

# ALLERGYWATCH®

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

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

Volumen 10, Número 2

Marzo y abril de 2008

## Nuevos hallazgos sobre el polimorfismo del receptor $\beta_2$

**L**AS variaciones en el gen del receptor adrenérgico  $\beta_2$  (*ADRB2*) pueden ayudar a explicar la respuesta heterogénea al tratamiento con agonistas  $\beta_2$  de los pacientes con asma. Estudios recientes indican que los pacientes con asma que son homocigotos para arginina en la posición 16 del gen *ADRB2* pueden tener una menor respuesta a los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada. Este estudio analizó los efectos del genotipo *ADRB2* en respuesta a los agonistas  $\beta_2$  inhalados más corticoesteroides inhalados.

Los investigadores analizaron los datos de dos estudios aleatorizados previos en los que se asociaba un agonista  $\beta_2$  inhalado y corticoesteroide inhalado como tratamiento para las exacerbaciones del asma. En el primer estudio, 2.250 pacientes recibieron budesonida más formoterol como tratamiento de mantenimiento y de alivio, dosis fijas de budesonida más formoterol o dosis fijas de fluticasona más formoterol. En el segundo estudio, 405 pacientes

recibieron dosis ajustables o dosis fijas de budesonida más formoterol, o dosis fijas de fluticasona más salmeterol. Los pacientes se estratificaron según el genotipo *ADRB2* para evaluar las exacerbaciones del asma grave y otros resultados del tratamiento.

En el primer estudio, la tasa de exacerbaciones graves fue similar en los pacientes con diferentes genotipos Gly16Arg: 12% con Gly/Gly, 11% con Gly/Arg y 9% con Arg/Arg. Otros resultados también fueron similares, incluyendo el FEV<sub>1</sub>, el flujo espiratorio máximo, el uso de medicamentos según necesidad y el despertar a la noche. El haplotipo *ADRB2* no se relacionó con los resultados del paciente.

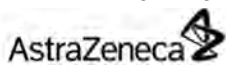
El segundo estudio tampoco mostró ninguna diferencia en la frecuencia de exacerbaciones del asma por el genotipo Gly16Arg: del 8% al 9% entre los grupos. Los resultados secundarios tampoco variaron.

En los pacientes con asma, el genotipo Gly16Arg no parece afectar la respuesta terapéutica al tratamiento con un agonista  $\beta_2$  inhalado y un corticoesteroide inhalado. Por lo tanto, no se debe usar el genotipo *ADRB2* para guiar el tratamiento de las exacerbaciones del asma. ➤➤

## TABLA DE MATERIAS

- |  |   |
|--|---|
| 1 Nuevos hallazgos sobre el polimorfismo del receptor $\beta_2$  | 7 Ciclesonida inhalada y crecimiento lineal   |
| 2 REFLEXIONES SOBRE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS  | 8 Estrategias para reducir las visitas reiteradas al departamento de emergencias pediátricas a causa del asma       |
| 2 Retrasar el inicio de los alimentos sólidos no reduce la atopía en la niñez                                      | 8 La hiperreactividad de las vías respiratorias al manitol refleja inflamación de las vías respiratorias en el asma |
| 3 Los pacientes con alergia al maní son cada vez más jóvenes   | 9 Los niveles bajos de colesterol durante la niñez predicen atopía (¿Pero no corra a McDonald's!)                   |
| 3 Alto impacto de la hipersensibilidad alimentaria en la calidad de vida   | 10 La exposición al diésel en condiciones reales reduce la función pulmonar en los pacientes con asma               |
| 4 Nuevos datos sobre la historia natural de la alergia al huevo  | 10 El factor de activación plaquetaria refleja la gravedad de la anafilaxia   |
| 4 Las variaciones genéticas modifican el efecto protector de la leche de granja                                    | 11 ¿Cómo afecta el VSR las respuestas de las citocinas en los adultos con atopía?                                   |
| 4 Factores de riesgo para la limitación persistente del flujo aéreo en el asma grave                               | 11 La citatina A bloquea las respuestas del queratinocito al alérgeno de ácaro                                      |
| 5 El óxido nítrico exhalado aumenta y la función pulmonar disminuye luego de suspender el montelukast              | 12 El tratamiento del asma persistente con anti-IL-5 no produce beneficios  |
| 5 El uso de los recursos de atención médica en el asma infantil predice la persistencia del asma en la edad adulta | 12 La exposición a contaminantes modifica el riesgo de asma en las variantes del gen TGF- $\beta$ 1                 |
| 6 La inmunoterapia para la rinitis alérgica reduce los costos  | 13 RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR  |
| 6 ¿Cuál es la dosis óptima de la inmunoterapia sublingual en la rinitis alérgica?                                  |   |
| 7 Rituximab demuestra beneficios en el eccema atópico grave  |   |

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



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

**DIRECTOR**

Anthony Montanaro, MD.  
Portland, Oregon

**DIRECTOR ADJUNTO**

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

**DIRECTORES ASISTENTES**

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

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

Marianne Frieri, MD.  
East Meadow, Nueva York

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

Kathleen R. May, MD.  
Cumberland, Maryland

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

Steven F. Weinstein, MD.  
Huntington Beach, California

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

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

"AllergyWatch®" es una publicación oficial y una marca registrada de The American College of Allergy, Asthma & Immunology y se publica seis veces al año en un volumen. Precios de suscripción: Individual EE.UU., \$90.00; fuera de los EE.UU. \$120.00. Residentes, colegas, y estudiantes dentro de los EE.UU.: \$65.00; fuera de los EE.UU., agregar \$18.00; para suscripciones múltiples, solicitar precio de los editores. Solicitar información relativa a suscripciones a AllergyWatch®, 85 West Algonquin Road, Suite 550, Arlington Heights, IL, 60005. Para cuestiones editoriales dirigirse a: AllergyWatch®, c/o Anthony Montanaro, MD., 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.

**COMENTARIO:** Este análisis *post hoc* de las exacerbaciones graves en sujetos tratados con dosis relativamente altas de corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta$  de acción prolongada corrobora la recomendación de las directrices actuales de agregar agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada al tratamiento de los pacientes con asma moderada grave no controlada. No hubo un genotipo de predicción para las exacerbaciones graves. Es posible que las dosis altas de corticosteroides inhalados protejan a los pacientes con genotipos específicos. Para explorar esta posibilidad será necesario realizar estudios con diferente diseño.

S. F. W.

Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, et al: Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long acting  $\beta_2$ -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies.

Lancet. 2007;370:2118-2125.



## REFLEXIONES SOBRE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

### Retrasar el inicio de los alimentos sólidos no reduce la atopía en la niñez

**L**AS recomendaciones recientes sugieren retrasar el inicio de los alimentos sólidos durante los primeros 4 a 6 meses de vida para reducir el riesgo de enfermedades alérgicas en la niñez. Sin embargo, existe muy poca evidencia científica que sostenga esta recomendación. Se utilizaron los datos de un estudio de cohorte en una población alemana para evaluar el efecto protector de retrasar el inicio de los alimentos sólidos en el desarrollo de atopía y enfermedades alérgicas en los niños.

El análisis incluyó 2,073 niños del estudio denominado Influencias de los factores relacionados con el estilo de vida en el sistema inmunitario y el desarrollo de alergias en los niños. Todos eran lactantes a término sanos al momento del nacimiento en el periodo 1997 a 1999. Las respuestas del cuestionario dirigido a los padres proporcionan información detallada sobre los antecedentes de alimentación, incluyendo cuándo se introdujeron los alimentos sólidos. Se recurrió a un análisis de regresión logística multivariable para evaluar si retrasar los alimentos sólidos hasta después de los 4 a 6 meses tenía algún efecto protector contra el eccema, el asma, la rinitis alérgica y la sensibilización a los alimentos y los alérgenos inhalados a los 6 años. Para explicar la causalidad inversa, se efectuó un análisis separado que incluyó a niños sin síntomas en la piel o síntomas de alergia desde el nacimiento hasta los 6 meses.

Retrasar la introducción de los alimentos sólidos no redujo la probabilidad de ninguna de las enfermedades alérgicas evaluadas o de la sensibilización alérgica. Al contrario, el retraso de los alimentos más allá de los 4 meses se asoció con un aumento en la tasa de sensibilización a los alimentos, especialmente en los niños sin síntomas en la piel o de alergia. No hubo una asociación sistemática entre el momento de inicio de los alimentos sólidos y el eccema en la niñez. La introducción tardía de los alimentos sólidos o una dieta menos variada en los primeros 4 meses no tuvo efectos en el desarrollo de alergias. Sin embargo, entre los niños sin síntomas cutáneos tempranos o síntomas de alergia, aquéllos con una dieta más variada durante los primeros 4 meses presentaron una tasa de eccema más elevada.

