parte del paciente. Los pacientes manejados por neumólogos tienden a tener asma más grave.

COMENTARIO: Los datos recogidos a través del cuestionario de una encuesta sobre asma diagnosticada por médico en una organización de mantenimiento de la salud de panel cerrado (closed-model HMO) revelaron que un 47,1% de los pacientes era manejado principalmente por su médico de atención primaria, un 24,8% por un alergólogo, y un 5,5% por un neumólogo, mientras que un 19,4% declaró no tener una fuente de atención médica habitual para su asma. El análisis de los datos provenientes de los cuestionarios de resultados validados reveló que los pacientes tratados por alergólogos tenían un control mucho mejor de su asma que aquellos que no recibían atención habitual o aún aquellos tratados por un MAP. Si bien las limitaciones del estudio son la falta de asignación de tratamiento y la falta de información sobre los costos, el gran número de pacientes proporciona datos convincentes. El año pasado el tema de la ACAAI fue "Nadie lo hace mejor que el alergólogo." Este estudio respalda dicha declaración. S. M. F.



Schatz M, Zeiger R, Mosen D, et al: *Improved asthma outcomes from allergy specialist care: a population-based cross-sectional analysis.*

J Allergy Clin Immunol. 2005;116:1307-1313. ◆◆

¡Escuchen a los niños! ¡Son mejores historiadores!

LA "hipótesis de la higiene" sugiere que los lactantes expuestos a infecciones múltiples estarían protegidos contra el desarrollo ulterior de alergia y sensibilización. Uno de los muchos interrogantes que esta hipótesis plantea es qué características de las enfermedades infecciosas podrían ser responsables del efecto protector. Se investigó la relación entre sepsis neonatal y desarrollo posterior de enfermedad alérgica.

El estudio incluyó 339 lactantes hospitalizados por presunción de sepsis entre 1990 y 1995. En 2002, se envió un cuestionario a 196 familias, de las cuales 140 respondieron. Un cuestionario dirigido a los padres indagaba si los niños habían recibido un diagnóstico de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica por parte de un médico.

Setenta niños satisficieron los criterios de diagnóstico de sepsis neonatal de comienzo precoz (p.ej.: hemocultivo positivo); los otros 70 niños fueron hospitalizados por sospecha de sepsis pero no satisficieron los criterios. La prevalencia por vida de dermatitis atópica fue de un 15,7% para los niños con sepsis y de un 21,4% para los niños hospitalizados que no satisficieron los criterios de diagnóstico, en comparación con un 5,2% en un grupo control de niños que no habían sido hospitalizados durante la lactancia. La probabilidad de recibir un diagnóstico de asma bronquial fue de un 7,1% en los niños hospitalizados sin sepsis, en comparación con un 4,3% en los niños con sepsis; o un 1,9% en los controles. Después de compensar por los antecedentes de enfermedad atópica en los padres y otros factores, el riesgo de enfermedad alérgica en niños de peso normal al nacimiento fue similar entre los grupos. Hubo una asociación marginal entre el asma bronquial y la exposición al humo de tabaco en el ambiente.

Los antecedentes de hospitalización por sepsis durante la lactancia no afectan el riesgo de desarrollar enfermedad alérgica posteriormente en la niñez. En los niños nacidos con peso normal, la hospitalización por presunción de sepsis no parece influir sobre el riesgo de enfermedad alérgica después de compensar por la atopía de los padres.

COMENTARIO: *En este artículo, no se demostró que la sepsis neonatal sea un factor de protección contra el desarrollo de enfermedad atópica. Si bien estos hallazgos no refutan la hipótesis de la higiene, plantean importantes interrogantes. Una cuestión que no se ha resuelto es el valor de los cuestionarios dirigidos a los padres. Cuando se interpretan estas observaciones y otras anteriores, es necesario notar la discrepancia entre los cuestionarios dirigidos a los padres y la historia relatada por los niños.*

A. M.

Kopp MV, Semmler S, Ihorst G, et al: *Hospital admission with neonatal sepsis and development of atopic disease: is there a link?*

Pediatr Allergy Immunol. 2005;26:630-636. ◆◆

Impacto de las pruebas cutáneas con penicilina

LA alergia a la penicilina constituye un problema común en los pacientes hospitalizados, y algunos de estos pacientes presentan una reactividad cruzada hacia las cefalosporinas. Se analizaron los hallazgos de las pruebas cutáneas con penicilina en pacientes hospitalizados, así como los cambios resultantes del tratamiento.

