

# ALLERGYWATCH®

*una 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 4

Julio y Agosto de 2006

## ¿Por qué pueden fracasar los esteroides en el asma?

**P**OR razones poco claras, algunos pacientes con asma no responden al tratamiento con glucocorticoides (GC). Contar con un recurso para detectar el asma no sensible a los glucocorticoides permitiría evitar el tratamiento ineficaz con esteroides en altas dosis y dirigir los pacientes a otras terapias. Este estudio comparó las respuestas funcionales a los esteroides observadas en las células del lavado broncoalveolar (LBA) proveniente de pacientes con asma sensible y no sensible a los GC. Los dos grupos eran similares en cuanto a la gravedad del asma; las diferencias clínicas fueron confirmadas por las respuestas al choque con esteroides.

Se efectuaron pruebas de inmunotinción para evaluar la translocación nuclear del receptor  $\alpha$  de los GC (GCR $\alpha$ ) – el primer paso en la vía clásica de señalización de los GC – en respuesta al tratamiento con  $10^{-6}$  dexametasona. En las células del LBA proveniente de pacientes con asma no sensible a los GC el “shuttling” intracelular de

GCR $\alpha$  en respuesta a la dexametasona estaba reducido. A la tinción por inmunofluorescencia los macrófagos del LBA proveniente de estos pacientes presentaban niveles citoplásmicos y nucleares de GCR $\beta$  aumentados.

En experimentos en los que se empleó la transducción viral del gen del GCR $\beta$  a células de hibridoma murino DO-11.10, las propiedades de transactivación y translocación nuclear del GCR $\alpha$  disminuían a medida que los niveles del GCR $\beta$  aumentaban. En los macrófagos del LBA proveniente de pacientes con asma no sensible a los GC, el empleo de RNA de interferencia pequeño y específico para silenciar la expresión de GCR $\beta$  condujo a un incremento de la transactivación de GCR $\alpha$  en respuesta a la dexametasona.

Los pacientes con asma no sensible a los GC presentan una translocación disminuida en respuesta a los esteroides. La respuesta de transactivación del GCR $\alpha$  puede ser inhibida por un aumento del nivel de GCR $\beta$ . Las medidas para aumentar la expresión de GCR $\beta$  podrían ser un enfoque terapéutico prometedor para restaurar la responsividad a los esteroides en el asma no sensible a los GC. ➤➤

## TABLA DE MATERIAS

- |  |  |
|--|--|
| 1 ¿Por qué pueden fracasar los esteroides en el asma?                  | 8 El tiempo lo dirá: el yunque dura más que el martillo                        |
| 2 El cuadro se aclara en la urticaria crónica                          | 8 Quienquiera haya sido el padre de una enfermedad, la madre fue la mala dieta |
| 2 Nuevo aspecto de un viejo problema                                   | 9 Quizás pidiendo lo imposible, obtendremos lo posible                         |
| 3 Resolución de la patogénesis del asma                                | 10 Más sobre los probióticos   |
| 4 Grazax: ¿listo para salir a la luz?                                  | 10 BREVES CLÍNICOS   |
| 4 Protección prenatal  | 10 La azatioprina en la dermatitis atópica                                     |
| 5 Disfunción de las cuerdas vocales: más allá de la imagen clásica     | 10 Una manzana podrida no echa a perder las demás                              |
| 5 Más sobre la ciclesonida en el asma grave                            | 11 Es posible que las directrices representen mal a los asmáticos jóvenes      |
| 5 Una mirada prospectiva a los efectos colaterales de la inmunoterapia | 11 La degradación de la histamina está reducida en el EA                       |
| 6 Ventajas de la vida rural  | 11 El concentrado de C1-inhibidor en el angioedema hereditario                 |
| 7 Quien con perros se echa, con pulgas se levanta                      | 12 Prevalencia del asma en el Reino Unido                                      |
| 7 El montelukast oral en el asma aguda en la niñez                     | 12 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR   |

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



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

**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®, 35 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.

**COMENTARIO:** El mecanismo de la sensibilidad a los glucocorticoides está en evolución. Este estudio permite entender mejor el papel del aumento de GCR- $\beta$ , que podría llegar a ser un blanco de la terapéutica.

B. E. C.

Goleva E, Li L-b, Eves T, et al: Increased glucocorticoid receptor  $\beta$  alters steroids response in glucocorticoid-insensitive asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:607-616.

♦♦

## El cuadro se aclara en la urticaria crónica

**P**ERSISTEN interrogantes con respecto a la patogénesis de la urticaria crónica (UC). Los estudios efectuados con pruebas cutáneas con suero autólogo (PCSA) y ensayos de liberación de histamina in vitro han dado resultados contradictorios, lo que sugiere que estas dos pruebas reflejan aspectos distintos de la enfermedad. También hay interrogantes acerca de la especificidad de la PCSA. Se evaluaron las pruebas cutáneas con plasma autólogo (PCPA) como una alternativa a la autorreactividad cutánea en la UC.

Se sometieron a la PCSA y a la PCPA 96 pacientes consecutivos con UC. El 53% de ellos presentó resultados positivos con la PCSA. En los primeros 25 pacientes, la PCPA se efectuó empleando K<sub>2</sub>EDTA como anticoagulante, y los resultados fueron positivos en el 96% de los pacientes. En los 71 casos restantes, la PCPA se efectuó empleando citrato de Na como anticoagulante. Los resultados fueron positivos en el 86% de los pacientes: el 70% de los que fueron negativos a la PCSA y el 98% de los que fueron positivos.

En un subconjunto de pacientes se determinó el nivel en plasma del fragmento 1 + 2 de la protrombina (F<sub>1+2</sub>) empleando un análisis inmunosorbente ligado a enzima (sándwich). El nivel en plasma de F<sub>1+2</sub> fue de 3,06 en los pacientes con UC frente a 0,80 en los controles normales. En los pacientes con UC, el nivel de F<sub>1+2</sub> fue de 3,89 en los que ambas pruebas fueron positivas, frente a 1,33 en los que la PCSA fue negativa y la PCPA fue positiva. El nivel de F<sub>1+2</sub> estaba también correlacionado con la gravedad de la urticaria.

La mayoría de los pacientes con UC presenta una respuesta positiva a la PCPA efectuada con plasma anticoagulado con citrato de Na. Los resultados también sugieren que la UC está asociada con una producción de trombina, siendo la relación entre el nivel de F<sub>1+2</sub> y la gravedad de la urticaria significativa. Estos hallazgos son importantes con respecto a la patogénesis y el tratamiento de la UC.

**COMENTARIO:** Informes anteriores acerca de la respuesta a la inyección de suero autólogo en pacientes con UC fueron como una luz de esperanza en una molesta enfermedad. Ahora hay más razones para el entusiasmo con respecto a la inyección de plasma autólogo (anticoagulado con citrato de Na por razones técnicas muy convincentes) que fueron positivas en el 86% de los pacientes con UC y en ninguno de los controles, lo que refleja una sensibilidad y especificidad mucho más alta que cuando se utiliza el suero. Los resultados implican a la trombina, una proteasa capaz de activar a los mastocitos, como un factor clave en la patogénesis de la UC.

R. J. M.

Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M: Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1113-1117.

♦♦

## Nuevo aspecto de un viejo problema

**L**AS hormonas sexuales, tanto endógenas como exógenas, pueden afectar el desarrollo de asma y respiración sibilante en la mujer. Esto se extiende también a un posible efecto de los anticonceptivos orales, de amplio empleo entre las mujeres jóvenes. Se evaluó el efecto de la edad de la menarca y el empleo de anticonceptivos orales en el desarrollo de respiración sibilante en mujeres jóvenes.

➤➤

El estudio abarcó 905 niñas adolescentes y mujeres, de 13 a 28 años de edad, tomadas del Estudio de la salud infantil (Children's Health Study). El promedio del período de seguimiento de la muestra en estudio fue de 7,7 años. Se evaluó el efecto de la edad a la menarca y del empleo de anticonceptivos orales sobre la tasa de asma y de respiración sibilante, incluso una comparación de las mujeres con antecedentes de asma y sin ellos.

