

# 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 10, Número 3

Mayo y junio de 2008

## No hay sensibilización intrauterina

UNA serie de datos, incluida la presencia de IgE alergenoespecífica en la sangre umbilical, indican que la sensibilización atópica puede tener lugar en el útero. En esto se basan las recomendaciones actuales de evitar la exposición a alérgenos durante el embarazo, aunque los estudios no han encontrado ningún efecto sobre el riesgo de sensibilización alérgica en niños de pocos meses de edad. Este estudio evaluó la importancia clínica de la IgE alergenoespecífica en la sangre umbilical de niños nacidos de madres con asma.

Se obtuvieron muestras de sangre de cordón umbilical de 243 niños de madres con asma comprobada, extraídas de un estudio de una cohorte de nacimiento. Se determinó en dichas muestras la presencia de IgE específica para alérgenos inhalados y alimentarios. También se detectó IgE en las muestras de sangre de lactantes obtenidas a los 6 meses, así como en las muestras de sus progenitores. Se determinó el nivel de

IgA en la sangre de cordón umbilical para evaluar la posibilidad de contaminación por sangre materna.

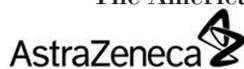
Catorce por ciento de las muestras de sangre de cordón umbilical tenían IgE específica contra alérgeno, principalmente frente a alérgenos inhalados. Sin embargo, ninguna de las 6 muestras de sangre tenía IgE específica para alérgenos presentes en la sangre de cordón. La IgE específica en la sangre de cordón umbilical era idéntica a la de la sangre materna en términos de especificidad contra alérgenos, nivel de IgE específica y proporción entre IgE total e IgE específica. Hubo una correlación positiva entre la IgE específica y la IgA encontradas en la sangre de cordón umbilical, lo que sugiere contaminación por sangre materna.

La presencia de IgE específica en la sangre de cordón umbilical de lactantes nacidos de madres asmáticas parece reflejar la contaminación de la sangre de cordón por sangre materna, más que la transferencia transplacentaria de IgE de la madre al feto. La correlación entre los niveles de IgE e IgA en la sangre de cordón, que no traspasa la barrera placentaria, respalda esta noción. Estos hallazgos desafían a la teoría que sostiene que la sensibilización alérgica ➤➤

## TABLA DE MATERIAS

- 1 No hay sensibilización intrauterina
- 2 Altas tasas de sensibilización cutánea en niños menores de 2 años
- 3 El óxido nítrico exhalado es un parámetro que refleja el control del asma en la práctica clínica cotidiana
- 3 Los productos químicos domésticos aumentan el riesgo de sibilancias en niños no atópicos
- 4 La inmunización DPT tardía podría reducir el riesgo de asma
- 4 Los tratamientos diarios para el asma tienen efectos diferentes y diversos sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio
- 5 El óxido nítrico exhalado identifica subgrupos de niños pequeños con respiración sibilante
- 5 Los esteroides inhalados potencian los efectos de los agonistas  $\beta_2$
- 6 Características del asma asociadas a la sensibilización a aeroalérgenos
- 6 Protocolo que induce la tolerancia en individuos con alergia grave a la leche
- 7 Los costos compartidos reducen el uso de medicamentos para el asma en niños
- 7 Un metaanálisis respalda el uso de ITSL para el asma alérgica en niños
- 8 ¿Pensando en tos ferina? Tal vez sean bocavirus
- 8 Reducción de los costos hospitalarios relacionados con el asma pediátrica
- 9 ¿Fumar es una enfermedad crónica?
- 9 ¿Pueden los síntomas de rinosinusitis predecir el beneficio de los antibióticos?
- 10 ¿Reduce la vacuna BCG el riesgo de enfermedad alérgica?
- 10 Los IECA causan el 30% de los casos de angioedema que atiende el departamento de emergencias
- 11 Un estudio examina las respuestas celulares a la ITSL
- 12 ¿Debemos usar la espirometría para la detección de EPOC?
- 12 Los esteroides inhalados en dosis altas son eficaces para el asma aguda
- 13 Los pesticidas aumentan el riesgo de asma atópica en mujeres granjeras
- 14 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

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



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

**DIRECTOR**

Anthony Montanaro, MD.  
Portland, Oregon

**DIRECTOR ADJUNTO**

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

**DIRECTORES ASISTENTES**

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

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

Marianne Frieri, MD.  
East Meadow, Nueva York

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

Kathleen R. May, MD.  
Cumberland, Maryland

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

Steven F. Weinstein, MD.  
Huntington Beach, California

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

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

"AllergyWatch®" es una publicación oficial y una marca registrada de The American College of Allergy, Asthma & Immunology y se publica seis veces al año en un volumen. Precios de suscripción: Individual EE.UU., \$90.00; fuera de los EE.UU. \$120.00, Residentes, colegas, y estudiantes dentro de los EE.UU.: \$65.00; fuera de los EE.UU., agregar \$18.00; para suscripciones múltiples, solicitar precio de los editores. Solicitar información relativa a suscripciones a AllergyWatch®, 85 West Algonquin Road, Suite 550, Arlington Heights, IL, 60005. Para cuestiones editoriales dirigirse a: AllergyWatch®, c/o Anthony Montanaro, M.D., Editor, The Oregon Health Sciences University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, PV 320, Portland, Oregon 97201-3098. Teléfono (503) 494-8531. Se prohíbe la reproducción de esta publicación o cualquiera de sus partes por cualquier medio, ya sea en forma escrita o por sistemas de manejo de datos, sin permiso escrito de la Editorial. Las reseñas y comentarios que aparecen en esta publicación corresponden exclusivamente al consejo de redacción y no a la ACAAI; para obtener opiniones y datos adicionales remitirse a la fuente original. Copyright 2008 por The American College of Allergy, Asthma & Immunology. ISSN 1521-2440.

ocurre *in utero*, y no respalda la recomendación de evitar los alérgenos durante el embarazo.

**COMENTARIO:** Este estudio cuestiona el concepto de sensibilización intrauterina con producción de IgE. Si bien el 14% de las muestras de sangre de cordón umbilical tenían IgE específica para alérgenos, éste no fue el caso cuando los lactantes tenían 6 meses de edad. Otros datos que apoyan las conclusiones de los autores son los resultados de concordancia de especificidad para alérgenos, la proporción IgE total/específica y la presencia de IgA en la sangre de cordón. La práctica de evitar alérgenos durante el embarazo debería revisarse si estos hallazgos se confirman.

S. M. F.

Bønnelykke K, Pipper CB, Bisgaard H: Sensitization does not develop in utero.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:646-651.



## Altas tasas de sensibilización cutánea en niños menores de 2 años

EL diagnóstico temprano de la sensibilización a aeroalérgenos tiene implicancias pronósticas, entre ellas la posibilidad de prevenir el desarrollo de asma. Las pruebas epicutáneas constituyen la forma de evaluación estándar de la sensibilización alérgica, pero la reactividad cutánea está reducida en lactantes y niños pequeños. Se evaluaron los índices y la significancia de la sensibilización cutánea a aeroalérgenos en una vasta muestra clínica de lactantes y niños pequeños.

El estudio comprendió 824 niños de 2 años o menos examinados en una clínica de asma de atención terciaria. Todos ellos tenían indicación médica de pruebas epicutáneas, que se realizaron con un panel de aeroalérgenos y alérgenos alimentarios. Se contaba con información sobre exposición ambiental y antecedentes familiares de enfermedad alérgica relativos a cada paciente.

Los resultados de las pruebas cutáneas mostraron sensibilización a uno o más alérgenos en el 40% de los niños. Se demostró sensibilización a aeroalérgenos, mayormente a ácaros del polvo, en el 28% de los niños. Diecisiete por ciento de los niños estaban sensibilizados al huevo. Los niños con ronchas de gran tamaño en respuesta a la histamina tenían mayor probabilidad de presentar sensibilización. Dormir con juguetes de peluche fue también un factor de riesgo significativo: cociente de probabilidad de 1,45. Cuando la definición incluyó el tamaño de la roncha inducida por la histamina, los antecedentes de eccema tuvieron un efecto protector contra la sensibilización cutánea a aeroalérgenos: cociente de probabilidad de 0,66. La sensibilización no tuvo relación con la edad o la asistencia a guarderías infantiles.

Los lactantes y niños pequeños con indicación médica de pruebas epicutáneas tienen un mayor índice de sensibilización a aeroalérgenos. Dormir con juguetes de peluche es un factor de riesgo para la sensibilización. Es necesario llevar a cabo un mayor seguimiento para determinar si la sensibilización temprana predice el riesgo posterior de asma.