En contraste con las recomendaciones recientes, retrasar la introducción de los alimentos sólidos más allá de los primeros 4 a 6 meses de vida no reduce los riesgos de asma, rinitis alérgica o sensibilización alérgica a los 6 años. La relación entre la introducción de los alimentos sólidos y el eccema continúa siendo poco clara. A pesar de la asociación positiva observada, los autores consideran poco probable que la introducción tardía de los alimentos sólidos aumente verdaderamente el riesgo de sensibilización a los alimentos.

**COMENTARIO:** Este estudio es el más reciente de una serie que



argumenta en contra del conocimiento convencional en lo que respecta a retrasar la introducción de los alimentos sólidos en los lactantes. Además de no tener un efecto protector en la enfermedad atópica posterior, retrasar la introducción de los sólidos aumenta la tendencia a la sensibilización alimentaria de la IgE sérica en esta población, estadísticamente significativa sólo para el maní. (Lamentablemente no se documentó la clínica de las alergias alimentarias). Cuando un concepto se adopta como parte del "conocimiento general" en la comunidad médica, se vuelve más necesario que la idea se evalúe rigurosamente utilizando un enfoque basado en evidencia. K. R. M.

Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al: Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA.

**Pediatrics.** 2008;121:e44-52; DOI: 10.1542/peds.2006-3553. ♦♦

## Los pacientes con alergia al maní son cada vez más jóvenes

**L**a prevalencia de la alergia al maní en los niños parece estar en aumento, como también el conocimiento público del problema. Los médicos informan que atienden niños con alergia al maní a edades cada vez más tempranas. Un centro de derivación pasó revista de su experiencia para estimar la edad de reacción a la primera exposición en los niños evaluados por alergia al maní.

El análisis incluyó 140 niños con diagnóstico de alergia al maní en una clínica universitaria entre 2000 y 2006. La mayoría tenía también otros diagnósticos de alergia: dermatitis atópica (82%), asma (62%), y rinitis alérgica (57%). La edad media al momento de la primera exposición al maní fue de 14 meses, mientras que la edad de la primera reacción fue a los 18 meses. Estas edades fueron significativamente menores en comparación con un grupo similar de pacientes observados entre 1995 y 1997: 22 y 24 meses, respectivamente.

En los niños nacidos antes del año 2000, la edad media de la primera exposición fue de 19 meses y la edad de la primera reacción fue de 21 meses. En aquellos que nacieron después del 2000, las edades fueron de 12 y 14 meses, respectivamente. El 53% de los niños con alergia al maní también estaban sensibilizados al huevo, el 26% a la leche de vaca, el 20% a distintas especies de nueces, el 11% al pescado, el 9% a los mariscos, el 7% a la soja, el 6% al trigo y el 6% a las semillas de sésamo (ajonjolí).

Cada vez son más jóvenes los niños derivados para la evaluación de alergia al maní. Esta tendencia parece relacionarse con una exposición inicial al maní más temprana. El huevo y el sésamo (ajonjolí) son otros alérgenos alimentarios importantes en este grupo de pacientes.

**COMENTARIO:** A pesar de que ha aumentado la conciencia pública respecto a la alergia al maní, paradójicamente se ha introducido el maní en la dieta de los niños a edades más tempranas. Sin embargo, en este estudio,

la mayoría de los niños alérgicos al maní reaccionaron a la ingesta inicial, lo que sugiere que retrasar la introducción no hubiera afectado los resultados o la incidencia total. Entre las alergias alimentarias simultáneas, se debe destacar que el 6% de estos pacientes son alérgicos a las semillas de sésamo (ajonjolí), lo cual es estadísticamente equivalente a la alergia al trigo.

K. R. M.

Green TD, LaBelle VS, Steele P, et al: Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. **Pediatrics.** 2007;120:1304-1310. ♦♦

## Alto impacto de la hipersensibilidad alimentaria en la calidad de vida

**D**ATOS limitados sugieren que las alergias alimentarias pueden tener un gran impacto en la vida de los niños. Un estudio informó que los niños con alergia al maní tienen una menor calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) que aquellos con diabetes insulino dependiente. Se utilizó un instrumento validado para evaluar la HRQOL en niños con hipersensibilidad alimentaria.

A los padres de 1.378 niños de nueve años inscritos en un estudio de cohorte de nacimiento en Suecia se les entregó el Formulario 28: Cuestionario dirigido a los padres sobre la salud de los niños, más preguntas adicionales específicas sobre hipersensibilidad alimentaria. La cohorte incluyó 212 niños con hipersensibilidad alimentaria, así como 221 niños con otras enfermedades alérgicas. Se evaluó el impacto de la hipersensibilidad alimentaria en la HRQOL, incluyendo los efectos de la gravedad de los síntomas y los niveles de anticuerpos IgE específicos para alimentos.

Los niños con hipersensibilidad alimentaria tuvieron puntuaciones menores en varias subescalas, incluyendo el funcionamiento físico, las limitaciones sociales o de rol por problemas físicos, y la salud general. Los síntomas en las vías respiratorias inferiores relacionados con los alimentos se asociaron a puntuaciones más bajas en autoestima, impacto en el tiempo con los padres y unión familiar. Las puntuaciones de la subescala no se correlacionaron con la sensibilización, si bien los niños con niveles más altos de anticuerpos IgE específicos tuvieron puntuaciones en salud mental y salud general más bajas. Las puntuaciones no se relacionaron con el diagnóstico de alergia alimentaria formulado por un médico.

Los resultados demuestran el alto impacto de la hipersensibilidad a los alimentos en la HRQOL de los niños en edad escolar. Los efectos son especialmente importantes en los niños con síntomas en las vías respiratorias inferiores o niveles altos de anticuerpos IgE específicos para alimentos. Los clínicos deben ser conscientes del impacto que tiene la hipersensibilidad alimentaria en la HRQOL, no solamente por los niños sino por toda la familia.

**COMENTARIO:** Aunque la documentación objetiva de la HRQOL se ha transformado en una parte importante de la descripción de cómo el asma y la rinitis influyen en los pacientes, son relativamente pocos los estudios que han valorado la HRQOL en los pacientes con alergia alimentaria. Este estudio, la primera evaluación sobre la calidad de vida basada en una población de pacientes con alergia alimentaria, implicó la administración de un ►►

instrumento validado para medir la HRQOL a los padres de niños suecos de 9 años de edad que presentaban alergia alimentaria. No debe sorprendernos que el deterioro en la HRQOL fue más notable en los niños con alergia alimentaria de mayor gravedad.

S. A. T.

Östblom E, Egmar A-C, Gardulf A, et al: *The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old children by their parents on health-related quality of life.* Allergy. 2008;63:211-218. ♦♦

## Nuevos datos sobre la historia natural de la alergia al huevo

**L**a alergia al huevo es un problema muy común que puede tener un efecto importante en los pacientes. A los padres a menudo se les dice que en la mayoría de los pacientes la alergia al huevo “desaparece” en la niñez temprana. Para esclarecer la historia natural de esta enfermedad se evaluó una numerosa cohorte de niños con alergia al huevo.

El análisis retrospectivo incluyó 881 pacientes evaluados por alergia al huevo en una clínica de derivación. La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes (68% varones) fue aproximadamente de 6 años. Los niños presentaron una mayor tasa de otras enfermedades alérgicas, incluyendo una tasa de eccema del 81% y una tasa de otras alergias alimentarias del 93%. Se analizaron datos de seguimiento para evaluar el desarrollo de tolerancia al huevo, según la respuesta al huevo concentrado.

De acuerdo con el análisis de Kaplan-Meier, se pronosticó la resolución de la alergia al huevo a los 4 años en el 4% de los pacientes, a los 6 en el 12%, a los 10 en el 37% y a los 16 en el 68%. La persistencia de la alergia al huevo se asoció con niveles altos de IgE durante el seguimiento; la mayoría de los niños con niveles picos de IgE de 50 kU/L asociados con el huevo no se volvieron tolerantes a los 18 años. Además de los niveles altos de IgE registrados, los factores de riesgo para la persistencia de la alergia al huevo incluyeron otras enfermedades atópicas y otras alergias alimentarias.

En la mayoría de los niños con alergia al huevo el problema se resuelve con el tiempo. No obstante, el desarrollo de tolerancia al huevo podría requerir más tiempo de lo previsto. Al menos en esta población de derivación, el nivel de IgE inducido por el huevo es un importante factor pronóstico de resolución de la alergia al huevo.