La tasa de asma diagnosticada por médico fue de 21,2%--aproximadamente el 52% de las mujeres refirió usar medicación contra el asma durante el año anterior. Hubo una asociación significativa entre la edad de la menarca y el desarrollo de asma después de la pubertad: cociente de riesgo de 2,08 en las mujeres que habían tenido su menarca antes de los 12 años de edad.

En las mujeres con antecedentes de asma, el empleo de anticonceptivos orales estaba asociado con tasas menores de respiración sibilante actual o inducida por el ejercicio. Por contraste, en las mujeres sin antecedentes de asma, estos resultados fueron más frecuentes en las que usaban anticonceptivos orales. El cociente de probabilidad de presencia actual de la respiración sibilante asociada con el uso de anticonceptivos orales fue de 1,75 en las mujeres sin asma frente a 0,18 en las mujeres con antecedentes de asma.

El estado relativo a las hormonas sexuales endógenas y exógenas en las mujeres jóvenes está relacionado significativamente con el asma y la respiración sibilante. Las niñas que han tenido una menarca precoz tienen más probabilidades de desarrollar asma después de la pubertad. El empleo de anticonceptivos orales se asocia con un mayor riesgo en las mujeres sin antecedentes de asma pero con un riesgo menor en las que tienen antecedentes de asma. La decreciente edad de la menarca y las altas tasas de empleo de los anticonceptivos orales podrían tener consecuencias importantes con respecto al desarrollo de asma en las mujeres jóvenes.

**COMENTARIO:** *Este estudio basado en población reveló que las hormonas sexuales femeninas desempeñan un papel importante en el desarrollo de asma. La menarca precoz se asoció con un mayor riesgo de desarrollar asma después de la pubertad. El empleo de anticonceptivos orales se asoció con un aumento del riesgo de respiración sibilante actual y de respiración sibilante inducida por el ejercicio en las mujeres sin antecedentes de asma, si bien aquellas con antecedentes de asma que usaban anticonceptivos orales tenían un riesgo menor de presentar síntomas de respiración sibilante. El efecto de las hormonas femeninas sobre el asma requiere clarificación adicional.*

S. M. F.

Salam MT, Wenten M, Gilliland FD: Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1001-1007. ♦♦

## Resolución de la patogénesis del asma

**L**A superproducción de citocinas Th2 desempeña un papel en la patofisiología del asma, mientras que los estudios de los efectos del interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) sobre la inflamación de las vías respiratorias han brindado resultados

contradictorios. Se efectuó una prueba cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RCP-TI) para determinar el nivel de mRNA de citocina de las células T en el esputo de pacientes con asma, tanto alérgica como no alérgica.

Se obtuvieron por inducción muestras de esputo de 39 pacientes con asma y de 15 controles sanos. Se compararon los niveles de mRNA de citocina de los pacientes con asma frente a los controles, de los pacientes con asma alérgica frente a los pacientes con asma no alérgica, y de los pacientes con asma leve frente a los pacientes con asma de moderada a grave. También se comparó el mRNA de citocina con otros indicadores de inflamación de las vías respiratorias.

Los pacientes con asma tenían en el esputo una expresión elevada de mRNA de interleucina (IL)-5 e IL-13 en comparación con los controles. El 44% de los pacientes con asma tenía niveles detectables de mRNA de IL-4, mientras que el 21% tenía niveles detectables de mRNA de IFN- $\gamma$  en comparación con ninguno de los controles. Los pacientes con asma alérgica tenían una expresión más elevada de mRNA de IL-4, IL-5 e IL-13 que los que tenían asma no alérgica. Estos niveles de mRNA citocínicos también estaban correlacionados con el porcentaje de eosinófilos en el esputo, pero no con la gravedad del asma.

Los pacientes con asma no alérgica tenían una expresión más alta de mRNA de IFN- $\gamma$  en comparación con los pacientes con asma alérgica. La expresión del mRNA de IFN- $\gamma$  del esputo fue también más alta en el asma de moderada a grave que en el asma leve. El mRNA de IL-5 del esputo estaba relacionado significativamente con el óxido nítrico exhalado y la hiperreactividad bronquial a la histamina.

Los pacientes con asma alérgica y no alérgica tienen un perfil de citocinas con predominio de Th2 en las muestras inducidas de esputo. El aumento del mRNA de IL-5 está correlacionado con el porcentaje de eosinófilos, el óxido nítrico exhalado y la hiperreactividad bronquial, mientras que el mRNA de IFN- $\gamma$  está correlacionado con la gravedad del asma. La RCP-TI en tiempo real del esputo inducido podría ser una técnica útil para estudiar la gravedad y la actividad del asma.

**COMENTARIO:** *Se recurrió a la inducción de esputo y a la prueba cuantitativa RCP-TI en tiempo real para estudiar las diferencias en la expresión de un extenso abanico de citocinas de células T en la vías respiratorias de controles sanos y de pacientes con asma. Se confirmó el predominio de las citocinas Th2 en el asma tanto alérgico como no alérgico. El nivel de interleucina-4 estaba aumentado en el grupo de asma alérgica, y el IFN- $\gamma$  era más prominente en el asma grave. La interleucina-5 estaba bien correlacionada con la inflamación eosinófila, así como con el óxido nítrico exhalado y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Será necesario revalidar estas interesantes observaciones en grupos más grandes de asmáticos en tratamiento activo para evaluar su utilidad como parámetros de responsividad.*

E. J. B.

Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al: Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. Thorax. 2006;61:202-208. ♦♦

## Grazax: ¿listo para salir a la luz?

**L**a inmunoterapia sublingual está surgiendo como una forma más conveniente de inmunoterapia con un riesgo menor de eventos adversos serios. Se evaluó una nueva tableta de alérgeno de hierba (Grazax) en concepto de inmunoterapia sublingual de una dosis diaria para la rinoconjuntivitis alérgica estacional.

Este estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado, incluyó a 855 pacientes adultos con antecedentes clínicos de rinoconjuntivitis inducida por alergia al polen de hierba. Todos los pacientes tenían resultados positivos a la prueba epicutánea con *Phleum pratense* y niveles elevados de IgE alérgenospecífica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una vez al día una dosis de Grazax (2.500, 25.000 ó 75.000 SQ-T) o placebo. El tratamiento continuó por un promedio de 18 semanas.

El 92% de los pacientes completó el estudio. A la dosis de 75.000 SQ-T de Grazax, la puntuación de los síntomas de rinoconjuntivitis durante la estación de polen disminuyó en un promedio del 16%, en comparación con el placebo. Hubo una reducción del 28% en el uso de medicación para la alergia. El producto Grazax se asoció también con una mejoría de la calidad de vida relativa a la rinoconjuntivitis y a un aumento del número de días “buenos.” Las medidas de eficacia mejoraron en los pacientes que recibieron el tratamiento preestacional recomendado durante 8 semanas. El tratamiento con Grazax fue bien tolerado, con solamente un evento adverso serio.

La inmunoterapia sublingual con tabletas de alérgeno de polen de hierba administrada una vez al día puede reducir los síntomas y el uso de medicación en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional. El estudio también revela una mejoría relacionada con la dosis en la calidad de vida, con un riesgo bajo de reacciones sistémicas graves. Los estudios en marcha determinarán si una fase de tratamiento preestacional más larga pudiese conducir a una mayor eficacia.

**COMENTARIO:** Este es uno de los estudios de tipo doble ciego controlado con placebo más grandes en la investigación del uso del tratamiento preestacional con tabletas sublinguales de alérgeno de polen de hierba contra los eventos adversos de la alergia estacional. Se observó una respuesta relacionada con la dosis; la reducción más alta de los síntomas y de la puntuación medicamentosa se observó en el grupo que recibía el equivalente de 22 veces la dosis recomendada para la inmunoterapia subcutánea. Si bien el número de eventos adversos fue sumamente bajo, casi un 6% de los pacientes que recibían la dosis alta se retiraron. Los autores especulan que una terapia de más larga duración hubiese mejorado la eficacia. Muchos pacientes rechazan las agujas. La inmunoterapia sublingual podría ofrecer una alternativa eficaz en el futuro.