**COMENTARIO:** Son pocos los estudios previos que han proporcionado datos de pruebas cutáneas en niños de menos de 2 años. Si bien este amplio estudio no representa un corte transversal de la población puesto que cada niño había sido derivado a una clínica de enfermedades respiratorias, los resultados son desconcertantes. La prueba cutánea fue positiva para un aeroalérgeno en casi el 30% de los niños y fue positiva para el huevo en casi el 20% de los niños. La sensibilización a un aeroalérgeno se asoció con antecedentes de dormir con juguetes de peluche, un presunto marcador de mayor exposición a ácaros del polvo.

S. A. T.

de Bilderling G, Mathot M, Agustsson S, et al: Early skin sensitization to aeroallergens.

Clin Exp Allergy. 2007;38:643-648.



## El óxido nítrico exhalado es un parámetro que refleja el control del asma en la práctica clínica cotidiana

SE ha demostrado que la monitorización de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) posibilita un mejor control del asma. No obstante, los pacientes seleccionados para ensayos controlados podrían no reflejar la gama completa de situaciones que se atienden en la práctica clínica. Este estudio longitudinal evaluó el uso de la FeNO para la monitorización del control del asma en la práctica clínica normal.

El estudio de 3 años incluyó 341 pacientes no seleccionados con asma persistente atendidos en una clínica de asma de atención terciaria. Todos fueron evaluados por lo menos una vez con determinaciones de la FeNO y con el cuestionario de control del asma. Se evaluó la capacidad de la FeNO para predecir una mejoría o una empeoramiento en el control del asma, en general y en pacientes en diferentes subgrupos de tratamiento.

Era poco probable que los pacientes con una disminución inferior al 40% en la FeNO tuvieran un control óptimo del asma: valor de predicción negativo del 79%. En cambio, era poco probable que aquellos pacientes con un aumento de menos del 30% en la FeNO tuvieran un deterioro en el control de la enfermedad: valor de predicción negativo del 82%. En los pacientes que recibían una dosis baja de corticosteroides inhalados (CEI), equivalente a 500 µg o menos de dipropionato de beclometasona (DPB), una disminución de la FeNO de más del 40% se asoció con un control óptimo del asma: valor de predicción positivo del 83%. Entre los pacientes que nunca habían recibido CEI, un valor de la FeNO superior a 35 ppb se asoció con mejoría en el control de la enfermedad después de iniciar los CI, valor predictivo positivo del 68%. La determinación del FEV<sub>1</sub> no proporcionó información útil sobre el control del asma en la mayoría de los pacientes.

En la práctica clínica normal, los valores de la FeNO están significativamente asociados con el control del asma a lo largo del tiempo. La utilidad de la monitorización de la FeNO es menor en pacientes que reciben CEI en dosis medias a altas (equivalente de DPB > 500 µg). Los cambios en los valores de la FeNO individuales pueden ser más útiles que los valores límites absolutos.

**COMENTARIO:** Este estudio tiene mucha utilidad para entender el papel de la FeNO en el seguimiento del control del asma en un grupo de pacientes que no reciben dosis altas de esteroides inhalados. La sensibilidad de la FeNO al aumento o disminución del control del asma en pacientes que usaban menos de 500 µg/d DPB fue significativa. La falta de efecto en pacientes que usaban dosis altas de esteroides inhalados sugiere que otros mecanismos distintos a la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias inducen la falta de control del asma en este grupo.

B. E. C.

Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A: Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients.

Eur Respir J. 2008;31:539-546. ◆◆

## Los productos químicos domésticos aumentan el riesgo de sibilancias en niños no atópicos

LA alta exposición a productos químicos domésticos durante el embarazo ha sido vinculada a un aumento del riesgo de respiración sibilante persistente en los hijos. La "hipótesis de la higiene" ofrece una posible explicación: los hogares con mayor exposición a químicos son más limpios y, por consiguiente, hay en ellos una menor exposición a antígenos ambientales. Se evaluó la atopía como modificador potencial de la asociación entre la exposición a productos químicos domésticos y la respiración sibilante en la niñez.

El análisis incluyó datos de 7.162 niños de un estudio de seguimiento a largo plazo. Sobre la base de respuestas a cuestionarios, se calculó una puntuación de exposición química doméstica global (CHCE, composite household chemical exposure) para cada madre. Los fenotipos de respiración sibilante de los niños se evaluaron hasta la edad de 7 años; se realizaron pruebas epicutáneas a los 7,5 años y pruebas de la función pulmonar a los 8,5 años. Se usaron modelos de regresión para evaluar las asociaciones entre sibilancia, función pulmonar y puntuación CHCE y sus interacciones con la atopía.

Las puntuaciones CHCE más elevadas se asociaron con tasas más altas de sibilancias, y las asociaciones fueron más fuertes para niños no atópicos. En los niños sin atopía a los 7,5 años de edad, los cocientes de probabilidad por puntuación z de CHCE fueron 1,41 para sibilancia de comienzo anterior a los 18 meses de edad, 1,43 para comienzo entre 18 y 30 meses, y 1,69 para comienzo después de los 30 meses. Las puntuaciones CHCE más altas también se vincularon con niveles bajos de FEV<sub>1</sub> y de flujo espiratorio forzado de 25% a 75%.

La alta exposición a productos químicos domésticos durante el embarazo está vinculada a un aumento del riesgo de respiración sibilante persistente en los hijos no atópicos. La hipótesis de la higiene no parece explicar la asociación entre los productos químicos domésticos y la sibilancia en la niñez. Una explicación más probable son los efectos en el desarrollo prenatal o los efectos irritantes posnatales sobre las vías respiratorias en desarrollo.

**COMENTARIO:** Este estudio contribuye a una mayor conciencia sobre la exposición prenatal a irritantes que no sean el humo de cigarrillo y a la predicción de efectos adversos relacionados con las sibilancias y la menor función pulmonar en una cohorte no atópica. Los datos presentados en este artículo no sugieren que el mecanismo postulado por la hipótesis de la higiene tenga un papel en la predicción de los resultados.

B. E. C.

Henderson J, Sherriff A, Farrow A, Ayres JG: Household chemicals, persistent wheezing and lung function: effect modification by atopy?

Eur Respir J. 2008;31:547-554. ◆◆

## La inmunización DPT tardía podría reducir el riesgo de asma

SE ha sugerido que las vacunas de la infancia pueden promover el desarrollo de asma, ya sea aumentando una respuesta inmunitaria de tipo Th2 o disminuyendo la presión microbiana. Los estudios que evaluaron los efectos de la vacuna contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (DPT) sobre el riesgo de asma o atopía en la niñez han dado resultados mixtos, posiblemente debido a diferencias en los programas de vacunación. Se evaluó la asociación entre el momento de la vacunación DPT y el asma de la niñez.

Se utilizaron los registros de vacunaciones de Manitoba para identificar a 11.531 niños nacidos en 1995 que recibieron por lo menos cuatro dosis de DPT. La mayoría de los niños habían recibido la DTP para la tos ferina con células enteras. Se emplearon registros de atención médica para evaluar el desarrollo de asma hasta la edad 7 años. La relación entre el momento de la vacunación DPT y el desarrollo de asma en la niñez se evaluó con un modelo de regresión logística multivariable.

El porcentaje de niños que desarrollaron asma antes de los 7 años fue de 13,8% en los que recibieron la primera dosis de DPT hasta los 62 días del período postnatal, en comparación con 10,3% en los que fueron vacunados entre los 63 y 92 días posnatales. En el análisis ajustado, el cociente de probabilidad para el asma fue de 0,50 en los niños que recibieron la primera dosis de DPT después de los 4 meses del nacimiento. En los que hubo retrasos en las tres dosis, el cociente de probabilidad fue de 0,39. Los efectos protectores de la administración retrasada de DPT conservaron su significancia en el análisis de sensibilidad.

Los retrasos en la vacunación con DPT parecen estar asociados con un menor riesgo de asma en la niñez. Este efecto protector es especialmente fuerte en los niños con retraso en las tres dosis. Se necesitan nuevos estudios para determinar el mecanismo de esta asociación, incluido si hay un efecto similar con las vacunas DTP acelulares.

**COMENTARIO:** Continúa la búsqueda de los factores que influyen sobre el desarrollo de asma en los niños. Este estudio retrospectivo de gran magnitud implica que la primera vacuna DTP podría tener una influencia adversa cuando se la administra antes (a los 2 meses de edad) que cuando se la administra más tarde (a los 4 meses o más). La "reducción" del riesgo de asma en quienes recibieron la vacuna con retraso de unos 2 meses fue grande, aproximadamente del 50%. Estos niños habían recibido la versión de células enteras de la vacuna de la tos ferina. No se estudiaron las razones del retraso de la vacunación y podrían ser importantes para los resultados. Este análisis de datos existentes ("data mining") señala una conclusión interesante, pero se necesita un estudio prospectivo antes de cambiar el régimen de vacunación recomendado.