Este estudio retrospectivo incluyó 101 pacientes hospitalizados sometidos a pruebas cutáneas con penicilina durante un período de 6,6 años. Las pruebas se efectuaron empleando penicilinoil polilisina, penicilina G sódica y benzil peniciloato sódico. Estas dos últimas soluciones fueron preparadas en el hospital donde se efectuó el estudio.

Los resultados de las pruebas fueron negativos en 92 pacientes, positivos en 5, e indeterminados en 4. Entre los pacientes con pruebas cutáneas negativas a la penicilina, hubo una reducción del 96% en el empleo de la vancomicina y las fluoroquinolonas. Todos los pacientes con resultados positivos recibieron inicialmente vancomicina, mientras que 3 de 5 recibieron vancomicina después de efectuada la prueba cutánea con penicilina. De los 14 pacientes con antecedentes de alergia a las cefalosporinas, todos excepto 1 tuvieron un resultado negativo a las pruebas. Ningún paciente con resultados negativos experimentó una reacción adversa de gravedad a la penicilina o a las cefalosporinas.

Las pruebas cutáneas con penicilina constituyen un instrumento útil en el manejo de los pacientes hospitalizados con antecedentes de alergia a los fármacos betalactámicos. Efectuar la prueba reduce el empleo de la vancomicina y las fluoroquinolonas, al mismo tiempo que aumenta el empleo de las penicilinas y de las cefalosporinas. En casos en los que se sospeche alergia a la penicilina, la consulta con el alergólogo puede conducir a mejoras significativas en la atención clínica.

COMENTARIO: *Este importante artículo corrobora la utilidad de las pruebas cutáneas con penicilina aun cuando no se cuente con un reactivo comercial. Los hallazgos destacan nuevamente que los resultados de las pruebas cutáneas pueden evitar el uso de antibióticos innecesarios, costosos y potencialmente peligrosos. En estos días de crecientes manifestaciones de resistencia a los fármacos es esencial emplear fármacos específicos y evitar los tratamientos agresivos y al azar.*

A. M.

Nadarajah K, Green GR, Naglak M: *Clinical outcomes of penicillin skin testing.*

Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:541-545. ◆◆

BREVES CLÍNICOS

Alveolitis alérgica y edredones (cubrecamas) de plumas

EL pulmón de los aficionados a los pájaros, una neumonitis por hipersensibilidad causada por la inhalación de antígenos relacionados con pájaros, se observa generalmente en los criadores de pájaros. Se pasa revista a los hallazgos realizados en siete pacientes cuya enfermedad estaba asociada con el uso de edredones (cubrecamas) de plumas. ➤➤

El trastorno pulmonar era agudo en 4 pacientes y crónico en 3. En los pacientes con enfermedad aguda, las radiografías de tórax revelaron opacidades difusas con aspecto de vidrio esmerilado; los casos crónicos revelaron infiltrados reticulares y opacidades con aspecto de vidrio esmerilado en los campos pulmonares superior e inferior, junto con una reducción del volumen pulmonar. Sólo se encontraron anticuerpos a los antígenos de pájaros en los casos agudos, mientras que todos los pacientes presentaron proliferación linfocitaria inducida por antígeno en la sangre periférica o en las células del lavado broncoalveolar. Debido a la creciente popularidad de los edredones de plumas, los médicos deben tener presente esta fuente de antígenos aviarios conducentes a esta afección.