S. M. F.

Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al: Sublingual immunotherapy (SLIT) with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:802-809. ♦♦

## Protección prenatal

**H**AY estudios que sugieren que los factores ambientales, tales como la exposición a un ambiente rural, actuando precozmente en la vida podrían afectar el riesgo de asma y alergias en la niñez. También es posible que estos hallazgos reflejen el papel de la exposición prenatal materna. Se evaluó la exposición materna a un ambiente rural como factor de predicción de la atopía y el asma en la niñez.

El estudio incluyó familias rurales y no rurales inscritas en un estudio representativo transversal diseñado para evaluar los factores asociados con el asma y las alergias en la niñez en familias rurales y en familias con un estilo de vida antroposófico. Los padres de 8.263 niños completaron cuestionarios relativos al asma y la atopía. Los niños cuyas madres habían estado expuestas a establos durante el embarazo tenían una tasa de sensibilización atópica significativamente más baja: cociente de probabilidad ajustado de 0,58. Esta exposición materna también estaba asociada con una expresión de genes de receptores de inmunidad innata, incluso receptores tipo toll (TLR) 2 y 4 y CD14.

Los indicadores de la respuesta inmunitaria innata en los niños aumentaron en proporción al número de distintas especies animales rurales a los cuales la madre había estado expuesta durante el embarazo. Para cada especie adicional, la expresión aumentó 1,16 veces en el caso del TLR2, 1,12 veces en el caso del TLR4, y 1,10 veces en el caso del CD14.

La exposición prenatal a un ambiente rural se asocia con una disminución de la sensibilización atópica y de los síntomas alérgicos. La exposición a un ambiente rico en compuestos microbianos durante el embarazo podría influir sobre la activación de la respuesta inmunitaria en el hijo. No se conoce el mecanismo por el cual la exposición materna afecta al hijo, ni el papel de la exposición continuada u otros factores más tarde en la vida.

**COMENTARIO:** Estos investigadores europeos emplearon datos obtenidos de cuestionarios provenientes de 8.263 familias en el estudio Prevention of Allergy Risk Factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposophic Life Style (PARSIFAL) y analizaron suero proveniente de un subconjunto de niños. Tanto la sensibilización atópica (medida en función de la IgE) como la inmunidad innata (medida por la expresión del gen TLR2, TLR4 y CD14) estaban inversamente correlacionadas a la exposición de la madre a animales rurales durante el embarazo. Estos datos sugieren que la exposición a microbios durante el embarazo podría determinar la activación de la respuesta inmunitaria del niño. ¿Podría la exposición materna a animales rurales ser aun más crítica que la del niño?

S. M. F.

Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al: Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:817-823. ♦♦



## Disfunción de las cuerdas vocales: más allá de la imagen clásica

**S**E ha descrito la disfunción de las cuerdas vocales (DCV) como un trastorno de somatización asociado con una alta utilización de los recursos de atención a la salud para pacientes internados. Los pacientes ambulatorios con DCV parecen tener una presentación relativamente benigna, pero aun así se los percibe como grandes consumidores de recursos médicos. Este estudio comparó la utilización de recursos en pacientes con DCV frente a pacientes con asma moderada o persistente.

El estudio incluyó a 25 pacientes con DCV vistos en la clínica de enfermedades pulmonares de los autores durante un período de 2 años. Todos satisficieron los criterios laringoscópicos de la DCV: aducción inapropiada de las cuerdas vocales durante la respiración. Los pacientes con DCV fueron pareados según edad y sexo con 25 controles con asma moderada persistente.

La edad promedio de los pacientes con DCV era de 40,8 años; 13 de ellos eran varones y 12 mujeres. En el año anterior al diagnóstico, los pacientes con DCV hicieron un total de 477 visitas médicas, en comparación con 267 visitas de los controles asmáticos. Esto equivale a una visita médica cada 19 días por paciente con DCV. Los pacientes del grupo DCV también hicieron más visitas de subespecialidad que los pacientes asmáticos: 277 frente a 118, y más visitas al neumonólogo: 72 frente a 30. No hubo diferencias significativas en las visitas de emergencia, las hospitalizaciones, ni el total de prescripciones.

Los pacientes ambulatorios con DCV sin diagnosticar tienen un alto grado de utilización de los recursos médicos, aun en comparación con los pacientes con asma moderada persistente. Las visitas médicas podrían ser un marcador útil de la DCV. Los autores apuntan a la necesidad de más estudio de las estrategias de diagnóstico y tratamiento eficaces de la DCV.

**COMENTARIO:** La disfunción de las cuerdas vocales es un síndrome que frecuentemente se supone que se presenta solamente de manera dramática en mujeres y niñas con un trastorno psiquiátrico importante. Este estudio retrospectivo de control de caso pone en relieve el hecho que muchos pacientes con DCV son varones. En comparación con los pacientes asmáticos, los pacientes con DCV no presentan una utilización más alta de los servicios de emergencia ni de hospitalización. Los pacientes con DCV sí tienen un total de visitas médicas significativamente más alto.

S. A. T.

Mikita J, Parker J: High levels of medical utilization by ambulatory patients with vocal cord dysfunction as compared to age- and gender-matched asthmatics. *Chest*. 2006;129:905-908.



## Más sobre la ciclesonida en el asma grave

**P**ARA reducir los eventos adversos sistémicos en los pacientes con asma persistente, se pueden reemplazar los corticoesteroides orales (CEO) por los Corticoesteroides inhalados (CEI). La ciclesonida, un nuevo CSI que está siendo desarrollado para el asma persistente, tiene un

perfil terapéutico y de seguridad favorable que podría hacerlo apropiado como terapia de ahorro de los CEO. Este estudio aleatorizado y controlado examinó los efectos de la ciclesonida sobre los requerimientos de prednisona oral y los resultados de seguridad en pacientes con asma grave y persistente.

El estudio multicéntrico incluyó 141 pacientes adultos y adolescentes con asma grave y persistente dependiente de los CEO. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir 640 ó 1.280 µg por día de ciclesonida o placebo por vía de un inhalador dosificador. La dosis de prednisona se redujo escalonadamente según criterios definidos, en base a los resultados de evaluaciones semanales. Se evaluaron los efectos de la ciclesonida sobre el uso de la prednisona oral, junto con los efectos sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y sobre la función pulmonar.

Después de 12 semanas, la dosis de prednisona oral se redujo en un 47% en el grupo ciclesonida 640 µg/d y en un 63% en el grupo ciclesonida 1.280 µg/d. Por contraste, la dosis de CEO aumentó en un 4% en el grupo placebo. Alrededor del 30% de los pacientes asignados a la ciclesonida pudo dejar de tomar prednisona, en comparación con un 11% del grupo placebo. En comparación con el placebo, la ciclesonida estuvo asociada con una mejoría significativa del FEV<sub>1</sub>, sin un aumento de los eventos adversos.

La ciclesonida inhalada reduce los requerimientos de CEO al mismo tiempo que mantiene un control de la enfermedad en los pacientes con asma grave y persistente. Las reducciones en la dosis de prednisona se asocian a una menor supresión del eje HPA. Con más estudio, la ciclesonida podría ofrecer una terapia de ahorro de los CEO para los pacientes con asma persistente.

**COMENTARIO:** Este estudio de fase 3 demuestra la capacidad de la ciclesonida inhalada de reducir considerablemente la dependencia crónica sobre los corticoesteroides sistémicos para mantener un control del asma grave. Como primer "esteroide suave" candidato a recibir aprobación por la FDA, la ciclesonida tiene varias cualidades deseables que podría resultar en un mejor índice terapéutico en comparación con los agentes disponibles en la actualidad. El éxito comercial de la ciclesonida, sin embargo, podría depender de que la FDA permita una ficha técnica de producto que sugiera que es un "esteroide seguro."

