
Resúmenes

- 1** Aaronson D, Kaiser H, Dockhorn R, Findlay S, Koerenblat P, Thorsson L, *et al.* Efectos de la budesonida administrada por medio de un *Turbuhaler* sobre el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal en sujetos asmáticos: un estudio de dosis-respuesta (*Effects of budesonide by means of the Turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: a dose-response study*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(3):312-9.
-

Antecedentes: Como fenómeno general, los corticosteroides pueden suprimir la actividad en el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS). La prueba de estimulación suprarrenal es un método frecuentemente utilizado para evaluar el riesgo relativo de los corticosteroides exógenos en la inducción de efectos secundarios sistémicos. *Objetivos:* Este ensayo clínico fue realizado para evaluar los efectos de la budesonida sobre el eje HPS (a 800, 1 600 ó 3 200 µg/d, administrada 2 veces al día y por medio de un *Turbuhaler*) en pacientes adultos con asma leve no dependiente de esteroides. *Métodos:* Sesenta y cuatro pacientes asmáticos recibieron budesonida o un placebo por medio de inhalación o 10 mg una vez al día de prednisona por vía oral en calidad de control positivo en estudio multicentro, grupo paralelo, controlado con placebo, aleatorizado, de doble simulación y a doble ciegas. Fue medida la concentración de cortisol plasmático para evaluar el efecto sobre el eje HPS antes y durante una infusión de 6 h de la hormona adrenocorticotrópica sintética (ACTH) cosintropina. *Resultados:* Posterior a las 6 semanas de tratamiento, las concentraciones de cortisol plasmático después de la estimulación suprarrenal por la infusión de cosintropina se habían reducido en 4 % en el grupo de placebo, en 13, 11 y 27 % en los grupos de budesonida (800, 1 600 y 3 200 µg/d respectivamente) y en 35 % en el grupo de prednisona. La reducción fue significativa solamente en los grupos de 3 200 µg/d de budesonida ($p = 0,03$) y de prednisona ($p = 0,005$). Durante el mismo período, las concentraciones basales de cortisol plasmático fueron de 1 % en el grupo de placebo, de 19,19 y 34 % en los 3 grupos de budesonida y de 37 % en el grupo de prednisona. La reducción fue significativa sólo en el grupo de prednisona ($p = 0,03$ vs. el placebo). *Conclusiones:* En este estudio la budesonida inhalada por medio de un *Turbuhaler*, en las dosis recomendadas para su uso clínico (800 ó 1 600 µg/d), no produjo una supresión estadísticamente significativa del eje HPS en comparación con el placebo.

- 2** Armentia A, Lombardero M, Callejo A, Martín Santos JM, Martín Gil FJ, Vega J, *et al.* Asma ocupacional provocada por el *Anisakis simplex* (*Occupational asthma by Anisakis simplex*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(5):831-4.
-

Antecedentes: No se ha publicado información sobre casos de asma ocupacional provocada por la inhalación de antígenos provenientes del nemátodo *Anisakis simplex*. *Objetivo:* El objetivo de este estudio fue evaluar la posibilidad de que el *A. simplex* desempeñe un papel en el asma experimentada por 2 trabajadores mientras manipulaban pescado y harina de pescado. *Métodos:* Se realizaron pruebas de punción cutánea y de exposición bronquial con el *A. simplex*. También se realizaron mediciones de la IgE específica contra el *A. simplex*.

y ensayos *immunoblot*. *Resultados*: Ambos pacientes presentaron fuertes respuestas positivas en las pruebas cutáneas, en las pruebas de exposición y en la medición de la IgE contra el *A. simplex*. El ensayo de *immunoblotting* demostró que ambos pacientes también presentaban la IgE contra varias bandas en el extracto de harina de pescado lo que indicó una contaminación por alérgenos del *Anisakis*. *Conclusión*: Estos 2 pacientes aportaron evidencias de asma ocupacional causada por el *A. simplex*, sobre la base de pruebas *in vivo* e *in vitro* para determinar la presencia de la IgE específica del *Anisakis*.