**COMENTARIO:** Este estudio de revisión de las historias clínicas de 881 pacientes indica que los niños no solucionan su alergia al huevo tan rápidamente como se pensaba antes. Los niveles de IgE específica inducidos por el huevo superiores a 50 kU/L predicen la persistencia de la sensibilidad en los niños. Es interesante notar que el 81% de los niños también presentó eccema y más del 90% padeció también otra sensibilidad alimentaria.

S. M. F.

Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA: *The natural history of egg allergy.*

J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1413-1417. ♦♦

## Las variaciones genéticas modifican el efecto protector de la leche de granja

**T**OMAR leche de granja puede contribuir a disminuir la tasa de asma y alergia en los niños que crecen en granjas. Estudios previos han sugerido que las variaciones en el receptor *CD14* de inmunidad innata pueden interactuar con los factores de riesgo ambiental en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. Se analizaron los resultados de los efectos del polimorfismo del *CD14* en la relación entre el consumo de leche de granja y las enfermedades alérgicas.

El estudio incluyó datos de niños de familias rurales y niños que no pertenecían a familias rurales pertenecientes a dos estudios europeos. En una submuestra de 222 niños se determinó la expresión del *CD14* en leucocitos de sangre periférica.

Hubo una interacción significativa entre el polimorfismo *CD14/-1721* y el consumo de leche de granja. El cociente de probabilidad ajustado correspondiente a la asociación entre la leche de vaca y el asma fue de 0,18 para niños homocigotos para el alelo A, 0,47 para heterocigotos AG y 0,98 para homocigotos GG. Se observaron asociaciones comparables para la rinoconjuntivitis alérgica y la sensibilización al polen. El polimorfismo *CD14/-1721* también influyó en la relación entre la leche de granja y la expresión del gen *CD14*, con media geométrica del cociente ajustada de 1,61 para el genotipo AA, 1,11 para AG y 0,76 para GG.

El polimorfismo *CD14/-1721* modifica el efecto protector del consumo de leche de granja contra las enfermedades alérgicas. El efecto es mayor en los niños con los genotipos AG y especialmente AA del *CD14/-1721*, en comparación con los homocigotos GG. Estas variaciones genéticas también influyen en la expresión del gen *CD14*, por consiguiente, éste puede mediar el efecto del consumo de leche de granja contra el asma y las alergias.

**COMENTARIO:** Es fascinante cuando la investigación respalda la hipótesis de la higiene. Estos investigadores sugieren que los efectos biológicos de la expresión genética diferencial del *CD14* podría mediar el efecto de la leche de granja en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. ¿Podría la bacteria probiótica de la leche de granja no pasteurizada estar proporcionando este beneficio a aquellos niños que tienen este alelo?

S. M. F.

Bieli C, Eder W, Frei R, et al: *A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression.*

J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1308-1315. ♦♦

## Factores de riesgo para la limitación persistente del flujo aéreo en el asma grave

**L**OS pacientes con asma pueden presentar una limitación crónica persistente del flujo aéreo (LCFA). No obstante, el curso del asma es variable y las



características que predisponen a la LCFA no son claras. Se utilizaron los datos del estudio TENOR, Epidemiología e Historia Natural del Asma: Resultados y Regímenes de Tratamiento, para valorar los factores que predicen el desarrollo de LCFA en los pacientes con asma.

El análisis incluyó 1.017 pacientes adultos con asma grave o difícil de tratar. Se excluyeron aquéllos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con anormalidades en la función pulmonar posiblemente relacionadas con obesidad, o antecedentes de tabaquismo superior a 30 cigarrillos diarios por año. El 60% de los pacientes manifestó LCFA, definida como un cociente  $FEV_1/FVC$  después de la administración de un broncodilatador, del 70% o menos, en dos visitas anuales consecutivas. Se realizó un análisis multivariable para identificar las variables asociadas independientemente con este resultado.

Los factores demográficos asociados con la LCFA fueron la edad avanzada, cociente de probabilidad (CP) de 1,4 por 10 años; el sexo masculino, CP de 4,5 y la raza negra, CP de 2,2. Los factores de riesgo clínico independientes fueron tabaquismo actual, CP de 3,9; antecedentes de tabaquismo en el pasado, CP de 1,6; sensibilidad a la aspirina, CP de 1,5; y asma de duración más prolongada, CP de 1,6 por 10 años. Los factores asociados con un riesgo bajo de LCFA incluyeron origen étnico hispano, mayor nivel educativo, antecedentes familiares de dermatitis atópica, mascotas en el hogar y sensibilidad al polvo. Los pacientes sin LCFA generalmente tienen más estados alérgicos comórbidos y más desencadenantes del asma.

Los datos del estudio TENOR revelan una alta prevalencia de LCFA en pacientes con asma grave o de difícil tratamiento, aún después de excluir a los pacientes con comorbilidades que pueden contribuir a la obstrucción del flujo aéreo. Los factores de riesgos demográficos y clínicos identificados sugieren al menos dos patrones diferentes de progresión del asma en este grupo de pacientes. Los resultados podrían ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de LCFA, como también los factores que aumentan o reducen el riesgo de que evolucione hacia una obstrucción del flujo aéreo predominantemente irreversible.

**COMENTARIO:** El cociente  $FEV_1/FVC$  se utiliza cada vez más para evaluar la función pulmonar y reemplaza a la medición del flujo espiratorio máximo en las directrices actuales. Los autores utilizaron un cociente  $FEV_1/FVC$  del 70% o menos posterior a la administración de un broncodilatador como marcador de obstrucción persistente de las vías respiratorias. Las asociaciones demográficas incluyeron sexo masculino, duración del asma, tabaquismo, sensibilidad a la aspirina y raza negra. Estos hallazgos ayudan a definir qué pacientes tienen riesgo de presentar LCFA y los factores que podrían prevenir o reducir la evolución a una forma predominantemente irreversible.

S. F. W.

Lee JH, Haselkorn T, PhD, Borish L, et al: Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult to-treat asthma: insights from the TENOR study.

Chest. 2007;132:1882-1889.



## El óxido nítrico exhalado aumenta y la función pulmonar disminuye luego de suspender el montelukast

EN los niños con asma, el tratamiento con montelukast reduce la fracción del óxido nítrico exhalado (FENO). Un informe ha descrito aumentos de la FENO después de suspender el montelukast en niños asmáticos, pero se desconocen los efectos en la función pulmonar. Esta cuestión fue abordada por un estudio, aleatorizado y controlado.

Veintiséis niños con asma persistente leve fueron asignados aleatoriamente para recibir 4 semanas de tratamiento oral con montelukast, 5 mg/d, o placebo. Los pacientes se sometieron a pruebas de la función pulmonar y determinación de la FENO en la visita de seguimiento, 2 semanas después de finalizar el tratamiento.

Los valores pretratamiento de la FENO fueron similares entre los grupos. Durante el tratamiento con montelukast, la FENO se redujo un 17%. Luego de excluir a 3 niños expuestos a alérgenos estacionales durante el tratamiento, esta cifra ascendió al 35%.

Dos semanas después de la suspensión de montelukast, la FENO había aumentado nuevamente a los valores iniciales. Este cambio se acompañó de reducciones significativas de las medidas de la función pulmonar, incluyendo  $FEV_1$  absoluto, porcentaje pronosticado de  $FEV_1$ , cociente  $FEV_1/FVC$  y flujo espiratorio forzado del 25% al 75% del FVC. No se observó ninguno de estos cambios en los niños tratados con placebo.

El tratamiento con montelukast reduce la FENO en niños con asma, especialmente en aquéllos sin exposición a alérgenos oportunos. Sin embargo, la suspensión de montelukast se asocia con un aumento de las concentraciones de la FENO y un empeoramiento de la función pulmonar. Es necesario llevar a cabo estudios más amplios para esclarecer los efectos de la suspensión de montelukast en los niños asmáticos.

**COMENTARIO:** Este pequeño estudio demostró un aumento de la FENO posterior a la suspensión de montelukast en niños con asma leve después de 2 semanas. La función pulmonar disminuyó de forma concomitante. Se puede utilizar el óxido nítrico exhalado para controlar la inflamación en los niños que suspenden el montelukast.

S. F. W.

Montuschi P, Mondino C, Koch P, et al: Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma.

Chest. 2007;132:1876-1881.



## El uso de los recursos de atención médica en el asma infantil predice la persistencia del asma en la edad adulta

LOS patrones de asma en la niñez parecen predecir los resultados a largo plazo: cuando el asma es persistente durante la niñez, es más probable que continúe



durante la edad adulta. El conocimiento de los factores de riesgo para el asma persistente en la niñez temprana ayudará a considerar como meta el control y seguimiento del asma en los niños. Se efectuó un estudio de cohorte longitudinal para identificar los factores asociados con la persistencia frente a la resolución del asma infantil.