S. A. T.

Bateman E, Karpel J, Casale T, et al: Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma.

*Chest*. 2006;129:1176-1187.



## Una mirada prospectiva a los efectos colaterales de la inmunoterapia

**L**OS Los efectos colaterales tienen un impacto importante sobre el cociente costo/beneficio de la inmunoterapia alergenoespecífica (ITAE), pero la mayoría de los datos relativos a este tema provienen de estudios pequeños, con estimados de la tasa de reacciones sistémicas que varían. Se dan a conocer los hallazgos de una base de datos clínicos sobre los efectos colaterales de la ITAE.

Cuatro clínicas de alergia de Copenhague informaron



en forma prospectiva durante 3 años los datos relativos a todo paciente nuevo que recibía ITAE. Correspondía presentar un informe cuando el paciente comenzaba el tratamiento, cuando alcanzaba la dosis de mantenimiento, o cuando experimentaba un efecto colateral de naturaleza sistémica. El análisis incluyó datos provenientes de 1.038 pacientes que recibían ITAE con 1.709 alérgenos por un total de 23.047 inyecciones de ITAE.

Para el final del tercer año, 763 pacientes habían alcanzado su dosis de ITAE de mantenimiento con 1.250 alérgenos, incluso 455 pacientes de un subgrupo de 625 que recibían un solo alérgeno por día. En un 4% de los pacientes el tratamiento con ITAE se suspendió debido a reacciones sistémicas o locales o a un empeoramiento de los síntomas de alergia. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis de mantenimiento sin efectos colaterales fue del 77% para los tratados con un solo alérgeno por día y del 71% para los tratados con más de un alérgeno por día. Los pacientes con la menor probabilidad de alcanzar estos resultados fueron los que recibían alérgeno de hierba, seguidos por los que recibían alérgeno de gato y de ácaro del polvo doméstico.

Se observó un total de 582 efectos colaterales sistémicos, que afectaron a 341 pacientes. El 78% de aquéllos fueron reacciones leves de grado 2, mientras que un 20% fueron de grado 3 y un 1% fueron de grado 4. El alérgeno con más probabilidad de causar efectos colaterales sistémicos fue el de hierba; todas las reacciones graves correspondieron al "timothy" (*Phleum pratense*). El riesgo de sufrir un efecto colateral no estuvo relacionado con el sexo del paciente ni con antecedentes de asma.

Este estudio prospectivo revela en los pacientes que recibían ITAE un riesgo variable de efectos colaterales según el alérgeno empleado. Los hallazgos ilustran las tasas de efectos colaterales, incluso las diferencias en el perfil de efectos colaterales de los distintos alérgenos. Se necesitan estudios multicéntricos, que posiblemente deban incluir bases electrónicas de datos clínicos, para proporcionar una monitorización más eficiente de los efectos colaterales de la ITAE.

**COMENTARIO:** Optimizar el índice terapéutico de la ITAE es un desafío difícil, pero es una responsabilidad fundamental de la práctica de los alergólogos. Este estudio danés informa sobre datos de seguridad cuidadosamente recogidos en forma prospectiva con respecto a más de 23.000 inyecciones de inmunoterapia. Hubo varios hallazgos notables, incluso el hecho que ni el sexo ni el diagnóstico de asma influyeron sobre la frecuencia de las reacciones sistémicas. Había, sin embargo, diferencias notables en los perfiles de reacción a los distintos alérgenos. Por ejemplo, la probabilidad de causar reacciones sistémicas fue más alta con el polen de hierba, que fue responsable de la mayor proporción de reacciones graves. Los autores proponen la creación en la Internet de una base de datos para registrar todas las inyecciones de rutina administradas por los alergólogos. Un editorial que acompaña al artículo pregunta "¿Cuán seguro es seguro?" (*Clin Exp Allergy*. 2006;36:251-253.)

S. A. T.

Winther L, Arnved J, Malling H-J, et al: Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study.

*Clin Exp Allergy*. 2006;36:254-260. ♦♦

## Ventajas de la vida rural

SE necesita información no solamente acerca de los factores de riesgo, sino también acerca de los factores que protegen contra el desarrollo de las enfermedades alérgicas en los niños. Se compararon las tasas de enfermedades alérgicas y de sensibilización en niños de familias rurales, familias antroposóficas y familias de referencia, incluso la identificación de factores de protección.

Parte del proyecto llamado Prevention of Allergy Risk Factors for Sensitization In Children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle (PARSIFAL), un estudio representativo transversal, incluyó casi 15.000 niños, de 5 a 13 años de edad, de cinco países europeos. Se comparó el desarrollo de enfermedades alérgicas y factores asociados en niños criados en familias rurales, en niños que concurrían a escuelas Steiner, en niños cuyas familias seguían un estilo de vida antroposófico (uso limitado de antibióticos y vacunaciones, entre otras características), y en niños pertenecientes a familias de referencia.

En comparación con los niños de referencia, los niños de familias rurales tenían una tasa de rinoconjuntivitis actual (cociente de probabilidad [CP] ajustado de 0,50), y de sensibilización atópica basada en una determinación de la IgE alérgenospecífica (CP 0,53) más bajas. El hecho de criarse en una chacra se acompañó también con una tasa menor de respiración sibilante, eccema atópico y asma. Si bien el estilo de vida antroposófico también pareció tener un efecto protector, las diferencias no fueron grandes: CP ajustado de 0,69 para la rinoconjuntivitis actual y 0,73 para la sensibilización atópica.

En los niños, criarse en una chacra tiene un efecto protector contra la sensibilización atópica y las enfermedades alérgicas. Esto podría estar relacionado con una mayor exposición a los microbios asociados con los animales de chacra, si bien se necesita estudiar más los factores protectores específicos. Se observó un efecto protector en el estilo de vida antroposófico, pero no tan intenso ni tan uniforme como en los niños de familias rurales.

**COMENTARIO:** Este estudio de gran magnitud compara la prevalencia de enfermedades alérgicas y de sensibilización en familias rurales o antroposóficas y sus respectivos grupos de referencia en cinco países europeos. Contribuye a la creciente evidencia de que el estilo de vida rural protege contra las enfermedades alérgicas. Vivir en una chacra causa exposición a endotoxinas, helmintos, lactobacilos y micobacterias saprófitas, lo que sugiere que una diversidad de factores actúan recíprocamente para inhibir el estado alérgico. Si bien no se puede aplicar necesariamente a todas las personas, la clave está en identificar a los que tienen probabilidad de beneficiarse en mayor grado.

E. J. B.

Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, et al: Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle—the PARSIFAL study.

*Allergy*. 2006;61:414-421. ♦♦

## Quien con perros se echa, con pulgas se levanta

**E**N los países en desarrollo, como la India, vivir en una zona rural podrá asociarse con una tasa menor de asma infantil. Se compararon las tasas de asma y estado alérgico en niños, según que viviesen en zonas urbanas o zonas rurales de la India, y se evaluó el papel de la exposición a animales y microbios.

El estudio incluyó muestras aleatorizadas de 50 niños de una zona urbana y 50 de una zona rural del sur de India. Para evaluar la presencia de enfermedades alérgicas y de asma, se empleó un cuestionario y se hicieron visitas al hogar. Se evaluaron también factores relacionados con la salud, el estilo de vida, y el ambiente, incluso la medición de endotoxina en muestras de polvo. Los niños se sometieron a la prueba epicutánea con alérgenos comunes.