COMENTARIO: *El informe de neumonitis crónica por hipersensibilidad obtenido a partir de un número pequeño de pájaros domésticos, en contraposición a la cría de pájaros, sugiere que la exposición de bajo nivel a las proteínas de aves puede conducir a una enfermedad respiratoria. Estos investigadores presentan pruebas que sugieren una neumonitis por hipersensibilidad causada por edredones de plumas. Si bien las almohadas de plumas no parecen desempeñar un papel en las enfermedades respiratorias mediadas por la IgE, todo antecedente de exposición a proteínas de aves –aunque aparentemente sea mínima– debe ser considerado en pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva y síntomas respiratorios. Una vez más, los antecedentes tienen una importancia fundamental.*

D. K. L.
Inase N, Ohtani Y, Sumi Y et al. A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;96:98-104. ◆◆

Polisorbato 80: Quizás no tan benigno

EL agente solubilizante polisorbato 80 (Tween 80) se emplea ampliamente en productos tales como ungüentos, lociones y preparaciones médicas. Los autores llevaron a cabo extensas investigaciones para identificar la causa del choque anafiláctico causado por la infusión intravenosa de un producto polivitamínico en una mujer embarazada. Las pruebas epicutáneas para el preparado polivitamínico, así como para el polisorbato 80 que este contenía, fueron fuertemente positivas. No hubo reacción al látex ni a los conservantes. No se encontraron anticuerpos IgE polisorbatoespecíficos, lo que confirma la naturaleza no inmunitaria de la reacción. Anteriormente considerado como una sustancia inerte, el polisorbato 80 puede causar reacciones anafilactoides no inmunitarias graves. También se han comunicado otros efectos adversos.

COMENTARIO: *Este es un caso extremadamente bien estudiado que pone de relieve la importancia de lo anteriormente no sabido. A todos se nos pide evaluar la posibilidad de anafilaxis medicamentosa con respecto a preparados que clásicamente no se asocian con respuestas específicas para la IgE. Los médicos deben tener presente que este ubicuo solubilizante es capaz de causar anafilaxis sistémica grave.*

A. M.

Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V: Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:593-599. ◆◆

Prueba eficaz y simple para detectar la embolia pulmonar

LA evaluación de los pacientes con presunción de embolia pulmonar plantea un desafío clínico. Se empleó una versión dicotomizada de la regla de decisión clínica Wells para dividir 3.306 pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de embolia pulmonar aguda en dos grupos: "improbable" y "probable". Dos terceras partes de los pacientes correspondieron al grupo "improbable". Después de una determinación normal de D-dímeros, 1.028 pacientes recibieron tratamiento sin anticoagulantes: la tasa de tromboembolia venosa no fatal resultante fue del 0,5%. En 1.505 pacientes, se descartó la embolia pulmonar por medio de la tomografía computada; hubo tromboembolia venosa en un 1,3%. Siete pacientes tuvieron embolia pulmonar como causa posible de muerte después de una tomografía computarizada negativa: una tasa del 0,5%. La regla de decisión clínica evaluada en este estudio, junto con la determinación de D-dímeros y la tomografía computarizada, es útil en la evaluación de un cuadro que clínicamente se sospeche corresponda a una embolia pulmonar.

COMENTARIO: *Los alergólogos y los inmunólogos no evaluamos ni tratamos pacientes en los que se sospecha una embolia pulmonar, pero sí vemos pacientes con disnea y tos. Este artículo demuestra el valor de una determinación de D-dímeros negativa para excluir el diagnóstico de embolia pulmonar en sujetos con una probabilidad baja de tenerla. Emplear esta prueba le proporcionaría tranquilidad adicional al momento de atender a su próximo paciente con disnea, tos y reversibilidad mínima en la espirometría. La seriedad de las consecuencias de pasar por alto este diagnóstico hace que ésta sea una cuestión de importancia para los alergólogos y los inmunólogos.*

D. K. L.

Writing Group for the Christopher Study Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography.

JAMA. 2006;295:172-179. ◆◆

Autismo e inmunidad

VARIOS estudios han reportado anomalías del sistema inmunitario en pacientes con autismo, si bien los resultados no han sido uniformes. Se informan los hallazgos en 24 niños con autismo o trastornos generalizados del desarrollo derivados para su evaluación inmunológica. En 7 pacientes, los padres informaron antecedentes de infecciones frecuentes. De 2 pacientes con niveles anormales de inmunoglobulinas, a uno se le diagnosticó posteriormente inmunodeficiencia variable común. Cinco niños tenían niveles elevados de IgE, compatibles con manifestaciones clínicas de atopía. Algunos pacientes tenían niveles bajos de anticuerpos a la difteria o el tétanos, principalmente ➤➤

debido a vacunación. En los niños autistas, la evaluación inmunológica debe llevarse a cabo solamente si hay presencia de indicaciones clínicas, como por ejemplo, infecciones recurrentes.