De una cohorte de 123.707 lactantes nacidos en Ontario durante el año 1994, el análisis incluyó 34.216 lactantes (27,7%) con diagnóstico de asma antes de los 6 años. La definición de asma infantil temprana utilizada en el estudio fue la de una hospitalización por asma o dos informes del médico relacionados con el asma en un periodo de 3 años, antes de los 6 años de edad. El seguimiento se efectuó hasta los 11 años e incluyó datos sobre el uso de recursos de atención médica y hospitalizaciones. Se analizaron los patrones de utilización de los recursos como pronosticadores de remisión o de asma persistente dentro del año posterior al diagnóstico de asma. El asma persistente se definió como eventos continuos de asma desde los 6 a los 11 años.

Dentro del año posterior al diagnóstico, el 54,4% de los niños recibieron atención médica adicional por episodios de asma. A la edad de 11 años, el asma se consideró en remisión en el 48,6% de los pacientes. Los niños hospitalizados por asma durante el primer año posterior al diagnóstico presentaron una probabilidad tres veces mayor de padecer asma persistente a la edad de 11 años. Se observó un incremento similar del riesgo en los niños con al menos cuatro visitas al médico durante el primer año, con un cociente de probabilidad de 2,6. La edad al momento del diagnóstico no afectó las asociaciones.

Para los niños de corta edad con asma, el grado de utilización de los recursos médicos durante el año posterior al diagnóstico se asocia a un aumento del riesgo de asma persistente. Se debe considerar a los pacientes con hospitalizaciones o visitas frecuentes al médico para el seguimiento cuidadoso, el manejo de la enfermedad y la educación para el asma.

**COMENTARIO:** Más de un cuarto de los bebés nacidos en Ontario en 1994 desarrollaron asma a la edad de 6 años. Cuando el asma se diagnosticó durante una hospitalización, los niños presentaron una probabilidad dos veces mayor de ser hospitalizados nuevamente por asma en los 6 años siguientes y tuvieron un riesgo tres veces mayor de asma persistente a la edad de 12 años. Este estudio reafirma la importancia del seguimiento cuidadoso y la supervisión de los niños preescolares después del diagnóstico inicial de asma.

S. M. F.

To T, Gershon A, Wang C, et al: Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study.

Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:1197-1204. ♦♦

## La inmunoterapia para la rinitis alérgica reduce los costos

**L**A inmunoterapia para la alergia (IT) mejora los resultados en los niños con rinitis alérgica, incluso reduce el riesgo de asma de inicio reciente. Sin embargo, existen pocos datos sobre el uso y costo-beneficio de la

IT en los niños estadounidenses con rinitis alérgica. Se analizaron los patrones de la atención con IT en los niños que padecen rinitis alérgica, incluso los efectos en el uso de recursos médicos y los costos.

Se revisaron las reclamaciones recibidas por Medicaid de Florida para identificar 102.390 niños y adolescentes con rinitis alérgica de reciente diagnóstico entre los años 1997 y 2004. Se verificaron las características demográficas y clínicas asociadas al uso de la IT, junto a los patrones subsiguientes de atención. Se compararon el uso y los costos de los servicios médicos por los 6 meses anteriores al inicio de la IT y los 6 meses posteriores a la suspensión.

Sólo el 3% de los niños con rinitis alérgica de reciente diagnóstico recibió IT. El sexo masculino, el origen étnico hispano y el asma concomitante fueron los factores asociados a un mayor uso de IT. Los pacientes que recibieron IT utilizaron menos los recursos médicos durante los 6 meses subsiguientes, incluyendo solicitudes de reintegro por gastos de farmacia, consultas ambulatorias y hospitalizaciones. Los costos en las tres áreas fueron también menores en el grupo de IT, incluso los costos de la IT misma. Los ahorros con respecto al costo ponderado durante los 6 meses promediaron los \$401 por paciente. Sin embargo, sólo un 16% de los pacientes completó un ciclo de IT de 3 años.

Estos datos de Medicaid sugieren que la IT para niños con rinitis alérgica de reciente diagnóstico se asocia a reducciones en el uso de recursos y en los costos. Sólo una minoría de los pacientes inicia IT y la mayoría de ellos no completa el tratamiento. Aumentar el acceso y la continuidad de la IT aumentaría los beneficios del tratamiento.

**COMENTARIO:** A pesar de que la mayoría de los pacientes suspendieron la IT prematuramente, aún hubo una sustancial reducción de los gastos de atención médica en aquellos pacientes con rinitis alérgica tratados con IT. Sólo es posible especular cuánto más se hubieran reducido los costos de atención médica y cuánto mejor hubieran estado los pacientes de haber cumplido con el tratamiento.

S. M. F.

Hankin CS, Cox L, Lang D, et al: Allergy immunotherapy (IT) among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs.

J Allergy Clin Immunol 2008;121:227-232. ♦♦

## ¿Cuál es la dosis óptima de la inmunoterapia sublingual en la rinitis alérgica?

**E**N Europa, la inmunoterapia sublingual (ITSL) se ha transformado en una alternativa muy utilizada en lugar de la inmunoterapia subcutánea para el tratamiento de la rinitis alérgica en los adultos. No obstante, el uso de la ITSL sigue siendo objeto de controversia debido a la falta de datos con respecto a la dosis óptima. Se llevó a cabo un estudio, aleatorizado y controlado, para evaluar la eficacia, inocuidad y dosis óptima de la ITSL con polen de hierba para la rinoconjuntivitis alérgica.

➤➤

El estudio multicéntrico incluyó 628 pacientes provenientes de 42 centros, en 10 países europeos, con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica estacional de moderada a grave. La alergia al polen de hierba fue confirmada mediante prueba epicutánea y determinaciones de las IgE específicas. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir ITSL o placebo. Los pacientes asignados a ITSL recibieron una de tres dosis diarias de un comprimido estandarizado de polen de hierba-5: índice de reactividad (IR) 100, IR 300 o IR 500. El tratamiento comenzó 4 meses antes del inicio de la estación de polen de hierba y continuó durante toda la temporada. Se evaluó la puntuación de los síntomas, el uso de medicamentos de rescate, la calidad de vida y los resultados de seguridad.

La puntuación total promedio de los síntomas de rinoconjuntivitis fue de 3,58 en el grupo ITSL con IR 300 y 3,74 en el grupo con IR 500; significativamente menor que los promedios de 4,93 del grupo placebo y de 4,70 del grupo con IR 100. La evaluación de la puntuación individual de los síntomas, el uso de medicamentos de rescate y la calidad de vida también sustentan la eficacia de las dos dosis más altas de ITSL. A pesar de que las dosis más altas se asociaron a tasas más altas de suspensión debido a los eventos adversos, el tratamiento fue en general bien tolerado. No se observaron efectos secundarios graves.

Este estudio aleatorizado confirma la inocuidad y eficacia de la ITSL con polen de hierba en la rinoconjuntivitis alérgica estacional. El comprimido de polen de hierba-5 evaluado en este estudio es eficaz en dosis con IR 300 y 500. En función de la menor tasa de eventos adversos, la dosis con IR 300 parece ser la óptima para la práctica clínica.

**COMENTARIO:** La publicidad sobre la ITSL está en aumento aquí en los Estados Unidos. Es fundamental que se utilice la dosis adecuada para una mejoría eficaz de los síntomas. Estos investigadores europeos demuestran que hay una dosis mínima que es eficaz, pero cuando se supera esa dosis, la incidencia de efectos secundarios se torna intolerable. Mientras esperamos la aprobación de este tratamiento en auge, es importante que entendamos los riesgos frente a los beneficios.

S. M. F.

Didier A, Malling H, Worm M, et al: Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis.

J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1338-1345. ◆◆

## Rituximab demuestra beneficios en el eccema atópico grave

**N**UMEROSAS características del eccema atópico sugieren que las células B juegan un papel importante en la patogénesis. Rituximab, el anticuerpo monoclonal anti-CD20, desarrollado para el tratamiento de las neoplasias de células B, ha demostrado beneficios en pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Este estudio piloto evaluó el uso de la terapia de reducción de las células B en pacientes con eccema atópico grave.

El estudio abierto incluyó 6 pacientes con eccema atópico

grave: 4 mujeres y 2 hombres, con una edad promedio de 39 años. Todos recibieron dos tratamientos con rituximab, 1.000 mg por vía intravenosa, administrados con un intervalo de 2 semanas. Todos los pacientes presentaron una mejoría significativa de los síntomas cutáneos en el término de 4 a 8 semanas: el área media de eccema y el índice de gravedad disminuyeron de 29,4 antes del tratamiento a 8,4 a las 8 semanas. La puntuación relativa al prurito y al uso de corticosteroides tópicos también disminuyó.