Se informó asma en un 8% en el ambiente rural frente a un 30% en los niños urbanos. La rinitis también fue menos frecuente en los niños rurales: 22% frente a 42%. La tasa de sensibilización atópica fue de un 36% en los niños rurales frente a un 58% en los niños urbanos. La mediana del nivel de endotoxina en las muestras de polvo en los hogares rurales frente a los urbanos fue de 6,50 y  $1,27 \times 10^4$  UE/m<sup>2</sup>, respectivamente. Según el análisis multivariable, el contacto con animales de puertas afuera y la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad estaban asociados independientemente con un riesgo reducido de sensibilización atópica: cocientes de probabilidad ajustados de 0,3 y 0,2, respectivamente. Los niños que vivían en viviendas con piso de barro (en el que se empleaba rutinariamente estiércol vacuno) tenían una tasa de respiración sibilante más baja—cociente de probabilidad ajustado de 0,1.

En la India, los niños que viven en zonas rurales tienen tasas de atopía y de enfermedades alérgicas más bajas en comparación con los niños urbanos. En este efecto protector parecen desempeñar un papel importante factores en el ambiente del hogar, incluso contacto con animales y piso de barro. El estudio adolece de varios factores de limitación importantes, incluso la pequeña magnitud de la muestra.

**COMENTARIO:** Si bien continúa acumulándose evidencia directa en favor de la hipótesis de la higiene, ésta no es una explicación probable de la epidemia mundial de alergia. En este estudio de pequeña magnitud con múltiples variables, existe claramente la posibilidad de un error de interpretación de datos de tipo II. Sin embargo, estas observaciones geográfica y médicamente singulares son intrigantes, si bien es poco probable que la vaca se vuelva sagrada (o se emplee el estiércol vacuno rutinariamente) en los Estados Unidos.

A. M.

Vedanthan PK, Mahesh PA, Vedanthan R, et al: Effect of animal contact and microbial exposures on the prevalence of atopy and asthma in urban vs rural children in India.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:571-578. ♦♦

## El montelukast oral en el asma aguda en la niñez

**L**AS exacerbaciones agudas del asma se asocian con niveles elevados de leucotrienos urinarios, que disminuyen a medida que el acceso se resuelve. Los antagonistas de los receptores de leucotrieno se incluyen en las recomendaciones para el tratamiento del asma crónica, pero no del asma aguda. Este estudio evaluó la seguridad y la eficacia del agregado de montelukast por vía oral al tratamiento inicial del asma aguda en niños jóvenes.

El estudio incluyó a 50 niños, de 2 a 5 años de edad, vistos para ser tratados por exacerbaciones agudas del asma, de leves a moderadas. Todos los niños tenían antecedentes clínicos de asma intermitente, para la cual recibían solamente broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  de acción corta. Los niños se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento inicial que incluía 4 mg de montelukast oral o placebo oral; ambos grupos recibieron salbutamol por inhalación. Se monitorizaron por procedimiento doble ciego la puntuación del índice pulmonar, la frecuencia respiratoria y el pulso durante las 4 horas subsiguientes al tratamiento.

Comenzando a los 90 minutos, la puntuación del índice pulmonar y la frecuencia respiratoria estaban significativamente más bajos en los niños que recibían montelukast. Las diferencias permanecieron significativas a los 120, 180 y 240 minutos. El promedio de la frecuencia del pulso también era menor en el grupo montelukast. A la hora de comenzado el tratamiento, hubo que recurrir a los esteroides por vía oral en un 20,8% de los niños asignados al montelukast frente a un 38,5% de los niños del grupo placebo. No hubo diferencia en la tasa de hospitalización.

En los niños de edad preescolar, el agregado de montelukast por vía oral al salbutamol por inhalación rinde una mejoría clínica más grande, que incluye un menor requerimiento de terapia oral con esteroides. El montelukast es bien tolerado, sin evidencia de efectos adversos.

**COMENTARIO:** La ficha técnica de todos los modificadores de los leucotrienos actuales incluye una declaración de que esta terapia es para el manejo crónico y que no debe ser usada en el asma aguda. Habiendo participado en un estudio clínico del montelukast administrado por vía intravenosa en el asma aguda, estoy convencido de que proporciona un beneficio clínico. Esta observación ha sido confirmada en datos publicados con zafirlukast oral y con montelukast oral e intravenoso. El presente artículo contribuye a la literatura del asma aguda al referirse al uso del montelukast oral en niños jóvenes con asma aguda. Si bien el índice de hospitalización no fue diferente entre los grupos placebo y montelukast, el estudio es demasiado pequeño para detectar una diferencia. Yo daría consideración a este tratamiento en el departamento de emergencia en la actualidad.

D. K. L.

Harmaneci K, Barkirtas A, Turktas I, et al: Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:731-735. ♦♦



## El tiempo lo dirá: el yunque dura más que el martillo

**S**E ha demostrado que hay una expresión de fosfodiesterasa de tipo 4 (FDE4) en las células inflamatorias que participan en la patogénesis del asma. El roflumilast es uno de varios inhibidores selectivos de la FDE4 que se están desarrollando como tratamiento del asma y de otras enfermedades respiratorias obstructivas. Se evaluaron la seguridad y eficacia del roflumilast en el tratamiento del asma de leve a moderada.

Este estudio de determinación de dosis incluyó a 693 pacientes con asma de leve a moderada. Durante un período preliminar de 1 a 3 semanas con placebo, los pacientes presentaron un FEV<sub>1</sub> promedio del 73% de lo pronosticado. Se asignaron entonces aleatoriamente a recibir roflumilast oral en dosis de 100, 250, ó 500 µg una vez por día. Se compararon los cambios en el FEV<sub>1</sub> y en el flujo espiratorio máximo matutino y vespertino según grupo de dosificación.

Todos los grupos presentaron un mejoría del FEV<sub>1</sub> en comparación con la línea base: 260 ml para la dosis de 100 µg, 320 ml para la dosis de 250 µg, y 400 ml para la dosis de 500 µg. La diferencia entre las dosis de 100 y 500 µg fue significativa. El tratamiento se asoció además a una mejoría de 3% a 6% en el flujo espiratorio máximo de la mañana. Tanto para el flujo espiratorio máximo matutino como vespertino, la diferencia entre la dosis menor y mayor de roflumilast fue significativa. El tratamiento fue bien tolerado, si bien los eventos adversos fueron ligeramente más frecuentes a la dosis de 500 µg. No hubo cambios clínicamente significativos en las variables de laboratorio.

El roflumilast oral mejora el FEV<sub>1</sub> en los pacientes con asma de leve a moderada en forma relacionada con la dosis. Las mejorías de la función pulmonar son de magnitud similar a las logradas con otros tratamientos para el asma. Se necesita más estudio para comparar este inhibidor oral de la FDE4 con otros medicamentos antiinflamatorios.

**COMENTARIO:** *La falta de aceptación de algunos de nuestros regímenes de inhalación y la evidencia de que hay necesidades no satisfechas según lo perciben los pacientes apuntan a la necesidad de contar con recursos terapéuticos adicionales. Este estudio revela una respuesta convincente pero llana al roflumilast, relacionada con la dosis. Los resultados revelan un aumento del FEV<sub>1</sub> con un aumento de la dosis, pero no tal diferencia en la puntuación de síntomas. El papel de una terapia oral, relativamente segura, será objeto de debate hasta que se lleve a cabo un estudio de largo plazo en confrontación directa con los esteroides inhalados o los modificadores de leucotrieno en dosis bajas. En el ínterin, los médicos tendrán que recurrir a su propio criterio para decidir el lugar que les corresponde a los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa en nuestro régimen terapéutico. Véase además la editorial del Dr. Lipworth que acompaña al artículo. (Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:640-642.)*

D. K. L.

Bateman ED, Izquierdo JL, Hamest U, et al: Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:679-686. ♦♦

## Quienquiera haya sido el padre de una enfermedad, la madre fue la mala dieta

**H**AY pocos datos basados en población acerca de las tasas de hipersensibilidad a los alimentos – sea alérgica o no – en los lactantes. Este estudio evaluó la incidencia de hipersensibilidad a los alimentos – según referida por los padres y confirmada por pruebas objetivas – en los niños durante el primer año de vida.