R. J. M.

McDonald KL, Huq SI, Lix LM, et al: Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:626-631. ◆◆

## Los tratamientos diarios para el asma tienen efectos diferentes y diversos sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio

LA broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) es un problema común y tiene un impacto importante en la vida de los niños asmáticos. Los efectos del tratamiento diario regular para el asma infantil sobre la BIE no han sido esclarecidos. Se compararon cuatro regímenes diferentes de tratamiento diario contra el asma en relación con la protección contra la BIE que ofrecían.

El ensayo aleatorizado controlado por placebo incluyó 100 niños de 6 a 18 años, con asma atópica y con un mínimo de 20% de disminución de la FEV<sub>1</sub> después del ejercicio. Los niños fueron asignados a grupos que recibieron budesonida 100 µg dos veces por día más formoterol 4,5 µg dos veces por día; budesonida más montelukast, 5 ó 10 mg una vez por día; montelukast solo, budesonida sola, o placebo. Los niños realizaron una prueba de ejercicio en una cinta para caminar antes y después de las 4 semanas de tratamiento. La broncoconstricción inducida por el ejercicio se evaluó en términos del área bajo de la curva tiempo-respuesta de 0 a 20 minutos y el porcentaje máximo de reducción del FEV<sub>1</sub> después del ejercicio.

Los cuatro tratamientos activos se asociaron con una reducción significativa de la BIE, en comparación con el placebo. Montelukast, con o sin budesonida, tuvo un efecto protector mayor que el de budesonida sola o con formoterol. El efecto protector de montelukast fue del 50%, con una media de reducción postratamiento de aproximadamente el 12%.

Diferentes tratamientos para el asma de la niñez tienen efectos diferentes y diversos sobre la BIE. De las cuatro opciones de tratamiento activo evaluadas, las que incluían montelukast tuvieron el mayor efecto protector. Aunque los esteroides en dosis bajas son eficaces, añadir montelukast podría disminuir aún más la BIE.

**COMENTARIO:** Hay distintas estrategias terapéuticas para inhibir el asma inducida por el ejercicio en los niños. Este estudio comparó tres medicamentos, todos ellos controladores: un esteroide inhalado, un agonista beta de acción prolongada, y montelukast, solos o en combinación. La estrategia más simple de uso común, uso intermitente de un agonista beta de acción corta antes del ejercicio, no se incluyó en este estudio. Los resultados claramente favorecen al montelukast. La adición de un esteroide inhalado no ofrece beneficio adicional. El estudio podría haber sido mejorado si los autores hubieran incluido el albuterol como una de las opciones de tratamiento.

R. J. M.

Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, et al: Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:383-389. ◆◆

## El óxido nítrico exhalado identifica subgrupos de niños pequeños con respiración sibilante

**H**ASTA el 30% de los niños pequeños presentan tos y sibilancias, principalmente asociadas con infecciones virales de las vías respiratorias inferiores. Se necesitan parámetros objetivos para predecir qué niños con síntomas en las vías respiratorias inferiores desarrollarán asma más tarde en la niñez. Este estudio tuvo como objetivo determinar si el óxido nítrico exhalado (FeNO), como medida de inflamación de la vía aérea, puede distinguir entre niños pequeños con síntomas respiratorios con o sin sibilancias.

El estudio prospectivo de cohortes incluyó 391 niños de menos de 4 años a los que se realizaba una evaluación de síntomas respiratorios. En todos ellos se determinó la FeNO. Según los síntomas y la historia clínica, los niños fueron divididos en tres grupos diagnósticos. Los niños del grupo 1 tenían tos recurrente sin antecedentes de sibilancias, los del grupo 2 tenían sibilancias tempranas recurrentes y cumplían con un índice "poco estricto" de predicción del asma hacia la edad escolar, y los del grupo 3 tenían sibilancias recurrentes frecuentes con un índice "estricto" de predicción del asma en la infancia.

El nivel medio de la FeNO fue de 6,5 ppb en el grupo 1 y de 6,4 ppb en el grupo 2, comparado con 11,7 en el grupo 3. En un análisis de regresión, el fenotipo, representado por la asignación de grupo diagnóstico, fue el único factor significativamente asociado con la FeNO. Las variables demográficas, clínicas y de tratamiento no se relacionaron con la FeNO. En un análisis independiente de los niños del grupo 3, los niveles de FeNO fueron mayores en aquellos con sensibilización alérgica, hubieran o no sido tratados con corticosteroides inhalados.

Los niños pequeños con sibilancias recurrentes frecuentes que satisficieron un índice estricto de predicción del asma de acuerdo con la edad escolar tenían niveles elevados de FeNO, en comparación con otros cuadros de síntomas respiratorios. La medición del óxido nítrico exhalado podría ayudar a diferenciar entre subgrupos de niños con síntomas respiratorios acompañados o no acompañados de sibilancias. Se necesitan estudios de seguimiento para determinar el valor de la FeNO para el pronóstico del riesgo de asma ulterior.

**COMENTARIO:** *Tengo la impresión de que hoy en día la indicación que el pediatra tiene en mente para la prescripción de broncodilatadores administrados por nebulización en el hogar es básicamente un niño que tose lo suficiente como para mantener despiertos a sus padres durante la noche. Los broncodilatadores son el nuevo "jarabe para la tos". Decidir cuáles de estos niños tosedores tienen o tendrán asma es un verdadero desafío, para el cual los padres (y los pediatras) esperan ayuda impacientemente. Este estudio sugiere que los niveles de FeNO podrían ayudar a responder esa pregunta. Lamentablemente, el beneficio clínico para un niño en particular queda oscurecido por la gran superposición entre categorías de niños tosedores definidas en los estudios. Tal vez podríamos usar la FeNO como un indicador para la prescripción anticipada de corticosteroides inhalados. Tal estudio debe aún ser llevado a cabo.*

R. J. M.

Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, et al: Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:705-709. ◆◆

## Los esteroides inhalados potencian los efectos de los agonistas $\beta_2$

**E**N pacientes asmáticos, la terapia con glucocorticoides a largo plazo puede mejorar la respuesta del músculo liso de las vías respiratorias y la respuesta de los vasos sanguíneos a los agonistas  $\beta_2$  inhalados. El mecanismo de acción de estos efectos no es claro. Este estudio evalúa los efectos de una única dosis de un glucocorticoide inhalado sobre la respuesta  $\beta_2$ -adrenérgica de las vías respiratorias y del músculo liso de las vías respiratorias.

El estudio incluyó 10 pacientes con asma leve intermitente y 10 controles sanos. En 8 visitas independientes, los sujetos inhalaron fluticasona o placebo, seguida de la inhalación de albuterol racémico, 0,6 ó 1,25 mg; o albuterol-(R), 0,3 o 0,6 mg. Se midió el flujo sanguíneo de las vías respiratorias y el FEV<sub>1</sub> antes y después de la inhalación de fluticasona o placebo, y otra vez después de la inhalación del agonista  $\beta_2$ .

Después de la inhalación de fluticasona y placebo, los controles tuvieron incrementos similares en el flujo sanguíneo de las vías respiratorias después del tratamiento con ambas formas de albuterol. En los sujetos asmáticos, el pretratamiento con placebo se asoció con una reducción significativa de la respuesta de flujo sanguíneo al albuterol racémico y al albuterol-(R). El tratamiento con fluticasona restituyó las respuestas del músculo liso de la vía respiratoria y la respuesta vascular. La respuesta de FEV<sub>1</sub> a 0,6 mg de albuterol racémico (pero no a los otros tratamientos con albuterol) fue incrementada por el pretratamiento con fluticasona.

En el asma leve intermitente, una sola dosis de fluticasona inhalada restituye en forma aguda la respuesta de broncodilatación y la respuesta vascular de la vía respiratoria al albuterol. Los resultados in vivo ponen en evidencia que los glucocorticoides inhalados potencian los efectos de los agonistas  $\beta_2$  inhalados en pacientes asmáticos.

**COMENTARIO:** *Los pacientes con asma leve que nunca recibieron glucocorticoides tuvieron una respuesta notable cuando se emplearon corticosteroides inhalados conjuntamente con agonistas  $\beta_2$ . Esto sugiere que podría ser beneficioso usar esteroides inhalados junto con los agonistas  $\beta_2$  de acción rápida en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma.*

S. M. F.

Mendes ES, Horvath G, Campos M, Wanner A: Rapid corticosteroid effect on  $\beta_2$ -adrenergic airway and airway vascular reactivity in patients with mild asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:700-704. ◆◆

## Características del asma asociadas a la sensibilización a aeroalergenos

LOS alérgenos son desencadenantes importantes de los ataques de asma. Se conoce que varios factores inciden sobre la sensibilización alérgica, pero hay escasos datos sobre la relación entre la sensibilización a aeroalergenos y las características del asma. Se utilizaron los resultados de pruebas cutáneas para evaluar la correlación entre la sensibilización a aeroalergenos y las características de la enfermedad en un grupo grande de pacientes con asma.