Las mejorías clínicas se acompañaron de mejores hallazgos histológicos, incluyendo espongirosis, acantosis e infiltrado dérmico, con reducciones de la infiltración de células T y B. Las células B cutáneas se redujeron cerca del 50%, mientras que las células B sanguíneas disminuyeron a niveles indetectables. El tratamiento también se acompañó de una reducción en la expresión de interleucina-5 e interleucina-13. El nivel total de IgE descendió levemente, pero la IgE alérgicoespecífica no se modificó.

Los resultados preliminares sugieren que el tratamiento con rituximab produce una mejoría notable en los pacientes con eccema atópico grave. Este efecto respalda la intervención de las células B en la patogénesis del eccema atópico. Se necesitan estudios controlados con placebo para establecer la inocuidad y eficacia de este tratamiento.

**COMENTARIO:** Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha probado ser eficaz en las neoplasias de células B y en ciertas enfermedades autoinmunitarias. En este estudio piloto, rituximab fue notablemente eficaz en los pacientes con eccema atópico grave. Los autores especulan que la reducción de las células B en la piel ecematosa también provocó la reducción de la activación de las células T. Estudios futuros podrán confirmar los beneficios de rituximab en pacientes que sufren esta frustrante enfermedad.

S. M. F.

Simon D, Hösli S, Kostylina G, et al: Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema.

J Allergy Clin Immunol. 2008;121:122-128. ◆◆

## Ciclesonida inhalada y crecimiento lineal

**L**A preocupación sobre la supresión del crecimiento puede limitar el uso de los corticosteroides inhalados en los niños con asma. La ciclesonida es un nuevo corticosteroide inhalado con baja biodisponibilidad por vía oral, rápida eliminación y elevada fijación a las proteínas plasmáticas. Este estudio aleatorizado evaluó los efectos de la ciclesonida en la velocidad de crecimiento lineal en niños asmáticos.

El estudio incluyó 661 niños con asma persistente leve, de entre 5,0 y 8,5 años. Después de un periodo preliminar de 6 meses, los pacientes recibieron tratamiento con ciclesonida 40 ó 160 µg una vez al día por la mañana, o placebo. La velocidad de crecimiento lineal se estimó por regresión lineal según las cuatro determinaciones del estadiómetro. Además, se evaluaron los eventos adversos y los niveles de cortisol urinario libre.



Durante el periodo preliminar, la media de la velocidad de crecimiento lineal fue similar entre los grupos, de 6,20 a 6,49 cm/año. En el transcurso del tratamiento del estudio, la velocidad de crecimiento no fue significativamente diferente en los niños que recibieron ciclesonida frente a placebo: la diferencia media fue de -0,02 cm/año en el grupo que recibía dosis de 40 µg y de -0,15 cm/año en el grupo con dosis de 160 µg. No hubo diferencias significativas en los eventos adversos o en los niveles de cortisol urinario libre en orina nocturna de 10 horas o de 24 horas.

Aún con una dosis diaria de 160 µg, la ciclesonida inhalada no causa una reducción significativa de la velocidad del crecimiento lineal en niños asmáticos. Este hallazgo contribuye a disminuir las inquietudes con respecto a los eventos adversos y promueve el uso adecuado de los corticosteroides inhalados en los niños asmáticos.

**COMENTARIO:** *En este estudio patrocinado por la industria, se descubrió que la ciclesonida inhalada tiene un perfil de seguridad tranquilizador con respecto a su efecto en el crecimiento lineal de los niños, durante el curso de un año. No se realizaron comparaciones activas con otros corticosteroides inhalados, de modo que se desconoce si la ciclesonida es superior a otros productos en lo que respecta a la no supresión del crecimiento. Uno siempre se pregunta si los pacientes realmente reciben toda la medicación indicada en dichos estudios. En este caso, se midió el cumplimiento a través de los diarios de los pacientes y pesando los envases de aerosol.*

K. R. M.

Skoner DP, Maspero J, Banerji D, and the Ciclesonide Pediatric Growth Study Group: Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth of children with asthma.

Pediatrics. 2008;121:e1-e14.



## Estrategias para reducir las visitas reiteradas al departamento de emergencias pediátricas a causa del asma

**E**N el caso de los niños que reciben atención médica en el departamento de emergencias (DE) a causa de exacerbaciones agudas del asma, la tasa de visitas reiteradas no programadas es elevada: hasta el 10% en un periodo de 14 días. Si bien se han identificado los factores de riesgo, pocos estudios han evaluado las intervenciones para prevenir dichas recaídas. El objetivo de este estudio fue identificar las intervenciones asociadas con una menor tasa de visitas reiteradas al departamento de emergencia por parte de niños que reciben atención debido al asma.

Se utilizaron datos administrativos para identificar a pacientes de 2 a 17 años que recibían atención para el asma en los 152 departamentos de emergencia de Ontario entre los años 2003 y 2005. Los 32.966 niños representaban más del 9% de todos los pacientes pediátricos con asma de Ontario. Se utilizaron las encuestas del hospital para obtener datos sobre las estrategias utilizadas en la atención del asma. A partir de

un modelo de riesgo ajustado, se analizaron los efectos de diferentes estrategias sobre las visitas reiteradas no programadas a cualquier DE dentro de las 72 horas.

Más de dos tercios de las consultas al DE analizadas fueron clasificadas como muy agudas durante el triage. El 97% de los DE implementaron al menos una estrategia de manejo del asma y el 74% utilizaron tres estrategias o más. La tasa total de visitas reiteradas no programadas fue del 5,6%. Al análisis de regresión logístico, las estrategias que se asociaron con una menor tasa de visitas reiteradas incluyeron disponer de recetas preimpresas y contar con un pediatra para realizar consultas. En 11 de los DE donde se utilizaron ambas estrategias, las visitas reiteradas se redujeron un 36%. No se registró una ventaja significativa como resultado de la atención brindada directamente por un pediatra o por un especialista de medicina pediátrica de urgencias, ni de la medición de rutina del flujo espiratorio máximo en los niños de 7 años o más.

El estudio documenta la gran variedad de estrategias usadas por los DE para manejar las exacerbaciones del asma aguda en los niños. Los formularios de receta preimpresos y la disponibilidad de pediatras se asocian con reducciones significativas de las visitas reiteradas no programadas. Los hallazgos respaldan las investigaciones previas que demuestran que las herramientas para estandarizar la atención médica pueden propiciar mejoras en el proceso de atención.

**COMENTARIO:** *Carecemos de medicina basada en evidencia referente a qué estrategias específicas reducen las visitas reiteradas al DE en los casos de asma. Este amplio estudio retrospectivo canadiense intenta aclarar este tema. Si bien los formularios de receta estandarizados para el asma son de ayuda, no es claro qué componente determinó la mejora. Es posible especular que el uso temprano del corticosteroide podría ser un factor importante. En el caso de las interconsultas en pediatría, contar con un pediatra disponible de forma inmediata sería de utilidad, aunque podría no ser posible en los pequeños hospitales comunitarios. El control del flujo espiratorio máximo continúa siendo un factor de importancia en las directrices para el asma, pero notablemente no fue de ayuda para disminuir las consultas reiteradas al DE.*

K. R. M.

Guttmann A, Zagorski B, Austin PC, et al: Effectiveness of emergency department asthma management strategies on return visits in children: a population-based study.

Pediatrics. 2007;120:e1402-e1410.



## La hiperreactividad de las vías respiratorias al manitol refleja inflamación de las vías respiratorias en el asma

**L**a hiperreactividad de las vías respiratorias (HRA) a un estímulo indirecto depende de la presencia de



células inflamatorias y de los mediadores que éstas liberan, además de la respuesta muscular. Se ha relacionado la hiperreactividad de las vías respiratorias al manitol con la medida de actividad del asma. Actualmente existe un kit de prueba con manitol disponible en el mercado. Se evaluó la relación entre la HRA al manitol frente a la metacolina, incluyendo comparaciones con marcadores de inflamación de las vías respiratorias y otras medidas del asma.

El estudio incluyó 53 pacientes adultos no fumadores con asma, sin tratamiento con corticoesteroides inhalados. Todos se sometieron a la prueba de provocación con manitol, hasta 635 mg, y metacolina, hasta 8 Umol. Los resultados se relacionaron con marcadores de inflamación de las vías respiratorias: esputo con eosinófilos y óxido nítrico exhalado (eNO); flujo espiratorio máximo y calidad de vida.