Este estudio de cohorte de nacimiento incluyó 969 lactantes nacidos en la Isla de Wight, Reino Unido, durante un período de un año. Los padres proporcionaron información sobre las prácticas de alimentación y síntomas de atopía al llegar los niños a la edad de 3, 6 y 9 meses. A la edad de 12 meses se efectuó un examen médico y pruebas epicutáneas. Los niños respecto a los cuales se refirió reacciones adversas a los alimentos fueron sometidos pruebas de provocación alimentaria.

Las tasas de reacciones alimentarias adversas referidas por los padres fueron del 14,2 % a los 3 meses, 9,1% a los 6 meses, y 7,2% a los 9 meses. Las pruebas epicutáneas revelaron que un 1,0% de los lactantes estaban sensibilizados a aeroalergenos y un 2,2% a alergenitos alimentarios. Las pruebas de provocación alimentaria de rótulo abierto condujeron al diagnóstico de hipersensibilidad a los alimentos en un 1,4% de los lactantes de 6 a 9 meses y en un 2,8% entre los 9 y 12 meses. Las tasas de diagnóstico en base a las pruebas de provocación alimentaria de tipo doble ciego y controlados con placebo (DADCCP) fueron de 0,9% y 2,5%, respectivamente. Globalmente durante el primer año de vida, el diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria se confirmó en un 3,6% de los lactantes por medio de pruebas de provocación alimentaria orales y un 1,5% por medio de DADCCP. Incluyendo los pacientes con antecedentes claros que no requerían pruebas de provocación alimentaria, la incidencia acumulativa de hipersensibilidad a los alimentos fue de 4,0%.

Una cuarta parte de los padres refieren hipersensibilidad alimentaria en los lactantes durante el primer año de vida. Sin embargo, solamente en una proporción de 1 en 8 de estos niños se les hace el diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria en base a las pruebas de provocación orales con alimento. Los autores hacen hincapié en la necesidad de diagnosticar correctamente la hipersensibilidad a los alimentos en los lactantes para evitar restricciones dietéticas innecesarias.

**COMENTARIO:** *Hay varios estudios de la prevalencia de la alergia a los alimentos en los lactantes, pero son pocos los que han estudiado en forma prospectiva y objetiva a niños con “hipersensibilidad” alimentaria referida por los padres. Este estudio se llevó a cabo prospectivamente en una cohorte de 969 niños británicos e incorporó los antecedentes, la prueba epicutánea, las pruebas de provocación alimentaria a rótulo abierto y luego DADCCP. La tasa más elevada de síntomas referidos por los padres se observó en los 3 primeros meses de vida, pero muchos eran de naturaleza gastrointestinal y probablemente no alérgica. Es interesante notar que, en la provocación, la gran mayoría de las reacciones inmediatas/tempranas (de 0 a 5 horas; ej: ronchas) se debieron al huevo (no a la leche), y la mayoría de*





las reacciones demoradas (ej: diarrea más de un día después de la provocación), a la leche.

R. J. M.

Venter C, Pereira B, Grundy J, et al: Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1118-1124. ♦♦

**A**LEGANDO un posible aumento del riesgo de alergia, las directrices actuales recomiendan esperar al menos 4 meses antes de introducir alimentos sólidos en la dieta de los lactantes. La investigación en la que se apoya esta recomendación fue evaluada por metaanálisis.

Se hizo una investigación de la literatura para identificar estudios de los efectos de la alimentación temprana con alimentos sólidos sobre el riesgo de alergia. Se identificaron 13 estudios que evaluaban consecuencias tales como eccema, asma, respiración sibilante y alergia alimentaria. Solamente un estudio era aleatorizado. Cinco estudios sugerían que la alimentación sólida temprana se asocia con un riesgo aumentado de eccema. En un informe, este aumento del riesgo de eccema persistía 10 años más tarde. Pero otros cuatro estudios no encontraron ningún efecto sobre el riesgo de eccema.

Hubo un resultado que sugería un aumento del riesgo de alergia al polen con la alimentación temprana. No se notaron asociaciones significativas para ninguno de los demás resultados evaluados, incluso el asma persistente, la alergia alimentaria persistente, la rinitis alérgica o la alergia a la caspa animal.

Los datos disponibles no proporcionan prueba convincente de ninguna asociación entre la introducción temprana de alimentos sólidos y el riesgo de alergia. Los hallazgos tienen trascendencia para las directrices clínicas y para el asesoramiento de los padres. Los autores hacen notar las deficiencias de la investigación en esta área.

**COMENTARIO:** Este metaanálisis identificó 13 estudios de la introducción temprana de alimentos sólidos de protocolo aleatorizado y controlado con placebo, de control de caso, o de serie de cohorte. En cinco estudios se encontró una asociación positiva entre la alimentación sólida temprana y el eccema, pero en otros cuatro no se encontró tal asociación. En resumidas cuentas, los datos que asocian la alimentación sólida temprana con el desarrollo de alergia son contradictorios. Probablemente deberíamos modificar nuestro consejo a los padres de lactantes con respecto a evitar estrictamente todos los sólidos durante los primeros 4 meses de vida.

S. M. F.

Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA: Systemic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:502-507. ♦♦

## Quizás pidiendo lo imposible, obtendremos lo posible

**L**A educación en el automanejo del asma es una importante prioridad para los niños con asma y para sus familias. Se describen el desarrollo y la evaluación de un programa de instrucción con base en un departamento de emergencias.

Se implementó el programa Child Asthma Research to Elevated Standards (CARES) de Hawaii en cuatro hospitales al servicio de diversas comunidades de Honolulu y alrededores. Una fase inicial de recolección de datos incluyó un programa de instrucción para profesionales de departamentos de emergencias (DE) o basados en la comunidad, con un enfoque en el cumplimiento de las directrices de atención al asma, el empleo de un sistema de clasificación de la gravedad del asma crónica, y la importancia de los medicamentos de control a largo plazo y los planes de acción escritos. Esta fase fue seguida por una intervención instructiva para los pacientes y sus familias durante las visitas al DE debidas a asma. La intervención incluyó un plan temporal escrito de acción para el asma basado en la clasificación de la gravedad crónica del niño y poniendo énfasis sobre la necesidad de la medicación de control a largo plazo y de un seguimiento sin demora por el médico de atención primaria (MAP).

La evaluación y el seguimiento incluyeron 706 pacientes vistos durante la fase I y 353 vistos durante la fase II. En el momento de la visita al DE, la mayoría de los pacientes no estaban usando medicamentos de control a largo plazo ni tenían un plan de acción escrito para el asma. El porcentaje de pacientes con un plan de acción aumentó del 13,6% al ser admitidos al 91,2% al ser dados de alta. La intervención también se asoció a un aumento significativo del uso diario de medicamentos de control por los pacientes con asma persistente.

El proyecto CARES de Hawaii demuestra que la educación acerca del asma puede ser impartida efectivamente en el DE. El proyecto pone en relieve la importancia de que los médicos del DE prescriban medicamentos de control del asma a largo plazo y proporcionen planes de acción temporales para el asma. En el caso del asma, y otras enfermedades crónicas, estos médicos pueden ampliar su intervención, de proporcionar atención aguda solamente, a proporcionar atención crónica en colaboración con los médicos de la comunidad.

**COMENTARIO:** Algunas de las cuestiones importantes para el niño tratado en el departamento de emergencia por asma aguda es el seguimiento oportuno con el médico de atención primaria (ya sea que el niño ya lo tenga o se trate de un médico nuevo), la continuación o la iniciación de la medicación de control del asma, y volver a poner énfasis en el plan de manejo del asma existente o iniciar uno nuevo. Los autores informan sobre un plan comunitario amplio de Hawaii que permitió al médico de emergencia prescribir medicamentos de control y formular planes "temporales" de manejo del asma, hasta que el niño pudiese ser visto por un médico de atención primaria, preferiblemente en el término de un día. Un seguimiento de tres meses de los niños con asma persistente indicó que el empleo metódico de los medicamentos de

control del asma había aumentado del 18% al 36%.