-
- 3** Aziz I, Hall IP, McFarlane LC, Lipworth BJ. Regulación β_2 -adrenorreceptora y sensibilidad broncodilatadora después del tratamiento regular con formoterol en sujetos con asma estable (β_2 - *Adrenoreceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(3):337-41.
-

Objetivo: Previamente hemos hallado que la regulación β_2 -adrenorreceptora y la desensibilización broncodilatadora al albuterol se produce 36 h después de interrumpir el tratamiento regular con salmeterol 2 veces al día. En este estudio hemos evaluado estos mismos efectos con el formoterol administrado 1 o 2 veces al día de una forma regular. *Métodos*: En un estudio aleatorio, controlado con placebo, a doble ciegas, de doble simulación y cruzado, 16 sujetos con asma estable de leve a moderada (media [DE] de edad, 32,5 [15,3] años, FEV₁ medio [DE], 73,2 [12,1] porcentaje pronosticado) que recibían un tratamiento regular con corticosteroides inhalados recibieron una semana de tratamiento con polvo anhidro de formoterol (24 μ g 2 veces al día, 8 a.m./8 p.m.), con formoterol (24 μ g una vez al día, 8 p.m.) o con un placebo idéntico. Fueron evaluados los parámetros de los β_2 -adrenorreceptores linfocíticos y la curva de dosis-respuesta a albuterol inhalado (200 a 1 600 μ g) 36 h después de la última dosis en cada período de tratamiento. *Resultados*: No se observaron diferencias significativas en los valores medios para los efectos de dosis-respuesta del albuterol entre los 3 regímenes de tratamiento. La comparación de las respuestas broncodilatadoras máximas entre los tratamientos (media y SEM como cambio a partir de los valores iniciales) no reveló diferencias significativas en cuanto al FEV₁ (0,47 L [0,06L] para el placebo en comparación con 0,48 L [0,07 L] para 24 μ g de formoterol una vez al día comparado con 0,51 L [0,08 L] para 24 μ g de formoterol 2 veces al día), o en cuanto al flujo espiratorio forzado, fase espiratoria media (FEF 25-75) (0,80L/s [0,12 L/s] para el placebo comparado con 0,80 L/s [0,16 L/s] para 24 μ g de formoterol una vez al día y con 0,89 L/s [0,14 L/s] para el régimen de 24 μ g de formoterol 2 veces al día). Sin embargo, en 5 de 7 pacientes con polimorfismo Gly-16 homocigótico la administración de formoterol 2 veces al día redujo la densidad β_2 -adrenorreceptora mientras que sólo 2 de esos casos mostraron una reducción en la respuesta de FEV₁, máxima al albuterol.

-
- 4** Balon J, Aker PD, Crowther ER, Danielson C, Cox GP, O'Shaughnessy D, *et al*. Comparación de la manipulación quiropráctica activa y simulada como tratamiento del asma en la niñez (*A comparison of active and simulated chiropractic manipulation as adjunctive treatment for childhood asthma*). N Engl J Med 1998;339(15):1013-20.
-

Antecedentes: Se ha informado que la manipulación quiropráctica de la columna vertebral es beneficiosa en las afecciones no musculoesqueléticas, incluida el asma. *Métodos*: Se realizó un estudio controlado y aleatorio de la manipulación quiropráctica de la columna

vertebral en niños con asma leve o moderada. Después de un período inicial de evaluación de 3 semanas, 91 niños que presentaban síntomas continuados de asma, a pesar de un tratamiento médico usual, fueron aleatoriamente asignados para recibir una manipulación quiropráctica activa o simulada durante 4 meses. Ninguno había recibido antes un tratamiento quiropráctico. Cada sujeto fue tratado por 1 de 11 quiropracticantes participantes en el estudio, seleccionado por la familia de acuerdo con el lugar. La medición del resultado final principal fue el cambio a partir de la línea de base en el flujo espiratorio pico, medido en la mañana, antes del uso de un codilatador, los 2 y 4 meses. Exceptuando al quiropracticante y un investigador (quien no participaba en la evaluación de los resultados), todos los participantes permanecieron completamente ciegos respecto al grupo de tratamiento durante todo el estudio. *Resultados:* Ochenta niños (38 en el grupo de tratamiento activo y 42 en el grupo de tratamiento simulado) presentaron datos sobre resultados finales que pudieron ser evaluados. Se observaron pequeños incrementos (de 7 a 12 L/min) en el flujo espiratorio pico en la mañana y en la noche en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto al grado de cambio a partir de la línea de base (flujo espiratorio pico en la mañana, $P = 0,49$ a los 2 meses y $P = 0,82$ a los 4 meses). Se redujeron los síntomas de asma y el uso de β -agonistas y se incrementó la calidad de vida en ambos grupos sin diferencias significativas entre los 2 grupos. No se observaron cambios significativos en las mediciones espirométricas o en la sensibilidad de las vías aéreas. *Conclusiones:* En niños con asma leve o moderada la adición de una manipulación quiropráctica de la columna vertebral a la atención médica usual no produjo beneficios.