El estudio incluyó 1.338 pacientes con diagnóstico objetivo de asma, provenientes de 11 estudios de la Red para la investigación del asma infantil (Asthma Clinical Research Network). Se realizaron pruebas epicutáneas para 14 alérgenos utilizando una técnica estandarizada, con medidas de aseguramiento de calidad para garantizar la uniformidad de los procedimientos de la prueba en los distintos centros de estudio. Los investigadores sostenían la hipótesis de que la mayoría de los pacientes se sensibilizarían al menos a un aeroalergeno, y que la sensibilización se correlacionaría con marcadores de inflamación de las vías respiratorias y medidas de la función pulmonar.

Se registró por lo menos una prueba cutánea positiva en el 95% de los pacientes: 14% reaccionaron a uno o dos alérgenos, mientras que el 81% tuvo resultados positivos para tres o más alérgenos. El 67% de los pacientes reaccionó tanto a alérgenos estacionales como a alérgenos perennes, 2% a alérgenos estacionales solamente, y 26% a alérgenos perennes solamente. Los pacientes con niveles más elevados de IgE y óxido nítrico exhalado, aquellos con valores más bajos de PC<sub>20</sub>, y los pacientes de minorías étnicas tuvieron un mayor número de respuestas cutáneas positivas. Las tasas de sensibilización fueron más bajas en los pacientes con asma de comienzo en la edad adulta. Sin embargo, la sensibilización a aeroalergenos estuvo presente en el 89% de los pacientes de más de 60 años. No se pudieron analizar las correlaciones entre la sensibilización y los síntomas asmáticos.

La gran mayoría de los pacientes con asma leve a moderada tuvieron resultados positivos en las pruebas cutáneas para la sensibilización a aeroalergenos. Los patrones de sensibilización varían según el grupo étnico y también según la localización geográfica; las tasas de sensibilización se mantienen altas en los adultos asmáticos de edad más avanzada. La sensibilización a aeroalergenos se correlacionó con los niveles de IgE, el nivel de óxido nítrico exhalado y el nivel de PC<sub>20</sub>. Estos resultados destacan la importancia clínica de los aeroalergenos como desencadenantes del asma.

**COMENTARIO:** Una vez más, se observa que los aeroalergenos son importantes factores desencadenantes del asma leve y moderada, y que se correlacionan con la función pulmonar y los marcadores inflamatorios. Aunque hay diferencias regionales en la sensibilidad a alérgenos, hay un grado mínimo de declinación de la sensibilidad alérgica aun en los ancianos. Se deberían efectuar pruebas cutáneas en los pacientes con asma persistente para determinar cuáles son los factores desencadenantes.

S. M. F.

Craig TJ, King TS, Lemanske RF, et al: Aeroallergen sensitization correlates with PC<sub>20</sub> and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:671-677. ♦♦

## Protocolo que induce la tolerancia en individuos con alergia grave a la leche

EN niños con alergia muy grave a las proteínas de la leche de vaca (PLV), pueden presentarse reacciones graves aun con la exposición a cantidades traza de antígeno. Los enfoques médicos estándar incluyen evitación estricta de alérgenos, lo que tiene un impacto muy importante en la vida del niño y su familia. Se evaluó un protocolo de inducción de tolerancia específica (SOTI, specific oral tolerance induction) en niños con alergia grave a la leche.

El estudio incluyó 97 niños a partir de los 5 años de edad que tenían reacciones graves a la leche o a los productos lácteos y niveles muy altos de IgE específica para PLV. En pruebas de provocación alimentaria realizadas a doble ciego y controladas con placebo, 60 niños elegibles manifestaron reacciones graves a cantidades muy pequeñas de leche de vaca. A 30 de estos niños se les instauró inmediatamente un protocolo SOTI nuevo, que tenía una fase rápida de 10 días de estadía en el hospital seguida de una fase domiciliaria con exposición creciente gradual a la leche (1 ml día de por medio). Los niños control mantuvieron un régimen de evitación estricta del alérgeno durante 1 año.

Al concluir el año del estudio, el 30% de los niños asignados al protocolo SOTI eran completamente tolerantes a la leche de vaca en dosis de 150 ml o más. En algunos de estos niños se logró una dieta sin absolutamente ninguna restricción. Otro 54% logró tolerancia parcial a la leche de vaca (5 a 150 ml). Un diez por ciento tuvo que discontinuar el protocolo SOTI debido a síntomas respiratorios o abdominales persistentes. En el grupo control, la respuesta a la provocación con leche permaneció positiva más allá de transcurrido un año.

El protocolo SOTI logra al menos una tolerancia parcial a la leche en el 90% de los niños con alergia grave a las PLV. Los autores destacan la necesidad de intentar este procedimiento solamente en entornos muy controlados. Se necesitan ensayos más amplios con seguimiento más prolongado.

**COMENTARIO:** Estos investigadores lograron demostrar una inducción de tolerancia asombrosa en la mayoría de los niños con alergia grave a la leche. Aunque el 54% de los niños pudieron tolerar solamente cantidades limitadas de leche, los autores presentan un muy buen argumento para defender este procedimiento riesgoso. Ellos sugieren que puesto que existe la posibilidad de que los niños ingieran accidentalmente el alimento ofensivo, es preferible una exposición controlada a una anafilaxia. También sugieren una ingestión limitada y continua para mantener el estado de tolerancia.

S. M. F.



Longo G, Barbi E, Berti I, et al: *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions.*

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:343-347. ◆◆

## Los costos compartidos reducen el uso de medicamentos para el asma en niños

LOS niños con asma pueden necesitar diferentes tipos de medicamentos para lograr un control óptimo de la enfermedad. Incluso en pacientes con seguro médico, varios tipos de esquemas de costos compartidos actúan como barreras para el uso de los medicamentos recetados. Se usaron datos de seguros para evaluar el impacto del costo compartido en el uso de medicamentos en niños con asma.

Los investigadores analizaron datos de reclamaciones de 17.046 niños asmáticos en Ontario, que estaban cubiertos por planes de medicamentos de pago directo. (La mayoría de los niños en Ontario reciben beneficios de medicamentos a través de seguros médicos privados.) Se utilizó la información sobre gastos de bolsillo y reembolsos relativos a medicamentos recetados para clasificar a cada paciente como: costo compartido nulo, costo compartido bajo (menos del 20%) o costo compartido alto (20% o más). Se evaluó la influencia de compartir costos en el uso de varios tipos de medicamentos para el asma.

El manejo global del asma fue bueno, en tanto que el 83% de los niños recibió algún tipo de medicamento de control. Sin embargo, los niños del grupo de costo compartido alto hicieron menos reclamaciones para los medicamentos para el asma: 6,6 por año, comparado con 7,0 en los de costo compartido nulo y 7,2 en los de costo compartido bajo. Los costos compartidos altos se asociaron con reducciones en la compra de broncodilatadores, corticoesteroides inhalados y antagonistas del receptor de leucotrienos, con un cociente de probabilidad de 0,76. Para inhaladores de doble agente, el cociente de probabilidad fue de 0,70, comparado con el grupo de costo compartido bajo.

El costo compartido alto puede asociarse con un uso reducido de los medicamentos para el asma en niños. El uso de medicamentos de control del asma puede verse particularmente afectado. Los autores sugieren que los beneficios de los medicamentos recetados para los niños con asma deberían complementarse con programas de educación sobre el asma para la familia y programas de manejo de la enfermedad.

**COMENTARIO:** *Estos investigadores canadienses muestran que transferir el costo de los medicamentos a los pacientes reduce las tasas de reposición de medicamentos tanto para los medicamentos de control como para los de rescate. Las implicancias son particularmente preocupantes para la población de los Estados Unidos, puesto que la tendencia actual en seguros médicos alienta los planes con altos niveles de deducibles y mayores niveles de costos compartidos por los pacientes. La posibilidad de que surjan barreras aún mayores para el tratamiento adecuado del asma en*

*niños es un verdadero motivo de preocupación.*

S. M. F.

Unger WJ, Kozyrskyj A, Paterson M, Ahmad F, et al: *Effect of cost-sharing on use of asthma medication in children.*

Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162:104-110. ◆◆

## Un metaanálisis respalda el uso de ITSL para el asma alérgica en niños

LA inmunoterapia sublingual (ITSL) ha ganado aceptación como alternativa a la tradicional inmunoterapia subcutánea para la rinitis alérgica. Sin embargo, su valor como tratamiento para el asma todavía debe ser demostrado. Este metaanálisis evaluó los datos a favor del uso de la ITSL en niños y adolescentes con asma alérgica.