J. A. A.

Boyчук RB, DeMesa CJ, Kiyabu KM, et al: Change in approach and delivery of medical care in children with asthma: results from a multicenter emergency department educational asthma management program. *Pediatrics*. 2006;117:S145-S152. ♦♦

## Más sobre los probióticos

**L**A sensibilización a los alimentos puede estar asociada con el desarrollo de dermatitis atópica (DA) en los niños jóvenes. Estudios anteriores han sugerido que el tratamiento probiótico puede reducir la gravedad de la DA en los lactantes y niños jóvenes; un estudio reveló una mejoría significativa solamente en los niños atópicos. Se evaluó una combinación de probióticos en niños con DA establecida.

El estudio, aleatorizado y controlado, incluyó 59 niños atópicos con dermatitis actual. Un grupo recibió los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacteria lactis*,  $2 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonia/g en forma de polvo para mezclar con alimentos o agua. El otro grupo recibió placebo. El tratamiento continuó por 4 semanas. Los efectos sobre la DA se evaluaron usando el instrumento SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD).

Después de ajustar según la puntuación SCORAD de línea base, no hubo una mejoría significativa de la DA después de 12 semanas de tratamiento probiótico. Sin embargo, hubo un beneficio significativo entre los niños sensibilizados a los alimentos: promedio geométrico del cociente SCORAD de 0,73. No hubo diferencia entre grupos en el uso de antibióticos durante el estudio.

En los niños con AD, el tratamiento probiótico parece reducir la gravedad de la enfermedad solamente entre los pacientes sensibilizados a los alimentos, pero no a los alérgenos ambientales. Si bien se necesita más estudio, los beneficios de los probióticos en la DA podrían reflejar efectos gastrointestinales locales.

**COMENTARIO:** Se conjetura que los probióticos, o sea "bacterias promotoras de la salud", contribuyen a prevenir o mejorar la DA al fomentar una tolerancia inmunitaria en la mucosa intestinal a los antígenos no bacterianos. En este estudio, la administración oral diaria de probióticos resultó en una mejoría poco importante en el eccema solamente en los niños con DA sensibilizados a los alimentos. Si bien se van acumulando datos relativos a la eficacia de la terapia probiótica, queda por verse si este enfoque ganará aceptación general. S. A. T.

Sistek D, Kelly R, Stanley T, et al: Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?

*Clin Exp Allergy*. 2006;36:629-633. ♦♦

## BREVES CLÍNICOS

### La azatioprina en la dermatitis atópica

**E**STUDIOS a rótulo abierto han sugerido que la azatioprina podría ser eficaz en el tratamiento del eccema atópico de moderado a grave. Este estudio aleatorizado y controlado con placebo evaluó los beneficios clínicos de la azatioprina en 89 pacientes que continuaron teniendo eccema atópico activo a pesar de una terapia tópica óptima. La dosis de azatioprina se ajustó según la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), que refleja los efectos del polimorfismo de la TPMT sobre la toxicidad medicamentosa. Completaron el estudio el 86% de los pacientes. La puntuación promedio de actividad de la enfermedad mejoró en un 37% con la azatioprina frente a un 20% con placebo. La azatioprina fue bien tolerada, a pesar de la hipersensibilidad medicamentosa en dos pacientes. La azatioprina es un tratamiento clínicamente útil en el eccema de moderado a grave. Basar la dosis en la actividad de la TPMT limita la toxicidad y conserva la eficacia del tratamiento.

**COMENTARIO:** Este estudio indica que, como monoterapia sistémica, la azatioprina constituye una terapia adicional eficaz y bien tolerada en el eccema atópico moderado o grave. Al medir la actividad de la TPMT, estos autores pudieron evitar en gran medida efectos tóxicos graves y llevar la dosis al máximo. El estudio permitió continuar el uso de emolientes y esteroides tópicos. Se necesitará más estudio para evaluar la eficacia de la azatioprina en comparación con un inmunomodulador tópico, como el tacrolimus.

E. J. B.

Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ: Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial.

*Lancet*. 2006;367:839-846. ♦♦

### Una manzana podrida no echa a perder las demás

**L**AS reacciones alérgicas a las manzanas son comunes, pero poco se conoce acerca de la alergenidad de distintas variedades de esta popular fruta. Se compararon los perfiles antigénicos y alérgicos de 10 variedades de manzana, incluso la determinación del contenido de Mal d3. La electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato sódico reveló diferencias significativas en el perfil antigénico. Todas las muestras revelaron una banda en 9 kDa, correspondiente a Mal d 3. En la prueba epicutánea en los pacientes con síndrome de alergia oral, la variedad de manzana con el contenido más alto de esta proteína produjo las ronchas más grandes. Las distintas variedades de manzana presentaron diferencias significativas en su antigenicidad y alergenidad. La más alérgica parece ser la "Starking", que podría ser la mejor para usar en extractos de diagnóstico.

**COMENTARIO:** Mientras que los pacientes han reconocido la sensibilidad clínica a la manzana por décadas, tenemos poca información con respecto a la antigenicidad relativa de las distintas variedades. Parece ser que si bien hay una variación antigénica considerable, no hay manzanas inocuas.

A. M.

Carnés J, Ferrer A, Fernández-Caldas E: Allergenicity of 10 different apple varieties.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:564-570. ♦♦

## Es posible que las directrices representen mal a los asmáticos jóvenes

**L**AS directrices del Programa Nacional de Información y Prevención del Asma (National Asthma Education Prevention Program, NAEPP) para la clasificación de la gravedad del asma se basan en la opinión de expertos, no en pruebas derivadas de la investigación. Este estudio evaluó el desempeño de los criterios del NAEPP en la clasificación de la gravedad del asma en una población de niños centrouurbanos. Se comparó la gravedad según directrices con la morbilidad por asma observada durante el año precedente. Este análisis retrospectivo incluyó 826 niños asmáticos evaluados en una clínica móvil de asma del sur de California. La edad era de 2 años o menos en el 10,8% de los niños, de 3 a 5 años en el 26,9%, y más de 5 años en el 62,3%. El 60,5% de los pacientes eran varones y el 80,9% eran hispanos. La clasificación según gravedad era leve intermitente en un 34,4%, leve persistente en un 10,2%, moderada persistente en un 31,5%, y grave persistente en un 24,0%. La gravedad según criterios del NAEPP estaba claramente relacionada con la morbilidad del asma. Sin embargo, la relación entre la utilización de los servicios de atención médica y la gravedad fue apenas significativa en los niños de 3 a 5 años de edad, y fue no significativa en los niños de 2 años o menos. Las directrices del NAEPP pueden subestimar la gravedad del asma en los niños de menos de 5 años de edad. La morbilidad por asma en el año precedente podría ser una consideración importante en este grupo etario.

**COMENTARIOS:** Cuando la madre le pregunta al especialista de asma si su hijo de 3 años, que juega feliz en el consultorio, tiene asma, la respuesta puede no ser simple. A esta edad, los episodios de dificultad respiratoria son generalmente intermitentes y estacionales. Frecuentemente el especialista tiene que basarse en las observaciones de otras personas y en ensayos terapéuticos. El niño es demasiado joven para someterlo a pruebas de la función pulmonar. Quizás la información más objetiva sea la evidencia de episodios repetidos de problemas respiratorios – documentada en caso ideal con un examen por un profesional médico – que responden favorablemente a un broncodilatador administrado por nebulización. Conuerdo con los autores de este estudio de California que las decisiones relativas al manejo del asma en los niños jóvenes se deben formular en base a las experiencias del año precedente, no simplemente en base a los “síntomas diurnos y nocturnos”.

J.A.A.



Galant SP, Morpew T, Amaro S, Liao O: Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity.