La HRA al manitol y a la metacolina se asoció a un aumento de las medidas de inflamación de las vías respiratorias. El eNO fue mayor de 20 ppb en el 83% de los sujetos con HRA al manitol y en el 88% con HRA a la metacolina. El porcentaje de pacientes con más del 1% de eosinófilos en el esputo fue del 70% y del 77%, respectivamente. En comparación con la HRA a la metacolina, la HRA al manitol se correlacionó más estrechamente con el porcentaje de eosinófilos en el esputo y con el eNO. La respuesta al manitol también se correlacionó positivamente con la variación del flujo espiratorio máximo y con la puntuación de calidad de vida.

Al menos en los pacientes con asma no tratados con esteroides, la HRA al manitol constituye un mejor indicador de inflamación de las vías respiratorias que la HRA a la metacolina. Además de la inflamación de las vías respiratorias, los pacientes asmáticos con HRA presentaron signos de control deficiente del asma, incluso disminución de la calidad de vida y variación significativa del flujo espiratorio máximo. Se necesitan estudios adicionales para evaluar las respuestas al manitol en una población más amplia de pacientes con asma.

**COMENTARIO:** *Mientras se investigan mediciones sustitutas de inflamación de las vías respiratorias en el asma que sean fáciles de obtener, existe un interés en aumento por la prueba estandarizada de broncoprovocación que utiliza manitol inhalado. Esta prueba ofrece ventajas prácticas con respecto a la prueba de provocación con metacolina y la medición de eosinófilos en el esputo inducido debido a que se realiza en sólo 15 minutos, involucra un kit con dosis previamente cuantificadas y no requiere de otro equipo más que un espirómetro. En este estudio, en comparación con la prueba de provocación con metacolina, los resultados de "la prueba de provocación con manitol" se correlacionaron más estrechamente con la eosinofilia en el esputo inducido y los niveles de eNO. Manténgase informado, la prueba de provocación con manitol puede estar pronto en nuestros consultorios.*

S. A. T.

*Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD, Backer V, et al: Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients.*

*Clin Exp Allergy.* 2007;38:43-50. ◆◆

## Los niveles bajos de colesterol durante la niñez predicen atopía (¡Pero no corra a McDonald's!)

**D**ATOS limitados han sugerido que los niveles bajos de colesterol se relacionan con enfermedad atópica. Se ha propuesto que esto podría reflejar alteraciones en el consumo de grasa en la dieta, o que contribuye a un aumento de las enfermedades alérgicas en este mundo industrializado. Se evaluaron los niveles séricos de lípidos en la lactancia como pronosticadores de enfermedades alérgicas en la niñez y adolescencia.

El análisis se basó en un estudio prospectivo nutricional que incluyó 200 recién nacidos no seleccionados, quienes fueron objeto de seguimiento desde el año 1981 al 2002. Se realizaron determinaciones séricas del colesterol total durante el primer año de vida. A los 5, 11 y 20 años se reevaluaron los síntomas alérgicos, los resultados de la prueba epicutánea, los niveles totales de IgE, el colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de alta y baja densidad.

Los niveles de colesterol durante la lactancia fueron significativamente más bajos en los niños que presentaron síntomas alérgicos a los 5 años, en comparación con los niños sin síntomas. La diferencia no fue significativa en la sangre del cordón umbilical pero se hizo evidente a los 2 años, cuando el 94% de los sujetos eran alimentados exclusivamente con leche materna. Los niveles más bajos de colesterol durante la lactancia también se asociaron con dermatitis atópica y niveles más altos de IgE total. Además, las concentraciones de colesterol se relacionaron inversamente con la IgE total a los 11 años y con las manifestaciones de enfermedades atópicas a los 20.

Los niños y adolescentes con atopía y enfermedades alérgicas parecen tener niveles de colesterol más bajos durante la lactancia y el tiempo posterior, en comparación con los niños no alérgicos. Debido a la alta proporción de bebés exclusivamente alimentados con leche materna en este estudio, la diferencia no parece estar relacionada con la dieta. La disminución del colesterol puede desempeñar un papel en el desarrollo temprano de la sensibilización alérgica.

**COMENTARIO:** *Refutando las sugerencias previas de que una dieta con bajo contenido de grasa durante la lactancia aumenta la atopía, este estudio llevó a cabo un seguimiento de 20 años en una cohorte de nacimiento. En efecto, se registró una relación inversa entre la atopía y los lípidos séricos durante la lactancia. Sin embargo, esta relación fue anterior a cualquier influencia de la dieta debido a que todos los lactantes eran alimentados exclusivamente con leche materna en el momento de la medición de los lípidos. Esto sugiere que los perfiles lipídicos en la lactancia son independientes de las influencias ambientales.*

S. A. T.

*Pesonen M, Ranki A, Siimes MA, Kallio MJT: Serum cholesterol level in infancy is inversely associated with subsequent allergy in children and adolescents.*

*Clin Exp Allergy.* 2007;38:178-184. ◆◆

## La exposición al diésel en condiciones reales reduce la función pulmonar en los pacientes con asma

**L**OS gases provenientes de la combustión del diésel son la principal fuente de contaminantes atmosféricos sólidos en los ambientes urbanos. Los estudios en cámara de exposición han detectado que respirar gases provenientes de la combustión del diésel produce cambios en la resistencia de las vías respiratorias e inflamación bronquial. Este estudio examina los efectos respiratorios de la exposición real al diésel del tránsito en pacientes con asma.

Se estudiaron 60 pacientes con asma leve o moderada antes y después de una caminata de 2 horas por dos áreas de Londres: una calle muy transitada en la que sólo se permiten vehículos diésel (Oxford Street) y un parque no transitado (Hyde Park). Mientras los participantes caminaban se controlaron partículas y otros contaminantes. Se evaluaron los efectos de las dos exposiciones sobre la función pulmonar, los síntomas y los marcadores de inflamación pulmonar.

En la calle muy transitada los sujetos se expusieron a niveles significativamente mayores de partículas finas y ultrafinas, carbono elemental y dióxido de nitrógeno que en el parque. Después de la exposición al diésel del tránsito, el FEV<sub>1</sub> disminuyó hasta el 6,1% y la capacidad vital forzada hasta el 5,4%, a pesar de la ausencia de síntomas. Los cambios fueron mayores en los pacientes con asma moderada. Caminar por Oxford Street también se asoció con un aumento de la mieloperoxidasa en el esputo, un marcador de inflamación neutrofílica, y del pH de las vías respiratorias. Los últimos cambios mencionados se relacionaron más estrechamente con las partículas ultrafinas y el carbono elemental que con las partículas diésel.

Incluso la exposición al diésel del tránsito de corta duración conlleva reducciones significativas en la función pulmonar de los pacientes con asma leve a moderada. Estos hallazgos respaldan los datos epidemiológicos que relacionan la exposición al diésel con el aumento de los síntomas y la gravedad del asma.

**COMENTARIO:** Los múltiples estudios sobre el efecto de las partículas diésel aisladas sobre la función pulmonar no han proporcionado evidencia coherente de la existencia de un efecto. Este estudio expuso a pacientes con asma leve a moderada al diésel real en una calle de Londres en la que sólo se permiten vehículos diésel, y encontró efectos significativos en la espirometría y las medidas de inflamación sustitutas. Quizás es el "conjunto" de contaminantes y no sólo las partículas diésel las que afectan al asma.

R. J. M.

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma.

N Engl J Med. 2007;357:2348-2358. ♦♦

## El factor de activación plaquetaria refleja la gravedad de la anafilaxia

**S**E ha demostrado que el factor de activación plaquetaria (FAP) participa en muchas de las manifestaciones de la anafilaxia. En modelos animales, los antagonistas de los receptores del FAP previenen la anafilaxia fatal. El presente estudio tuvo por objeto clarificar el rol del FAP y el de la enzima acetilhidrolasa que lo inactiva en la anafilaxia en seres humanos.

Los niveles séricos del FAP y la actividad de la acetilhidrolasa del FAP se midieron prospectivamente en 41 pacientes con anafilaxia. La media de los niveles séricos del FAP fue de 805 pg/ml, en comparación con 127 pg/ml en 23 controles. Se encontraron niveles elevados del FAP en el 20% de los pacientes con anafilaxia grado 1, en el 71% con anafilaxia grado 2 y en el 100% con anafilaxia grado 3, en comparación con el 4% de los controles. Los niveles del factor de activación plaquetaria se correlacionaron inversamente con la actividad de la acetilhidrolasa del FAP, los pacientes con anafilaxia más grave tuvieron una menor actividad de la acetilhidrolasa del FAP.