Se llevó a cabo una revisión de la literatura para identificar ensayos aleatorizados, de diseño doble ciego y controlados con placebo, de ITSL para el tratamiento del asma en pacientes de 3 a 18 años. El metaanálisis se centró en los criterios de valoración principales de las puntuaciones de los síntomas y en el uso de medicamentos de rescate. El análisis final incluyó 441 pacientes provenientes de nueve estudios: 232 recibieron ITSL y 209 recibieron placebo.

Los estudios variaron considerablemente en términos de los sistemas de puntuación utilizados, lo que resultó en una gran heterogeneidad. El metaanálisis sugirió que los niños que recibieron ITSL tuvieron una reducción significativa de los síntomas de asma, diferencia de medias estandarizada (DME) de -1,14 y uso de medicamentos de rescate, DME -1,63. En un análisis de subgrupos, los efectos de la ITSL parecieron mayores en pacientes con alergia a los ácaros en comparación con alergia al polen. No hubo reacciones sistémicas graves o mortales.

A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, el metaanálisis respalda la eficacia de la ITSL en niños con asma alérgica. Se precisan ensayos clínicos para determinar la dosis más efectiva para ITSL y el régimen para el asma pediátrica. Se deberán incluir estudios de alergia al polen y de los posibles efectos preventivos de la ITSL en niños de menos de 3 años.

**COMENTARIO:** *La inmunoterapia sublingual es el gran tema del momento. Este es el primer metaanálisis que demuestra su eficacia en el asma pediátrica. Solamente se incluyeron 9 estudios, el más grande de los cuales tenía 47 sujetos tratados. El metaanálisis incluyó estudios pequeños, que usaron criterios de valoración disímiles y con sujetos de distinto grado de afectación y que recibieron tratamientos diferentes. No obstante, hay amplia justificación para estudios más amplios y definitivos con criterios de valoración prescritos. Véase además el artículo editorial del Dr. Townley (Chest. 2008;133:589-590) sobre este trabajo.*

S. F. W.

Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al: *Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.*

Chest. 2008; 133:599-609. ◆◆

## ¿Pensando en tos ferina? Tal vez sean bocavirus

EN la práctica clínica, las infecciones respiratorias virales en niños pequeños generalmente transcurren sin diagnóstico. Con las nuevas técnicas de diagnóstico molecular, es posible identificar el agente patógeno causal en casi el 90% de las infecciones respiratorias agudas. Se evaluó una nueva prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a fin de estudiar su capacidad para diagnosticar las infecciones respiratorias causadas por adenovirus, bocavirus y metapneumovirus en niños.

En el curso de 21 meses, se reunieron aproximadamente 1.500 muestras obtenidas con hisopo nasal en pacientes de un hospital de niños. La prueba de PCR permitió la detección de adenovirus en el 5,9% de los niños, bocavirus humano en el 5,6% y metapneumovirus humano en el 5,2%. La combinación de PCR y detección de antígeno posibilitó un diagnóstico viral en hasta el 62% de las muestras.

El 63% de los niños infectados por metapneumovirus tenía enfermedad respiratoria baja, comparado con el 45% de los infectados por adenovirus. En 59 casos, la PCR detectó adenovirus después de que se obtuvieron resultados negativos con pruebas de detección de antígenos. En el 19% de los niños con bocavirus, la presencia de episodios de tos paroxística despertó la sospecha clínica de tos ferina.

Una prueba de PCR determina tasas importantes de infección con bocavirus, metapneumovirus y adenovirus entre los pacientes de un hospital de niños. Clínicamente, los niños con bocavirus y metapneumovirus parecen tener una mayor probabilidad de compromiso respiratorio bajo, mientras que la infección por bocavirus puede imitar a la tos ferina. Las pruebas de detección de antígenos pueden en algunos casos no detectar la infección por adenovirus.

**COMENTARIO:** *Mientras que el virus sincicial respiratorio continua siendo uno de los agentes patógenos más importantes en lactantes y niños de corta edad, se han identificado otros virus nuevos en años recientes como agentes causales de infecciones respiratorias y exacerbación del asma en niños pequeños. Este estudio demuestra la utilidad de la PCR para la detección de patógenos virales nuevos, tales como el bocavirus y el metapneumovirus. También muestra la superioridad de la PCR para la detección de adenovirus, en comparación con métodos más comunes. En algunos pacientes en los que se detectó el bocavirus, se había administrado tratamiento con macrólidos por sospecha de tos ferina; la infección por bocavirus puede causar tos paroxística. En lugar de tener que decirle a padres ansiosos que su hijo "tiene un virus" cuando las pruebas comunes dan resultados negativos, algún día podríamos ser capaces de decirles qué virus.*

K. R. M.

Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH: *Undiagnosed respiratory viruses in children. Pediatrics.* 2008;121:e631-e637. ◆◆

## Reducción de los costos hospitalarios relacionados con el asma pediátrica

EL formato en el que se presentan las guías de procedimientos médicos basadas en datos objetivos de eficacia clínica puede afectar su implementación en la práctica diaria. Las vías de atención integrada (ICP, integrated care pathways) son documentos estructurados que incorporan pautas recomendadas con el fin de limitar las variaciones clínicas. Este estudio evaluó los efectos de una ICP en la atención de niños tratados en el departamento de emergencias (DE) por asma y respiración sibilante agudas.

El ensayo de aleatorización grupal (aleatorización en "cluster") incluyó 298 niños, de 2 a 16 años de edad, atendidos en el DE de un hospital de niños por asma/sibilancias agudas. En bloques de 7 días, se asignó a los niños a recibir atención médica estándar o atención de ICP. El principal parámetro de valoración de interés fue la duración de la estadía en el hospital, desde la llegada al DE hasta la fecha del alta.

Ciento dieciocho niños fueron dados de alta del DE para ir a sus casas. De los tratados según la ICP, el 81% recibió prednisona, comparado con el 63% del grupo que recibió atención estándar. Los niños del grupo ICP también tuvieron una mayor probabilidad de ser derivados para evaluación de atención primaria: 72% frente a 33%. Los 180 niños restantes fueron hospitalizados; la asignación de grupos no tuvo efecto en la tasa de recuperación del asma aguda. Sin embargo, la media de la duración de la estadía fue de 37,6 horas en el grupo ICP, comparada con 40,7 horas en el grupo de atención estándar. En los niños asignados a ICP en los que se había completado una lista de comprobación para el alta, la duración de la estadía disminuyó a 34,3 horas.

El uso de ICP también se asoció con una reducción de errores de prescripción del 30%. Se proporcionó un plan de alta de 48 horas al 89% de los niños en el grupo ICP, en comparación con el 41% del grupo de atención estándar. Los niños asignados al grupo ICP tuvieron más contactos de índole clínica, que comprendió a personal médico y de enfermería.

Este ensayo documenta algunos de los beneficios de usar las ICP como pautas de atención para niños con asma y sibilancias agudas. Una pequeña reducción en la duración de la estadía se acompañó de una mejor educación y menos errores de prescripción. El tiempo de recuperación no cambió. Se necesitan estudios adicionales para ver cómo las ICP afectan a la carga de trabajo del personal.

Cunningham S, Logan C, Lockert L, et al: *Effect of an integrated care pathway on acute asthma/wheeze in children attending hospital: cluster randomized trial.*

*J Pediat.* 2008;152:315-320. ◆◆

LA educación del paciente y del cuidador es un componente clave de las pautas actuales de atención del asma pediátrica. Se han desarrollado varios tipos diferentes de programas de educación sobre el asma en



la niñez, con resultados dispares. Se realizó un metaanálisis para evaluar los efectos de la educación sobre el asma en los servicios de atención aguda entre los niños con asma.

Los investigadores realizaron una revisión bibliográfica para identificar estudios que evaluaron los efectos de la educación sobre el asma en relación con los parámetros de valoración que incluyeron hospitalización, visitas al departamento de emergencia (DE) y visitas de urgencia al médico. El metaanálisis incluyó datos combinados de 37 estudios: 27 compararon las intervenciones educativas con la atención médica usual y 10 compararon diferentes intervenciones educativas entre sí.

Comparada a la atención habitual, la educación sobre el asma se asoció con reducciones significativas en las hospitalizaciones y visitas al DE, con una tendencia a una reducción de la probabilidad de visitas al DE. No hubo un efecto significativo sobre la probabilidad de hospitalización o el número promedio de visitas al médico. Los estudios que compararon diferentes tipos de enfoques educativos que proporcionaron más sesiones y más interacciones entre educadores y pacientes/cuidadores fueron más efectivos.

Los programas educativos sobre el asma pediátrica reducen la utilización de algunos tipos de servicios de atención aguda, incluyendo las hospitalizaciones y las visitas al DE. Los resultados apoyan el desarrollo de programas educativos sobre el asma o de incentivos para médicos para proporcionar educación para pacientes pediátricos con asma. Se requieren más investigaciones para identificar los componentes más importantes de las intervenciones educativas sobre el asma.