COMENTARIO: *Las preocupaciones de los padres con respecto al posible mecanismo alérgico y/o inmunitario del autismo con frecuencia da lugar a pedidos de consulta inmunológica. Estos datos ponen en relieve nuevamente que la evaluación rutinaria de la función inmunitaria en el autismo es verdaderamente de poco rendimiento.*

A. M.

Stern L, Fancoeur M-J, Primeau M-N, et al: Immune function in autistic children.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:558-565. ◆◆

La capota es tan buena como la máscara ¡y menos traumática!

EN los lactantes con bronquiolitis por virus sincicial respiratorio (VSR), generalmente se administran fármacos aerosolizados por medio de una máscara bien ajustada a la cara. Se sometió a prueba una capota para la administración de broncodilatadores por inhalación en 49 lactantes con bronquiolitis vírica. Un grupo se asignó aleatoriamente a la capota "BabyAir", mientras que en el otro se empleó una máscara facial. La administración de fármaco activo y placebo se hizo en un diseño cruzado. Los dos grupos presentaron una mejoría significativa y similar en las puntuaciones de gravedad clínica del día 1 al día 3. El 80 por ciento de los padres prefirió la capota a la máscara. El dispositivo BabyAir constituye una opción eficaz y bien tolerada para la administración de medicamentos por nebulización a los lactantes.

COMENTARIO: *¡Todavía recuerdo la década de 1960, cuando en el invierno las salas de pediatría se llenaban de lactantes con enfermedades respiratorias tratados con O₂ y solución salina en cámaras de nebulización que encerraban la cuna! Este interesante estudio de la bronquiolitis proveniente de Israel promueve un nuevo dispositivo de administración de aerosol a lactantes, similar a una pequeña cámara de nebulización. Si la regla de oro de la administración de fármacos en aerosol a un lactante es a través de una máscara bien ajustada, el empleo de una "capota" parece ser igualmente bueno, y menos traumático ¡tanto para el lactante como para los padres! Se justifican estudios adicionales con este dispositivo.*

J. A. A.

Amirav I, Oron A, Tal G, et al: Aerosol delivery in respiratory syncytial virus bronchiolitis: hood or face mask?

J Pediatr. 2005;147:627-631. ◆◆

El heliox en la sala de emergencias

COMPARADO con el oxígeno al 100%, el heliox —una mezcla de 70% de helio y 30% de oxígeno— puede aumentar el suministro de aerosoles y gases al pulmón. Se administró una dosis inicial de albuterol propulsada por oxígeno, junto con esteroides orales, a 30 niños atendidos en el departamento de emergencias con motivo de asma de

moderada a grave. A continuación los mismos se asignaron aleatoriamente para recibir albuterol en forma continua administrado con heliox o con oxígeno por un máscara facial. Durante las primeras 4 horas, el índice pulmonar aumentó un promedio de 6,67 con heliox frente a 3,33 con oxígeno. Los pacientes asignados al heliox tuvieron mayores probabilidades de ser dados de alta dentro de las 12 horas: 73% comparado con un 33%. La administración de albuterol nebulizado por medio de heliox podría promover la mejoría clínica en los niños atendidos en el departamento de emergencias por asma aguda.

COMENTARIO: *¡Son de alabar los intentos por mejorar la atención de emergencia del asma grave que amenaza la vida en niños de corta edad! El aspecto singular de este pequeño estudio piloto es el empleo a corto plazo de helio/O₂ (heliox), en vez de O₂ solo, para facilitar la administración de una dosis estándar de albuterol en aerosol. No hay duda de que la puntuación subjetiva correspondiente al asma disminuyó en el curso de 4 horas en el grupo así tratado. Sin embargo, como señalan los autores, estas impresiones iniciales deben ser confirmadas por estudios ciegos más amplios para que esta técnica se acepte como un método de administración en aerosol inocuo y eficaz.*

J. A. A.

Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, et al: Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial.