Además, el estudio incluyó un análisis retrospectivo de las muestras séricas de 9 pacientes que fallecieron por anafilaxia. La media de la actividad de la acetilhidrolasa del FAP fue significativamente menor que en cinco grupos control, incluso 24 pacientes con anafilaxia no fatal, 10 niños fallecidos por otras causas, 15 niños con asma potencialmente mortal, 19 niños con asma que no amenazaba la vida y 63 niños con alergia leve al maní. Los valores más bajos se encontraron en pacientes fallecidos por reacciones anafilácticas al maní. La actividad de la acetilhidrolasa del FAP fue normal en ambos grupos de controles asmáticos.

Los niveles séricos del FAP y la actividad de la acetilhidrolasa del FAP son indicadores de la gravedad de la anafilaxia. La anafilaxia más grave se asocia con niveles séricos del FAP más elevados y menor actividad de la acetilhidrolasa del FAP. Estos hallazgos sugieren que los bloqueadores selectivos del FAP podrían ser de utilidad en el tratamiento de rescate de la anafilaxia aguda y para la prevención en los pacientes de alto riesgo.

**COMENTARIO:** De vez en cuando, las noticias de ayer recobran importancia. Este es el caso del FAP, un mediador de los mastocitos cuya existencia se conoce desde hace aproximadamente 30 años. Este estudio muestra que los niveles del FAP se correlacionan con la gravedad de la anafilaxia, y se relacionan inversamente con su enemiga natural, la acetilhidrolasa del FAP. Por lo tanto, contamos con otro biomarcador para la anafilaxia que podría ser superior a la triptasa y a la histamina.

R. J. M.

Vadas P, Gold M, Perelman B, et al: Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis.

N Engl J Med. 2008;358:28-35. ♦♦

## ¿Cómo afecta el VSR las respuestas de las citocinas en los adultos con atopía?

**Q**UEDAN interrogantes acerca de cómo interactúan las infecciones víricas respiratorias y la sensibilización alérgica en pacientes con asma alérgica. El virus sincicial respiratorio (VSR), reconocido como una causa importante de infección de las vías respiratorias inferiores en los niños, también puede ser importante para los adultos. Podría haber diferencias en las respuestas inmunitarias al VSR, con niños que muestran una respuesta Th2 sesgada. Se evaluaron las respuestas al VSR en adultos sensibilizados a aeroalergenos comunes.

Los experimentos se realizaron utilizando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de 9 pacientes adultos sensibilizados al ácaro del polvo doméstico y de 11 controles no atópicos. Las células se expusieron al VSR vivo o inactivado con rayos ultravioletas, luego se incubaron con el alérgeno de ácaro y sin él. Se determinaron las respuestas de las citocinas mediante análisis inmunosorbente ligado a enzima y reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa.

En las CMSP de sujetos atópicos, el alérgeno al ácaro indujo un aumento significativo de la producción de interleucina-5 (IL-5). Tanto en las CMSP de sujetos atópicos como de controles, el VSR se asoció con un aumento en la producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), a pesar de que los valores fueron mayores en las células atópicas. Luego de la infección por el VSR vivo, la estimulación por el alérgeno redujo significativamente la producción de IL-5 en las CMSP atópicas. La producción de IL-10 específica del alérgeno por parte de las células atópicas aumentó en respuesta al VSR inactivo pero no al VSR vivo. No se detectó interleucina-12 en estos experimentos.

Estos resultados sugieren que la infección causada por el virus sincicial respiratorio no resulta en un aumento de la respuesta alérgica específica de Th2 en los adultos sensibilizados a los ácaros. En adultos atópicos, el IFN $\gamma$  inducido por el VSR vivo y la IL-10 inducida por la proteína del VSR pueden afectar la inflamación alérgica en las vías respiratorias.

**COMENTARIO:** Además del papel que el VSR tiene en la enfermedad respiratoria infantil, también puede ser un agente importante en los adultos. Estos investigadores de Japón evaluaron los efectos de la infección por el VSR en adultos previamente sensibilizados a alérgenos del ácaro *in vitro*, con CMSP expuestas al VSR vivo o inactivado mediante rayos ultravioletas. Resulta interesante observar que la infección por el VSR vivo con alérgeno de ácaro no incrementó las respuestas de Th2, hecho que podría reflejar diferencias inmunitarias entre adultos y neonatos. El VSR inactivado aumentó la IL-10 alérgica específica en las células de pacientes atópicos. Los autores afirmaron que una limitación importante podría ser que la actividad proteasa del alérgeno de ácaro podría haber afectado la producción de las citocinas.

M. F.

Hirose H, Matsuse H, Tsuchida T et al. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells of mite allergen-sensitized atopic adults stimulated with respiratory syncytial virus and mite allergen.

Int Arch Allergy Immunol. 2008;146:149-155. ◆◆

## La cistatina A bloquea las respuestas del queratinocito al alérgeno de ácaro

**A**PESAR de la importancia de la exposición al alérgeno de ácaro en la enfermedad alérgica, persisten los interrogantes acerca de la vía de exposición que conduce a la sensibilización. La cistatina A es el inhibidor dominante de la actividad proteolítica de los principales alérgenos al ácaro del polvo, Der f 1 y Der p 1, en la piel; la cistatina A bloquea el aumento de la liberación de interleucina-8 (IL-8) de los queratinocitos estimulados por alérgenos. El factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) desempeña varios papeles importantes en la enfermedad alérgica, incluyendo la dermatitis atópica (DA). Se evaluaron los efectos de la estimulación de los alérgenos de ácaro sobre la liberación de GM-CSF por los queratinocitos y la posible actividad de bloqueo de la cistatina A.

Los experimentos se realizaron utilizando la línea celular de queratinocitos humanos HaCaT, así como también queratinocitos humanos normales. Se evaluaron los efectos de la estimulación con el grupo 1 de alérgenos recombinantes, en presencia y ausencia de cistatina A.

Luego de la estimulación con el grupo 1 de alérgenos recombinantes, tanto las células HaCaT como los queratinocitos normales en cultivo con concentraciones altas de calcio mostraron un aumento en la liberación de GM-CSF. En ambos tipos de células, la liberación de GM-CSF fue inhibida por la cistatina A. La cistatina A no fue digerida por los alérgenos con actividad proteolítica. La incubación con queratinocitos, con o sin preactivación por L-cisteína, condujo a un restablecimiento parcial de la actividad proteolítica del Der f 1 recombinante.

En cultivo de queratinocitos, la actividad proteolítica del alérgeno al ácaro recombinante indujo un aumento del GM-CSF y liberación de IL-8. Los hallazgos pueden guardar relación con la sensibilización a ácaros a través de la piel y con la persistencia de las reacciones cutáneas en la DA. Además los resultados sugieren que la cistatina A puede tener una función homeostática al controlar la inflamación de la piel.

**COMENTARIO:** Se conoce que la inhibición de la actividad proteolítica de Der f 1 y Der p 1 por cistatina A bloquea el aumento de IL-8 en queratinocitos humanos en presencia del alérgeno. Estos investigadores de Japón analizaron la IL-8 y el GM-CSF, involucrado en la dermatitis atópica, en los queratinocitos estimulados por Der f 1/Der p 1. La actividad proteolítica de las formas recombinantes de Der f 1/Der p 1 aumentaron tanto la IL-8 como el GM-CSF. Los resultados sugieren que la sensibilización de la piel y la persistencia de la DA ocurre, y que además la cistatina A contribuye a inhibir la inflamación cutánea.

M.F.

Ogawa T, Takai T, Kato T, et al: Upregulation of the release of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor from keratinocytes stimulated with cysteine protease activity of recombinant major mite allergens, Der f 1 and Der p 1.

Int Arch Allergy Immunol. 2008; 146:27-35 ◆◆

## El tratamiento del asma persistente con anti-IL-5 no produce beneficios

**S**E cree que la interleucina-5 (IL-5) juega un papel importante en la intervención de los eosinófilos en la inflamación alérgica. Estudios en animales sugieren que las estrategias cuyo blanco es la IL-5 pueden reducir la eosinofilia inducida por alérgenos en las vías respiratorias. Este estudio aleatorizado evaluó los efectos clínicos del mepolizumab, un anticuerpo monoclonal específico para la IL-5 humana, en pacientes con asma persistente.

El estudio multicéntrico incluyó 362 pacientes que presentaban síntomas de asma persistente a pesar de usar corticosteroides inhalados, beclometasona o equivalente, en dosis de hasta 1.000. Después de un período preliminar de 4 semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tres infusiones de mepolizumab, 250 ó 750 mg, o placebo a intervalos mensuales. El seguimiento continuó por 8 semanas después de finalizar el tratamiento. Se evaluó una gran variedad de medidas de los resultados del asma.