**COMENTARIO:** *Frente a la preocupación en aumento relativa a las infecciones intrahospitalarias y los costos de la atención médica en los Estados Unidos, cuanto menos tiempo sean hospitalizados nuestros pacientes asmáticos pediátricos, mejor será. El primer estudio, proveniente del Reino Unido, demuestra que el uso (al momento de la admisión) de un protocolo para integrar la atención y la enseñanza sobre el asma produce mejoras cuantificables en la duración de la estadía, y al mismo tiempo mejora la educación del paciente/cuidador y reduce los errores médicos. Con el tiempo es probable que veamos un aumento del uso de protocolos similares y de los correspondientes estudios para evaluarlos.*

*En el segundo artículo, un metaanálisis de los estudios sobre educación para el asma señala la importancia de la educación de los padres en relación con la reducción de las visitas al DE y las hospitalizaciones. Además, el método de enseñanza marca una diferencia: la enseñanza más frecuente y personalizada tiene un efecto diferencial positivo. ¡Esta es un área en la que nuestra especialidad debería tener un gran impacto!*

K. R. M.

*Coffman JM, Cabana MD, Halpin A, Yelin EH: Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis.*

*Pediatrics.* 2008;121:575-586. ◆◆

## ¿Fumar es una enfermedad crónica?

A pesar de la alta mortalidad evitable asociada con el tabaquismo, fumar todavía es percibido principalmente como un "mal hábito". Este trabajo ofrece una perspectiva en la que se plantea el argumento para considerar, y tratar, a la dependencia del tabaco como una enfermedad crónica.

La mayoría de los fumadores quiere dejar de fumar, y sus posibilidades de lograrlo pueden incrementarse con tratamientos efectivos como el asesoramiento conductual y los medicamentos, incluida la terapia sustitutiva con nicotina. No hay datos sobre la "duración óptima" del tratamiento para la dependencia del tabaco. Sin embargo, dada la dificultad de dejar de fumar, podría ser necesario continuar el tratamiento durante un largo período de tiempo.

Los autores instan a los médicos a alentar el uso a largo plazo de medicamentos para dejar de fumar por parte de los pacientes fumadores, y recomiendan a los terceros pagadores a brindar cobertura para ese tratamiento. La dependencia del tabaco tiene características en común con enfermedades crónicas reconocidas, como la diabetes. Estos trastornos pueden exacerbar otros problemas médicos y tienen tratamientos eficaces tanto conductuales como farmacológicos.

No obstante, los seguros médicos cubren los tratamientos para enfermedades como la diabetes pero no los tratamientos para dejar de fumar. Los autores concluyen en formular la recomendación de que la dependencia del tabaco sea tratada como cualquier otra enfermedad crónica, con tratamientos mantenidos y cubiertos durante todo el tiempo que sea necesario para lograr el resultado óptimo.

**COMENTARIO:** *El tabaquismo es un importante factor exacerbante del asma y de la sinusitis. Dejar de fumar es un componente importante de la prevención y el tratamiento del asma. Este artículo discute el informe de un caso clínico, el uso a largo plazo de medicación para dejar de fumar frente al consumo de tabaco a largo plazo, y la necesidad de considerar el tratamiento para la dependencia del tabaco de manera similar a la terapia para otros problemas crónicos, como la diabetes. Los autores piensan que la dependencia del tabaco debería categorizarse como otros padecimientos crónicos, con administración de un tratamiento eficaz durante todo el tiempo que sea necesario para conseguir un desenlace clínico exitoso.*

M. F.

*Steinberg MB, Schmelzer AC, Richardson DL: The case for treating tobacco dependence as a chronic disease. Ann Intern Med.* 2008;148:554-556. ◆◆

## ¿Pueden los síntomas de rinosinusitis predecir el beneficio de los antibióticos?

LA dificultad de distinguir entre causas bacterianas y virales de la rinosinusitis aguda puede llevar a



la prescripción innecesaria de antibióticos. Este metaanálisis procuró identificar factores clínicos de utilidad en la selección de pacientes con rinosinusitis aguda para recibir tratamiento con antibióticos.

Se realizó una revisión de la bibliografía para identificar ensayos aleatorizados de tratamientos con antibióticos frente a un placebo en pacientes adultos con síntomas similares a los de la rinosinusitis. El metaanálisis incluyó datos de pacientes individuales procedentes de 9 ensayos, con un total de 2.547 pacientes.

El análisis de la eficacia global sugirió que el número de pacientes necesario por tratar (NNT) para curar 1 paciente adicional con síntomas similares a los de la rinosinusitis era 15. El tiempo para curar fue mayor para pacientes con secreciones faríngeas purulentas, grupo en el cual el NNT fue 8. Ciertos subgrupos de pacientes también tuvieron tiempos más largos para la curación, entre ellos pacientes de mayor edad y aquellos con síntomas más graves o de mayor duración. Sin embargo, incluso estos grupos no tuvieron una mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento antibiótico.

El análisis determina que no hay hallazgos clínicos comunes asociados con una mayor probabilidad de beneficiarse con antibióticos en pacientes con rinosinusitis. El tratamiento antibiótico no está justificado ni siquiera en pacientes con síntomas de 1 semana o más de duración.

**COMENTARIO:** *La rinosinusitis es una comorbilidad del asma y un trastorno común en el consultorio del alergólogo/inmunólogo. Estos autores llevaron a cabo un metaanálisis de ensayos aleatorizados basados en datos individuales obtenidos de 2.547 adultos para evaluar si es posible utilizar signos y síntomas comunes para identificar un subgrupo de pacientes que obtienen un beneficio de los antibióticos. Encontraron que los signos y síntomas clínicos comunes no posibilitan la identificación de pacientes con rinosinusitis en quienes habría una clara justificación del tratamiento y que ameritarían seguimiento y vigilancia atenta. Los antibióticos no están justificados incluso si un paciente presenta síntomas por más de 7 a 10 días.*

M. F.

*Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al: Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data.*

*Lancet.* 2008; 371:908-914.



## ¿Reduce la vacuna BCG el riesgo de enfermedad alérgica?

**E**N recién nacidos y también en adultos, la vacuna del bacilo Calmette-Guèrin (BCG) induce una respuesta Th1. Los estudios epidemiológicos de la relación entre la vacuna BCG y el subsiguiente riesgo de enfermedad alérgica han producido resultados contradictorios. Se usaron datos de un estudio de gran magnitud en el que participaron niños japoneses en edad escolar para analizar la relación entre la vacunación con BCG y la reactividad a la prueba de la tuberculina con el riesgo de enfermedad alérgica.

El estudio incluyó 5.717 niños de escuelas públicas de nivel primario y de los primeros años del secundario de Okinawa. Los síntomas de enfermedad alérgica y el diagnóstico fueron evaluados con los criterios del Estudio internacional para el estudio del asma y las alergias en la niñez (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Los antecedentes de vacunación con BCG y los resultados de las pruebas de la tuberculina se evaluaron a partir de los registros escolares. En los análisis de regresión logística se incluyó una amplia gama de potenciales factores de confusión.

No hubo asociación entre la vacunación con BCG en la infancia y el riesgo de trastornos alérgicos. En total, 5.567 de los niños recibieron la vacuna BCG. Aquellos con una prueba de la tuberculina positiva (induración de por lo menos 10 mm) en primer grado tuvieron menores tasas de algunos parámetros de enfermedad alérgica; los cocientes de probabilidad multivariados fueron 0,80 para sibilancias, 0,78 para asma y 0,77 para asma atópica. La asociación inversa fue más pronunciada para niños cuyos padres no tenían enfermedad alérgica. Los resultados de las pruebas de la tuberculina no tuvieron relación con el riesgo de rinoconjuntivitis alérgica.

La vacunación con el bacilo Calmette-Guèrin y la reactividad a la prueba de la tuberculina están asociadas con menores tasas de sibilancias y asma en niños escolares japoneses. La asociación es más pronunciada en niños con padres que no tienen antecedentes de enfermedad alérgica. Se requieren más estudios para establecer el efecto protector de la vacunación con BCG, incluyendo una consideración más detallada de los factores ambientales y genéticos.

**COMENTARIO:** *Este amplio estudio transversal de niños japoneses en edad escolar vacunados con la BCG identificó una relación inversa entre la reactividad a la prueba de la tuberculina y las sibilancias, el asma y el eccema. Aunque estos resultados ayudan a aclarar datos contradictorios previos y fortalecen la hipótesis de que la vacunación con BCG puede prevenir ciertas enfermedades atópicas, establecer una relación causal requeriría un estudio prospectivo adicional. Comprender la hipótesis de la higiene ha sido una tarea difícil, y como lo señala el artículo editorial que acompaña a este trabajo (Obihara et al: Clin Exp Allergy.2008;38:388), la tarea de relacionar de manera convincente hallazgos epidemiológicos con mecanismos fisiopatológicos subyacentes aún se encuentra incompleta.*

S. A. T.

*Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, et al: Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan.*

*Clin Exp Allergy.* 2008;38:486-492.