5 Ballester F, Pérez-Hoyos S, Rivera ML, Morelles T, Tenías JM, Soriano JB, *et al.* Patrones de frecuentación y factores asociados con el ingreso en el hospital de las urgencias hospitalarias por asma y por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*Use patterns and factors associated with hospital admission for emergencies related to asthma and chronic obstructive pulmonary disease*). Arch Bronconeumol 1998;35(1):20-6.

En este trabajo se describieron las características epidemiológicas de las urgencias por asma y por enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidas en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, y se analizaron los factores que se asocian con los ingresos hospitalarios por dichos procesos. Para ello se revisaron todas las historias clínicas en urgencias médicas de las personas mayores de 14 años del mencionado hospital correspondientes al período 1993-1995, y se identificaron las urgencias por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica según un protocolo establecido. Tras un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas se analizaron las series temporales del número de urgencias utilizando la regresión de Poisson. Se evaluó la existencia de factores asociados con el ingreso en el hospital por medio de la regresión logística, se incluyeron en el modelo el grupo de edad, el sexo, el lugar de residencia, el año, el mes, el día y la hora del ingreso en urgencias. Las urgencias por asma representaron 1 % y las de enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2 % de las urgencias médicas atendidas. Las tasas de visitas por asma resultaron más altas en mujeres (razón V/M = 0,78), mientras que en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica lo fueron en varones (razón V/M = 3,14). Por edad, las tasas de urgencias por asma fueron más elevadas en jóvenes (grupo 15-24) y en mayores de 60 años. Ingresaron en el hospital o fueron trasladados a otros centros sanitarios 17,4 % de los casos de asma y 38,8 % de los de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Casi la tercera y la quinta parte

de los pacientes reingresaron en urgencias en los 10 d siguientes por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y por asma, respectivamente. La serie de las urgencias por enfermedad pulmonar obstructiva crónica evidenció unos patrones temporales claros según el mes del año (máximos en invierno), día de la semana (más altos los lunes) y hora del día (horas diurnas, con descenso al mediodía). Este patrón no fue tan claro para las urgencias por asma. Sin embargo, la probabilidad de ingresar por asma varió según el mes del año y día de la semana. La información generada en los servicios de urgencias puede ser de utilidad para el conocimiento de los patrones de presentación de las enfermedades respiratorias. Otros usos posibles son la vigilancia epidemiológica y la evaluación de la calidad de los servicios de salud.

6 Barnes N. Seguridad relativa y eficacia de los corticosteroides inhalados (*Relative safety and efficacy of inhaled corticosteroids*). J Allergy Clin Immunol 1998;101 (4 pt2):S460-4.

Los corticosteroides inhalados son el principal tratamiento para el control del asma en adultos y niños. Sin embargo, aún existe cierta preocupación acerca de la seguridad de estos medicamentos cuando son usados en altas dosis y por períodos prolongados. Por ello es que en los últimos 5 años se han investigado a fondo cuestiones relacionadas con la eficacia y la seguridad de los corticosteroides. En este artículo se analizan consideraciones generales como son el uso adecuado de corticosteroides inhalados en una población asmática adecuada. Se resaltan los estudios que comparan la eficacia y la seguridad de la fluticasona propionato, la beclometasona dipropionato y de la budesonida, y la revisión sistemática de estos estudios indica que la fluticasona propionato tiene un mejor cociente terapéutico eficacia: seguridad que la beclometasona dipropionato o que la budesonida.