El mepolizumab no tuvo efectos significativos en la principal variable de eficacia: cambio en el flujo espiratorio máximo matutino. Tampoco hubo diferencias en la respuesta en cuanto al FEV<sub>1</sub>, el uso de un agonista  $\beta_2$ , los síntomas de asma o la calidad de vida; a pesar de las reducciones significativas de eosinófilos en la sangre y en el esputo que se registraron con ambas dosis de mepolizumab. Se observó una tendencia a la reducción de la frecuencia de las exacerbaciones con la dosis de 750 mg de mepolizumab, pero ésta tampoco fue significativa.

El tratamiento anti-IL-5 con mepolizumab no mejora los resultados clínicos en los pacientes con asma persistente a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados. Estudios futuros deben evaluar si el mepolizumab puede ayudar a controlar la tasa de exacerbaciones en los pacientes con eosinofilia persistente en las vías respiratorias.

**COMENTARIO:** Este estudio sugiere que el tratamiento dirigido a la IL-5 como único blanco no tiene beneficios significativos. El artículo editorial que lo acompaña, escrito por Paul O'Byrne (*Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1059-1060), indica otros usos potenciales del tratamiento anti-IL-5, incluyendo el síndrome hipereosinofílico. O'Byrne también sugiere que el uso del mepolizumab en una población seleccionada de pacientes con un contenido muy alto de eosinófilos en el esputo puede brindar un beneficio potencial.

B. E. C.

Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, et al: A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma.

*Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1062-1071. ♦♦

## La exposición a contaminantes modifica el riesgo de asma en las variantes del gen TGF- $\beta$ 1

**E**L factor de crecimiento transformante  $\beta$  tipo 1 (TGF- $\beta$ 1) parece participar en la inflamación y remodelación de las vías respiratorias, lo que sugiere

que las variaciones en el gen TGF- $\beta$ 1 pueden afectar el riesgo de asma. Los resultados contradictorios de la relación entre el polimorfismo C-509T del TGF- $\beta$ 1 y el asma infantil se pueden explicar por las diferencias en la exposición ambiental. Este estudio evalúa los efectos de la exposición al humo de tabaco y la contaminación del aire asociada con el tráfico en la relación entre los polimorfismos del TGF- $\beta$ 1 y el asma infantil.

El análisis incluyó 3.023 niños hispanos y niños blancos no hispanos provenientes del Estudio de salud infantil (Children's Health Study). Los datos del genotipo sugieren que dos de los polimorfismos de nucleótido único en el gen TGF- $\beta$ 1, C-509T y rs4803457 C>T, fueron responsables del 94% de la variabilidad en bloque del haplotipo que contiene la región del promotor en ambos grupos étnicos. Se analizaron las diferencias en la presencia del asma por genotipo, en relación con la exposición intrauterina al tabaquismo de la madre y la exposición a la contaminación del tráfico en las autopistas.

El riesgo de asma persistente temprana aumentó significativamente en los niños con el genotipo -509TT: cociente de probabilidad de 1,8. La exposición intrauterina al tabaquismo materno tuvo un efecto significativamente marginal en esta relación: para los niños con el genotipo -509TT y exposición intrauterina al tabaquismo materno, el cociente de probabilidad para el asma persistente temprano fue de 3,4; en comparación con los niños con el genotipo -509CC/CT y sin exposición en el útero. También se asoció el genotipo -509TT con un aumento del riesgo en los niños que vivían a 500 m de una autopista: cociente de probabilidad de 3,10.

Los efectos de una variante funcional del gen TGF- $\beta$ 1 sobre el asma infantil se modifican por las exposiciones comunes relativas a la inflamación de las vías aéreas mediadas por estrés oxidativo. Los niños con el genotipo -509TT tienen un riesgo aproximadamente tres veces mayor si se los expone al tabaquismo materno en el útero o a la contaminación del tráfico de las autopistas. Se necesitan otros estudios para esclarecer el papel de las variantes del gen TGF- $\beta$ 1 en el asma infantil y los mecanismos de sus interacciones con los contaminantes del aire.

**COMENTARIO:** Este estudio nuevamente respalda nuestro emergente corpus de conocimientos sobre la caracterización de los pacientes que se encuentran en alto riesgo de sufrir efectos adversos debido a los factores ambientales, incluso la exposición intrauterina al tabaquismo materno y la subsiguiente exposición a un ambiente con altos niveles de contaminación. Si bien este estudio no sugiere cambios en la atención diaria del paciente, es una información importante de ayuda que se suma a los datos previamente publicados.

B. E. C.

Salam MT, Gauderman WJ, McConnell R, et al: Transforming growth factor- $\beta$ 1 C-509T polymorphism, oxidant stress, and early-onset childhood asthma.

*Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1192-1199. ♦♦

## RESEÑAS DIGNAS DE NOTAR

**COMENTARIO:** Esta declaración de directrices del Comité de Nutrición y de la Sección de Alergia e Inmunología de la Academia Estadounidense de Pediatría incorpora los últimos datos sobre la dieta para madres, la lactancia y la alimentación de lactantes en relación con la atopía. Se corrobora la falta de evidencia para modificar la dieta de la madre durante el embarazo o la lactancia, así como también la ausencia de efectos al cambiar la dieta de los lactantes más allá de los 4 a 6 meses. Se recomienda al menos 4 meses de lactancia materna en lugar del uso de fórmulas a base de leche intacta de vaca en los lactantes de riesgo, con los resultantes beneficios citados.

K. R. M.

Greer FR, Sicherer SG, Burks AW, and the Committee on Nutrition and Section of Allergy and Immunology: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas.

*Pediatrics*. 2008;121:183-191. ◆◆

**COMENTARIO:** Este informe se refiere al riesgo de anafilaxia asociado al omalizumab (Xolair) y fue elaborado por un grupo especial de trabajo de la AAAAI y la ACAAI. Si usted indica omalizumab a sus pacientes, debe leer esta reseña de 5 páginas e incorporar la información al consentimiento informado y los procedimientos de control posteriores a la dosis.

R. J. M.

Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis.

*J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1373-1377. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta es una reseña actualizada que vincula la hipótesis de la higiene con los estudios sobre la tolerancia oral.

S. A. T.

Hammelmann E, Beyer K, Lau S, et al: Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection?

*Clin Exp Allergy*. 2007;38:233-245. ◆◆

**COMENTARIO:** Si bien las últimas directrices del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre no enfatizan la necesidad de usar óxido nítrico exhalado en la práctica clínica, existen cada vez más pruebas de su valor y esta tecnología estará muy pronto al alcance de todos para el uso diario en los consultorios. Esta es una interesante reseña sobre la utilidad del óxido nítrico como un "cuantificador de la inflamación" en el manejo del asma infantil.

S. A. T.

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

*Clin Exp Allergy*. 2008;38:246-259. ◆◆

**COMENTARIO:** En la práctica clínica es común encontrar lactantes con una frecuente tos "perruna" que preocupa a los padres. Es posible que también se observen sibilancias. A muchos de estos lactantes se los puede catalogar de asmáticos, pero en realidad pueden tener traqueomalacia o broncomalacia autolimitada y no mejoran con los broncodilatadores o esteroides. Esta malacia puede ser primaria o secundaria y esta breve reseña nos recuerda que existen útiles consideraciones diagnósticas.

R. J. M.

Doshi J, Kraviec ME: Clinical manifestations of airway malacia in young children.

*J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1276-1278. ◆◆

**COMENTARIO:** Se han considerado, estudiado y debatido muchas inquietudes sobre la inmunoterapia subcutánea y la inmunoterapia sublingual (ITSL). Todavía queda mucho por hacer. No he visto un mejor resumen sobre los problemas sustanciales no resueltos que enfrenta la ITSL que esta carta al *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, redactada por cinco de los más distinguidos científicos en nuestra especialidad. Si bien es tan sólo una carta, constituye un juicioso aporte al debate. Usted podría utilizarla para poner al día a sus colegas de atención primaria.

R. J. M.

Greenberger PA, Ballow M, Casale TB, et al: Sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy: issues in the United States.

*J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1466-1468. ◆◆

**COMENTARIO:** Esta excelente reseña de la fisiología nasal en la apnea obstructiva del sueño ayuda a que comprendamos el papel de la congestión nasal en la respiración asociada a los trastornos del sueño. El artículo respalda la idea de que el aumento de la permeabilidad nasal de las vías aéreas disminuirá la turbulencia del flujo aéreo (ronquido) pero no tendrá un efecto significativo sobre la apnea.

B. E. C.

Kohler M, Bloch KE, Stradling JR: The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea and snoring.

*Eur Respir J*. 2007;30:1208-1215. ◆◆

**American College of  
Allergy, Asthma & Immunology**

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

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