## Los IECA causan el 30% de los casos de angioedema que atiende el departamento de emergencias

**E**L angioedema es un efecto adverso potencialmente mortal del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). ►►

A pesar del creciente número de pacientes que toman IECA, no hay datos recientes sobre la frecuencia del angioedema inducido por estos agentes ni sobre los tratamientos actuales y sus resultados. Los autores investigaron la epidemiología clínica de casos de angioedema inducido por IECA atendidos en el departamento de emergencias (DE).

Se utilizó la Red de medicina de emergencia (Emergency Medicine Network) para identificar 175 pacientes con angioedema inducido por IECA atendidos en 5 DE de los EE.UU. entre 2003 y 2005. Los casos representaron el 30% de todos los pacientes con angioedema, sin variación entre años. Se incluyeron los casos de años anteriores para dar una muestra final de 220 pacientes con angioedema inducido por IECA. La media de edad fue de 60 años, y el 62% de los pacientes eran mujeres. La indicación para el tratamiento con IECA fue la hipertensión arterial en el 98% de los pacientes; la atopía fue mucho menos frecuentes que en la población general.

En general, el angioedema inducido por IECA se observó a una tasa de 0,7 casos por cada 10.000 visitas al DE. Los signos y síntomas más comunes fueron disnea, hinchazón de la lengua y los labios y edema laríngeo; la mediana del tiempo de presentación estuvo en el rango de 4 a 6 horas. La mayoría de los pacientes recibieron corticoesteroides y difenhidramina, mientras que el 10% recibió epinefrina. El 58% de los pacientes fueron dados de alta del DE y enviados de regreso a su casa, 11% de los pacientes fueron internados en una unidad de cuidados intensivos, 12% internados como pacientes regulares y 18% internados para observación (menos de 24 horas). La probabilidad de hospitalización y de estadía más prolongada en el hospital fue mayor en los pacientes con tumefacción faríngea y dificultad respiratoria.

Aunque el angioedema inducido por IECA representa casi un tercio de los casos de angioedema en el DE, es un problema muy poco frecuente. Algunos pacientes con compromiso respiratorio y angioedema de la vía aérea superior requieren hospitalización y atención en una unidad de cuidados intensivos. Se necesitan más estudios para definir los mecanismos del angioedema inducido por IECA y para explorar nuevas opciones de tratamiento.

**COMENTARIO:** *Me sorprende que la proporción de sujetos con angioedema en el DE debido a IECA no haya cambiado en 10 años: las cifras aún permanecen en el 30%. Este resultado invariable se dio incluso a pesar de la mayor conciencia de esta asociación y del mayor número de opciones para el tratamiento de la presión arterial. Se debe tener en mente a los IECA frente a cuadros que presentan tumefacción.*

D. K. L.

*Banerji A, Clark S, Blanda M, et al: Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department.*

*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:327-332. ◆◆

## Un estudio examina las respuestas celulares a la ITSL

UNA cantidad creciente de datos respalda el uso clínico de la inmunoterapia sublingual (ITSL) para el tratamiento de la rinitis alérgica. Sin embargo, persisten los interrogantes sobre los mecanismos de la ITSL; pocos estudios han examinado los cambios biológicos en respuesta al tratamiento. Se investigaron las respuestas de células T y citocinas a la ITSL en pacientes con alergia al polen de hierba.

El estudio de observación, abierto, incluyó 11 pacientes que recibían ITSL para la rinitis estacional y sensibilización comprobada al polen de hierba. A todos se les administró un protocolo simplificado de ITSL de dos meses, sin incremento de dosis. Desde febrero hasta abril, los pacientes usaron un alérgoide monomérico derivado de un extracto de polen de hierba-3. Se extrajeron células mononucleares de sangre periférica (CMSP) para evaluar la proliferación de células T específicas para alérgeno y la producción de interleucina-10 (IL-10) y de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Para comparación se evaluaron las respuestas a toxoide tetánico.

Después de la ITSL, las CMSP de los pacientes mostraron una disminución de la proliferación de células T específicas para alérgeno, pero no mostraron proliferación específica para toxoide tetánico. La producción de IL-10 por células T específicas para alérgeno aumentó significativamente; estos dos efectos estaban correlacionados entre sí. Aunque aumentó la transcripción de TGF- $\beta$ , el cambio no fue significativo.

En pacientes con alergia al polen de hierba, 2 meses de ITSL durante la pretemporada con un alérgeno modificado causa una reducción en la proliferación de células T específicas para alérgeno y un aumento de la producción de IL-10. Estos efectos sugieren que la ITSL se asocia con reducción sistémica de la respuesta inmunitaria Th2 específica para alérgeno, con tolerancia a la exposición a alérgeno. Se requieren estudios más completos de los mecanismos de la ITSL.

**COMENTARIO:** *La bibliografía sobre la inmunoterapia sublingual continua creciendo. La mayor parte de los estudios que muestran beneficios clínicos no han podido demostrar cambios inmunológicos concluyentes. Este estudio piloto sin anonimato y de corto plazo muestra un efecto sobre la regulación de células T mediante un ensayo de proliferación in vitro. La regulación de IL-10 no parece ser una respuesta importante de las citocinas frente a la inmunoterapia subcutánea; por lo tanto, los resultados comentados para el tratamiento sublingual necesitan ser confirmados en un estudio amplio.*

D. K. L.

*Burastero SE, Mistrello G, Falagiani P, et al: Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production.*

*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:343-350. ◆◆

## ¿Debemos usar la espirometría para la detección de EPOC?

LA enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha menudo no se diagnostica hasta que ha alcanzado una etapa avanzada. Algunos expertos han sugerido el uso de la espirometría para el cribado de EPOC temprana en fumadores actuales o pasados asintomáticos. Este informe resume los datos a favor del uso de la espirometría para la detección de EPOC:

Se realizó una revisión de la bibliografía para responder preguntas clave sobre los beneficios y perjuicios de la detección de EPOC con espirometría. Los hallazgos sugieren que la obstrucción del flujo aéreo compatible con una EPOC es infradiagnosticada en la atención primaria. No obstante, basar un diagnóstico solamente en los síntomas llevaría a un sobrediagnóstico de EPOC en pacientes con obstrucción del flujo aéreo. Hay pocas pruebas de los efectos adversos de la espirometría, aunque podría darse un cierto porcentaje de resultados falsos positivos. La espirometría no parece ser una herramienta de motivación efectiva para dejar de fumar, aunque los estudios que abordan esta cuestión tienen limitaciones.

Los tratamientos farmacológicos pueden reducir las exacerbaciones en pacientes con EPOC grave sintomática. Sin embargo, pocos estudios incluyeron pacientes con EPOC de leve a moderada, y ninguno incluyó pacientes asintomáticos con obstrucción del flujo aéreo. El análisis de los datos sugirió que la detección de EPOC identificaría principalmente a pacientes con obstrucción del flujo aéreo de leve a moderada que probablemente no obtendrían beneficios de atención médica adicionales por el hecho de ser clasificados como pacientes con EPOC. El tratamiento para reducir las exacerbaciones podría beneficiar al pequeño número de pacientes identificados como sujetos con obstrucción grave del flujo aéreo.

Los datos actuales no respaldan el uso de la espirometría para el cribado de EPOC. Sobre la base de los datos disponibles, cientos de pacientes deberían ser examinados para identificar a un paciente con EPOC, para quien el beneficio diferencial de atención médica sería probablemente evitar una primera exacerbación.

**COMENTARIO:** Yo utilizo la espirometría en pacientes fumadores para demostrarles que hay una razón clara para dejar de fumar. Siempre pensé que era adecuado determinar la función pulmonar en cualquier persona que tuviera un problema que potencialmente disminuiría la función pulmonar, incluyendo el asma. Este documento basado en datos objetivos no recomienda la espirometría en individuos sin síntomas actuales. Aunque no están enfocados en el asma, los hallazgos podrían influir en las entidades pagadoras para poner en duda el uso de la espirometría como método de detección de los sujetos en riesgo, incluidos aquellos con antecedentes de asma.

D. K. L.

Lin K, Watkins B, Johnson T, et al: Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.

Ann Intern Med. 2008;148:535-543. ◆◆

## Los esteroides inhalados en dosis altas son eficaces para el asma aguda

LOS corticoesteroides sistémicos son una parte importante del tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma. Sin embargo, se requieren probablemente varias horas antes de lograr la mejoría de la obstrucción del flujo de aire. Algunos informes han sugerido que los corticoides inhalados en dosis altas podrían ser una alternativa de acción más rápida. Este estudio compara la cinética de la fluticasona inhalada en dosis altas con la prednisona oral en pacientes con exacerbaciones del asma.