7 Barnes PJ. Cuestiones actuales del establecimiento de los corticosteroides inhalados como los agentes antiinflamatorios de elección en el tratamiento del asma (*Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(4 pt.2):S427-33.

La inflamación de las vías aéreas parece estar presente incluso en los casos más leves de asma y hoy los corticosteroides inhalados constituyen el principal soporte en su tratamiento. Los corticosteroides inhalados en gran medida evitan los efectos adversos asociados con los esteroides orales y en la actualidad se recomienda su uso en los casos de asma recién detectados. Los corticosteroides inhalados reducen la inflamación de las vías aéreas, la hipersensibilidad de dichas vías y los síntomas del asma; así como mejoran la función pulmonar independientemente de la edad del paciente y de la severidad del asma. Se dispone de varios corticosteroides inhalados diferentes como opciones terapéuticas para el tratamiento del asma, entre los que se incluyen la fluticasona propionato, la beclometasona dipropionato y la budesonida. En este artículo se compara la eficacia y la seguridad de los corticosteroides inhalados y también se compara el tratamiento con corticosteroides inhalados con otros tratamientos. Recién se ha alcanzado un consenso respecto a que el uso óptimo de los corticosteroides en el tratamiento del asma se logra mediante un enfoque de “comenzar alto-seguir bajo” y se analizan las razones para esto.

-
- 8** Barnes PJ. Eficacia de los corticosteroides inhalados en el tratamiento del asma (*Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 pt1):531-8.
-

Hoy día los corticosteroides inhalados se han afianzado como un tratamiento de primera línea para los pacientes con asma persistente. Los corticosteroides en la actualidad son el único tratamiento disponible contra el asma, pues suprimen la inflamación en las vías aéreas afectadas por esta enfermedad e inhiben casi todos los aspectos del proceso inflamatorio. Los corticosteroides inhalados son efectivos en la mayoría de los pacientes con asma independientemente de la edad o la gravedad de la enfermedad. Estos medicamentos no sólo controlan los síntomas del asma y mejoran la función pulmonar, sino que también evitan el agravamiento de esta enfermedad y pudieran evitar los desenlaces fatales y los cambios irreversibles en el funcionamiento de las vías aéreas que ocurren en algunos pacientes. La curva dosis-respuesta para los corticosteroides inhalados es relativamente plana y las evidencias acumuladas hacen preferible el uso de otro tipo de tratamiento adicional (β_2 -agonistas inhalados de acción prolongada, teofilina en dosis bajas o antileucotrienos) en lugar de incrementar la dosis de corticosteroides inhalados, en pacientes con asma de moderada a severa. Los corticosteroides inhalados son fáciles de aplicar y es hoy el tratamiento con mayor efectividad de costo, disponible para el control del asma a largo plazo. Una pequeña proporción de los pacientes son resistentes a los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides. Los avances en el futuro pudieran ser los corticosteroides inhalados – con efectos sistémicos incluso menores– o el desarrollo de medicamentos antiinflamatorios más específicos.

-
- 9** Bernstein DI, Cohen R, Ginchansky E, Pedinoff AJ, Tinkelman DG, Winder JA. Un estudio controlado por placebo y multicéntrico de triamcinolona acetónida administrada dos veces al día (800 mg al día) para el tratamiento de pacientes con asma de leve a moderada (*A multicenter, placebo-controlled study of twice daily triamcinolone acetonide (800 mg per day) for the treatment of patients with mild-to-moderate asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 pt1):433-8.
-