Pediatrics. 2006;117:1038-1045. ♦♦

## La degradación de la histamina está reducida en el EA

**E**STUDIOS anteriores han sugerido que la intolerancia alimentaria no mediada por la IgE causada por la histamina podría estar relacionada con una degradación disminuida de ésta, que se refleja en una menor actividad de la diaminoxidasa. Se evaluaron los síntomas de intolerancia a la histamina (ITH) y los niveles de diaminoxidasa en 162 pacientes con eccema atópico (EA), 124 pacientes sin EA con ITH, y 85 controles normales. Los pacientes con EA tenían más probabilidad que los controles de tener niveles reducidos de diaminoxidasa, conducentes a síntomas de ITH, tales como dolor de cabeza crónico, dolor de cabeza premenstrual y dismenorrea, e intolerancia a los alimentos ricos en histamina y al alcohol. Los niveles reducidos en diaminoxidasa no se relacionaron con los niveles de vitamina B6, cobre, o zinc. Diecisiete pacientes con EA con nivel bajo de diaminoxidasa y síntomas de ITH presentaron una mejoría clínica significativa con una dieta libre de histamina y tratamiento antihistamínico oral. En algunos pacientes con EA, un nivel elevado de histamina y una capacidad reducida de degradación de la misma podrían afectar el curso clínico. Estos hallazgos tienen importancia para el manejo de la EA en los pacientes con síntomas de ITH.

**COMENTARIOS:** Algunas personas con eccema atópico no tienen alergias detectables. Este artículo sugiere que un subgrupo de tales pacientes tiene una capacidad reducida de degradación de la histamina, basada en una reducción de la actividad de diaminoxidasa. Una dieta pobre en histamina podría contribuir a la mejoría.

R. J. M.

Maintz L, Benfadal S, Allam J, et al: Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1106-1112. ♦♦

## El concentrado de C1-inhibidor en el angioedema hereditario

**A**DMINISTRADO por vía intravenosa por profesionales de atención a la salud, el concentrado de C1-inhibidor ofrece un tratamiento y una prevención eficaz de los ataques de angioedema causados por la deficiencia de C1-inhibidor. Se describe una experiencia con la autoadministración de concentrado de C1-inhibidor en pacientes con deficiencia heredada o adquirida de C1-inhibidor. Después de ser entrenados, todos los pacientes pudieron autoadministrarse el tratamiento con el concentrado; la tasa de falla técnica fue de menos del 2%. En 31 pacientes con tratamiento según demanda, la demora en iniciarse el alivio de los ataques se





redujo en aproximadamente 2 horas y la demora a la resolución completa se redujo a 8 horas. En 12 pacientes que usaron el C1-inhibidor profilácticamente, la tasa mensual de ataques disminuyó de 4,0 a 0,3. La autoadministración de concentrado de C1-inhibidor por vía intravenosa es beneficiosa para la prevención o el tratamiento de los ataques graves de angioedema causados por la deficiencia de C1-inhibidor. Esta es una opción factible para facilitar el tratamiento rápido de los ataques o para prevenir el angioedema en pacientes con ataques muy frecuentes.

**COMENTARIO:** La autoadministración sin demora de concentrado de inhibidor de la esterasa C1 no solamente reduce la gravedad y la duración de los ataques en pacientes con angioedema hereditario, sino que el tratamiento semanal de rutina proporcionó una profilaxis contra los ataques futuros. Si bien este estudio no enfocó el tema específicamente, esta terapia podría proporcionar una mejoría significativa de la calidad de vida de estos pacientes.

S. M. F.

Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE: Self-administration of C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency.

*J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:904-908. ♦♦

## Prevalencia del asma en el Reino Unido

**ESTUDIOS** efectuados en algunos países europeos sugieren que el aumento reciente del asma en la niñez se ha estabilizado. Se llevó a cabo en el Reino Unido una encuesta para evaluar los cambios en la prevalencia del asma de la niñez en los últimos 30 años. Se compararon los resultados de una encuesta realizada en 2003 con escolares de 12 años de edad en el sur de Gales con los resultados de encuestas efectuadas en 1973 y 1988. La prevalencia de respiración sibilante aumentó del 9,8% en 1973 al 15,2% en 1988 y al 19,7% en 2003. Las tasas de asma referida fueron de 5,5%, 12,0% y 27,3%. También aumentó la respiración sibilante atribuida a correr. La prevalencia de broncoconstricción inducida por el ejercicio, que aumentó entre 1973 y 1988, disminuyó en 2003. En contraste con informes provenientes de otros países europeos, la prevalencia de asma continúa aumentando en Gales.

**COMENTARIO:** Se llevó a cabo una encuesta de niños de 12 años de edad en escuelas del sur de Gales, en donde se habían efectuado encuestas similares en 1973 y 1988. La investigación incluyó un cuestionario para los padres y una prueba de tolerancia al ejercicio. El estudio reveló que la prevalencia de síntomas asmáticos ha continuado aumentando desde 1988. Esto se contraponen a estudios efectuados en niños italianos, suizos y alemanes, en los cuales la prevalencia de asma se ha estabilizado. La disminución en el asma inducida por ejercicio se atribuyó al mejor control de la enfermedad subyacente.

E. J. B.

Burr ML, Wat D, Evans C, et al: Asthma prevalence in 1973, 1988, and 2003.

*Thorax.* 2006;61:296-299. ♦♦

## RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

**COMENTARIO:** La hipótesis de la higiene, que se propuso inicialmente hace 15 años, ha conducido a muchas rutas de investigación prometedoras de la génesis de la atopía. Sin embargo, hasta ahora no hay una hipótesis unificadora que explique todas las observaciones. Quizás ello se deba a que tal hipótesis tendría que explicar muchas variables simultáneas, tales como las infecciones víricas y bacterianas, las características genotípicas y fenotípicas, así como la exposición ambiental.

R. J. M.

Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J: Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:402-405.

Y

Schaub B, Lauener R, von Mutius E: The many faces of the hygiene hypothesis.

*J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:969-977. ♦♦

**COMENTARIO:** Hay cierto interés en el desarrollo de la inmunoterapia sublingual (ITSL), principalmente debido a una supuesta facilidad de administración y seguridad. Sin embargo, hay una gran falta de datos sobre los que sea posible basar una comparación con la inmunoterapia subcutánea convencional (ITSC). Este repaso exhaustivo presenta los datos que existen con respecto a la eficacia y la seguridad de la ITSL. Hace hincapié en la abundancia de interrogantes no resueltos acerca de criterios tan básicos como la dosis e intervalos óptimos, el cumplimiento por los pacientes (o la falta del mismo) de la terapia hogareña no supervisada, y los ajustes de la dosis con motivo de reacciones y lagunas. Hay pocos estudios en pacientes con asma o con el empleo de mezclas de antígenos múltiples. No hay productos ITSL aprobados por la FDA. Es sorprendente que, en la medida en que mejor se puede determinar, las "reacciones graves" fueron más frecuentes en los estudios de ITSL combinados que las reacciones "casi fatales" con la ITSC. Queda mucho por aprender acerca de la ITSL antes de que se pueda usar.

R. J. M.

Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, et al: Mechanisms of asthma and allergic inflammation.

*J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1021-1035. ♦♦

**COMENTARIO:** Con excepción de la aspergilosis broncopulmonar, nuestros conocimientos del papel de los hongos en el asma grave es una labor en marcha. Esta revista propone que la sensibilización por hongos podría ser más difundida en los asmáticos graves.

B. E. C.

Denning DW, O'Driscoll BR, Hogabom CM, et al: The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence.

*Eur Respir J.* 2006;27:615-626. ♦♦



**COMENTARIO:** Esta revista proporciona un mejor entendimiento de los mecanismos celulares y de las repercusiones clínicas de la interacción entre los corticosteroides inhalados y la vasculatura de las vías respiratorias.

B. E. C.

Horvath G, Wanner A: *Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma.*

**Eur Respir J.** 2006;27:172-187. ♦♦

American College of  
Allergy, Asthma & Immunology

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

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