Pediatrics. 2005;116:1127-1133. ◆◆

¿Deberían ser vacunados contra la influenza los niños con asma?

GENERALMENTE se recomienda la vacunación anual contra la influenza a los niños con asma, con el objeto de prevenir exacerbaciones y complicaciones. Estas recomendaciones no están apoyadas por estudios aleatorizados que demuestren algún beneficio preventivo. Dos estudios en los que se empleó confirmación por cultivo demostraron que las exacerbaciones relacionadas con la influenza sí ocurren en los niños asmáticos, pero no detectaron complicaciones de gravedad. Los estudios en adultos revelan que, mientras que la vacuna es eficaz para prevenir la influenza serológicamente confirmada, su eficacia para prevenir la influenza clínica es mucho menor. Éstas y otras consideraciones sugieren que la recomendación de vacunar a todos los niños asmáticos debería ser reconsiderada.

COMENTARIO: *La escasez temporal en las existencias de vacuna contra la influenza durante los últimos 2 años ha forzado a los médicos a reconsiderar la idea generalmente aceptada de que el asma es un factor de riesgo que aumenta la morbilidad o mortalidad durante la infección por la influenza. Invocando la incidencia relativamente baja de esta infección, así como la disponibilidad de agentes antivíricos para reducir la infección y la ausencia de pruebas convincentes de la capacidad de la vacuna de prevenir un empeoramiento del asma, esta reseña editorial critica la recomendación general de que todo niño con asma leve o moderada debe recibir anualmente una vacunación contra la influenza.*

S. A. T.



Bueving HJ: Is influenza vaccination in asthmatic children helpful?

Clin Exp Allergy. 2006;36:21-25. ◆◆

Disfunción sexual y rinitis

INFORMES recientes han llamado la atención hacia el problema de la disfunción sexual asociada con enfermedad crónica. Empleando cuestionarios diseñados para mujeres y para hombres, se evaluaron las puntuaciones de función sexual en 43 pacientes sexualmente activos con rinoconjuntivitis alérgica. En ambos sexos, las puntuaciones de actividad sexual eran significativamente más bajas en los pacientes con síntomas persistentes que en los pacientes que recibían tratamiento para su enfermedad o en los controles sanos. La mejoría de los síntomas nasales y conjuntivales estuvo correlacionada significativamente con las puntuaciones de mejoría de la función sexual. La disfunción sexual es una cuestión de calidad de vida importante para los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, y puede mejorarse con el tratamiento para reducir los síntomas alérgicos.

COMENTARIO: Estos hallazgos nos proporcionan otra respuesta para dar a las empresas de seguro y a los pacientes que dudan de la necesidad de tratar las enfermedades alérgicas. Parece que la enfermedad alérgica afecta todos los aspectos de la calidad de vida de los pacientes.

A. M.

Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, et al: Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:525-529. ◆◆

RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

COMENTARIO: Hay que felicitar a los autores por haber preparado una reseña completa en un área de conocimiento en la que las declaraciones definitivas son escasas y aisladas. Sin embargo, éste es un tema acerca del cual los pacientes plantean preguntas frecuentemente y es importante que nuestra especialidad lo conozca. Si Ud. atiende pacientes, debería leer este artículo.

D. K. L.

Wilson BG, Bahna SL: Adverse reactions to food additives.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:499-507. ◆◆

COMENTARIO: Esta reseña está muy bien escrita y presenta el estado actual de nuestros conocimientos acerca de la interacción entre infección y desarrollo y persistencia del asma. Si bien la respuesta no es clara, se está llevando a cabo en este sector una labor promisoriosa que podría conducir con el tiempo a un mejor diagnóstico y tratamiento.

B. E. C.

Johnston SL, Martin RJ: Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis?

AM J Respir Crit Care Med. 2005;172:1078-1089. ◆◆

COMENTARIO: Esta reseña es una puesta al día proveniente del EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (Grupo del EAACI interesado en la hipersensibilidad al veneno de los insectos). Presenta la posición europea relativa a la prevención y tratamiento de la alergia al veneno de los himenópteros.

E. J. B.

Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, et al: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice.

Allergy. 2005;60:1459-1470. ◆◆

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