De un total de 45 pacientes atendidos en el departamento de emergencias por exacerbaciones de asma moderada, 39 fueron asignados aleatoriamente para recibir fluticasona inhalada, 4.000 µg/d en 16 inhalaciones; o prednisona oral, una única dosis de 30 mg. Ambos grupos recibieron los placebos correspondientes. Además de las pruebas de función pulmonar, se comparó en los dos grupos la exudación de proteínas plasmáticas y la presencia de marcadores de inflamación en la vía respiratoria.

Ambos grupos mostraron importantes mejorías en los síntomas a las 24 horas. Ambas vías de administración se asociaron con una mejoría progresiva del flujo espiratorio máximo y el FEV<sub>1</sub>, con cierta caída después de las 24 horas. Ambos tratamientos se asociaron con mejorías en el recuento de eosinófilos en el esputo. Este efecto fue más rápido en el grupo que recibió fluticasona inhalada, pero la ventaja se perdió parcialmente a las 24 horas. Los dos grupos tuvieron disminuciones importantes y similares en las proteínas plasmáticas en el esputo y en el recuento sanguíneo de eosinófilos por hasta 24 horas. No hubo relación entre los recuentos de eosinófilos y los índices de proteínas plasmáticas.

Para los pacientes con exacerbaciones de asma moderada, la dosis alta de fluticasona inhalada produjo resultados similares a los obtenidos con prednisona oral estándar. Las respuestas son en general similares, aunque los efectos de la fluticasona en los recuentos de eosinófilos en las vías aéreas sugirieron un efecto antiinflamatorio local. Los estudios futuros deberán evaluar los efectos de la adición de esteroides inhalados a la prednisona oral para el tratamiento de las exacerbaciones del asma.

**COMENTARIO:** Este estudio muestra que se pueden usar esteroides inhalados en dosis altas para el tratamiento del asma aguda. Los resultados son similares a una única dosis diaria de corticoesteroide oral. Las acciones tóxicas de los esteroides inhalados fueron importantes, y son probablemente la causa del efecto. El artículo editorial que lo acompaña (Eur Respir J. 2007;30:1035-1037) resume este estudio y los estudios previos y merece ser leído.

B. E. C.

Belda J, Margarit G, Martínez C, et al: Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations.

Eur Respir J. 2007;30:1143-1149. ◆◆

## Los pesticidas aumentan el riesgo de asma atópica en mujeres granjeras

**P**OCO se sabe sobre el modo en que la exposición a pesticidas puede contribuir al aumento de los índices de asma y otras enfermedades respiratorias entre los trabajadores agrícolas. Las características propias de las mujeres granjeras brindan una oportunidad para echar luz sobre los efectos de las exposiciones ocupacionales agrícolas en las manifestaciones respiratorias, incluidos tanto los efectos protectores de la exposición temprana al ambiente de la granja y los efectos adversos de las exposiciones agrícolas. Se evaluó la exposición a los pesticidas como factor de riesgo para el asma entre las mujeres granjeras.

El análisis incluyó datos de 25.814 mujeres granjeras en dos estados. Cada mujer proporcionó información detallada sobre la exposición a pesticidas específicos. Se identificaron casos de asma atópica y no atópica de acuerdo con informes de los sujetos sobre asma diagnosticada por el médico, con o sin eccema o fiebre del heno. Se evaluaron asociaciones entre exposiciones al ambiente de la granja y el asma en modelos de regresión logística polinómica.

El 2,7% de las mujeres informaron que tenían asma diagnosticada por un médico. De los 702 casos, 282 se clasificaron como atópicos y 420 como no atópicos. El 71% de las mujeres habían crecido en una granja, y esto se asoció con una reducción importante del riesgo de asma atópica: cociente ajustado de probabilidad (CP) de 0,55. Hubo también un efecto protector más débil contra el asma no atópica, CP de 0,83.

El 57% de las mujeres habían aplicado pesticidas en algún momento de sus vidas. La exposición a pesticidas se relacionó principalmente con el asma atópica. El cociente de probabilidad de asma atópica asociada con el uso de pesticidas en la granja fue 1,46 más fuerte para las mujeres que habían crecido en granjas. En comparación, las mujeres que habían crecido en granjas pero que no habían aplicado pesticidas tenían un riesgo menor de padecer asma atópica: CP de 0,41. El riesgo de asma atópica estuvo relacionado con siete insecticidas diferentes, dos herbicidas y un fungicida. La única exposición relacionada significativamente con el asma no atópica fue el uso de permetrina en los cultivos.

La exposición a pesticidas parece ser un factor de riesgo importante para el asma atópica, pero no para el asma no atópica, entre las mujeres granjeras. Los resultados apoyan los efectos protectores para el asma de una exposición temprana en la vida al ambiente de la granja. Sin embargo, también sugieren que los pesticidas, especialmente los insecticidas organofosforados, pueden ser un factor de riesgo importante de asma.

**COMENTARIO:** *Este es otro estudio que muestra que los pacientes con enfermedad alérgica que están expuestos a estímulos alérgicos persistentes tienen mayores síntomas con la exposición a humos irritantes. Se trata de otra observación epidemiológica importante sobre las cuestiones ocupacionales y las precauciones para el asma.*

B. E. C.

Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al: Pesticides

*and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study.*

Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:11-18.



## RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

**COMENTARIO:** Estos parámetros para la práctica proporcionan una actualización completa sobre las pruebas diagnósticas, incluyendo pruebas de IgE, pruebas cutáneas e in vitro, así como pruebas mediadas por células y una revisión de alérgenos. Es un recurso muy útil.

D. K. L.

Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al: Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:S1-S141. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta es una reseña concisa y bien escrita sobre un tema complejo. Proporciona más preguntas que respuestas, pero refleja el estado actual de los conocimientos sobre la urticaria crónica. El trabajo proporciona una discusión muy atractiva y equilibrada sobre las pruebas cutáneas autólogas y el papel de los autoanticuerpos en la urticaria crónica.

D. K. L.

Brodell L, Beck LA, Saini SS: Pathophysiology of chronic urticaria.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:291-298. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta reseña se centra en definir el umbral mínimo de las reacciones clínicas a alérgenos alimentarios. Los autores proponen un protocolo de provocación alimentaria que comienza con una dosis de apenas 3 µg y avanza en incrementos semilogarítmicos cada 20 minutos.

S. A. T.

Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Tolzhauser T, et al: Thresholds for foods allergens and their value to different stakeholders.

Allergy. 2008;63:597-609. ◆◆

**COMENTARIO:** Si se considera que la rinitis no alérgica representa aproximadamente un tercio de los pacientes derivados a alergólogos para evaluación y tratamiento, es sorprendente que se hayan dirigido tan pocos esfuerzos de investigación a los mecanismos y el tratamiento de esa afección. Esta excelente reseña se concentra en los mecanismos y mediadores, y reclama un enfoque más estandarizado para investigar los distintos fenotipos no alérgicos.

S. A. T.

Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH: Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis.

Clin Exp Allergy. 2008;38:393-404. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta reseña resume la utilidad de las determinaciones del óxido nítrico exhalado en niños, incluyendo su utilidad para ayudar a establecer un diagnóstico correcto y para realizar ajustes en el manejo del asma.

S. A. T.

Pijnenburg MWH, De Jongste JC: Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review.

Clin Exp Allergy. 2008;38:246-259. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta reseña resume los atributos de la rupatadina, un inhibidor dual de los receptores de la histamina y un factor de activación plaquetaria.

S. A. T.

Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al: Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria.

Clin Exp Allergy. 2008;63(Suppl 87):5-28. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta excelente reseña vincula la polución del aire y el resultante estrés oxidativo que sufre la vía aérea. Se revisan los datos que apoyan el posible papel mitigante que tienen las estrategias de suplemento dietético oral para disminuir estos efectos.

B. E. C.

Romieu I, Castro-Gilner F, Kunzil N, Sunyer J: Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review.

Eur Respir J. 2008;31:179-196. ◆◆

**COMENTARIO:** La dermatitis atópica es una de las afecciones médicas que causan más molestias. Este artículo de gran poder analítico describe un modelo integral de la patogénesis de la enfermedad, en el que las alergias quizás sólo sean un epifenómeno. En el modelo, las influencias genéticas y ambientales crean primero una dermatitis no atópica, lo que luego invita a una sensibilización alérgica agravada por una infección por *S. aureus*, y que lleva finalmente a reacciones autoinmunes contra las propias proteínas de la piel. Es un gran error para los pacientes suponer que sólo se trata de fenómenos relacionados con la alergia.

R. J. M.

Bieber T: Atopic dermatitis.

N Engl J Med. 2008;358:1483-1494. ◆◆

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