Antecedentes: Las directivas nacionales e internacionales recomiendan el uso de medicamentos antiinflamatorios inhalados en pacientes con todas las formas de asma, excepto en las más leves. La dosificación 2 veces al día pudiera incrementar el cumplimiento del tratamiento indicado. *Objetivo:* En este estudio se pretendió evaluar la seguridad y la eficacia de 400 μ g de triamcinolona acetónida administrada 2 veces al día (TAA), en comparación con el placebo en pacientes adultos con asma leve a moderada que era deficientemente controlada mediante un tratamiento con β_2 -agonistas. *Métodos:* Se realizó un estudio controlado por placebo, a doble ciegas, aleatorio y multicentro, donde se incluyó una visita de pesquisa, una fase inicial pretratamiento de 7 a 21 d y una fase de tratamiento a doble ciegas de 6 semanas. La eficacia fue medida por medio de una espirometría semanal y registros diarios de las tasas de flujos picos, de los síntomas de asma y el uso de albuterol. Los pacientes elegidos usaron albuterol 4 o más veces por día, llegaron a puntuaciones de síntomas de asma total de 15 ó más (total posible, 60) por más de 5 de los 7 d iniciales del estudio y tuvieron mediciones de la FEV₁ de 60 % del valor pronosticado o más. *Resultados:* Fueron escogidos al

azar 121 pacientes para recibir tratamiento. La TAA fue superior al placebo en todas las mediciones de la eficacia, con mejorías significativas en los síntomas del asma, el uso de albuterol, en las tasas de flujo picos en la mañana y la noche y en la capacidad vital forzada como se hizo evidente en la semana de tratamiento 1. Después de 2 ó más semanas se observaron mejorías significativas en otras mediciones de la función pulmonar. Todas las variables de eficacia mejoraron progresivamente a lo largo del estudio. *Conclusiones:* La TAA (400 µg) administrada 2 veces al día redujo los síntomas de asma y mejoró la función pulmonar en pacientes con asma de leve a moderada, en comparación con el placebo. Los beneficios terapéuticos se evidenciaron en el término de la primera semana y se incrementaron a lo largo de todo el estudio.

10 Boushey HA. Efectos de los corticosteroides inhalados sobre las consecuencias del asma (*Effects of inhaled corticosteroids on the consequences of asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 pt2):S5-S16.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, que implica un patrón característico de inflamación de éstas con linfocitos, eosinófilos y mastocitos, deposición subepitelial de colágeno e hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y de las células caliciformes y glándulas submucosas. Las consecuencias de este proceso prolongado, incluyen síntomas episódicos o persistentes, hiperreactividad bronquial, ataques de broncoconstricción que pueden necesitar cuidados de urgencia u hospitalización y pueden producir la muerte, deterioro de la calidad de vida y el desarrollo de una obstrucción irreversible del flujo respiratorio. Estudios patológicos cuidadosos han demostrado que los corticosteroides inhalados pueden revertir o suprimir una inflamación en las vías respiratorias. Ensayos clínicos controlados, han demostrado que esto también puede mejorar los síntomas, reducir la hiperreactividad bronquial y reducir la frecuencia y gravedad de los ataques. Aunque todavía no se ha comprobado, es muy probable que los corticosteroides inhalados, reduzcan el riesgo de muerte por asma y prevengan o retarden un remodelamiento de la pared de las vías respiratorias. Estos efectos beneficiosos pueden ser fácilmente demostrados en pacientes con asma severa o moderada. Aunque los corticosteroides inhalados también benefician a los pacientes con asma ligera, hay menos probabilidades de que los costos y riesgos de una terapia continua, sean justificables. Para estos pacientes, los aspectos importantes por resolver son el origen del riesgo de desarrollar una obstrucción permanente del flujo respiratorio y los efectos de un tratamiento mantenido y temprano, sobre las posibilidades de una remisión mantenida del asma después que el tratamiento ha sido suspendido.

11 Busse W, Chervinsky P, Condemni J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, *et al.* La budesonida administrada por medio de un *Turbuhaler* es efectiva de una forma dependiente de la dosis cuando se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos con asma crónica (*Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(4pt1):457-63.

Antecedentes: La inflamación de las vías aéreas es un signo distintivo del asma, por esta razón entre las recomendaciones de tratamiento actuales se incluye el uso de glucocorticosteroides inhalados (GCS). Sin embargo, existen escasas evidencias de que los efec-

tos de los GCS inhalados sean dependientes de la dosis. *Objetivos:* Evaluar la eficacia y la seguridad de un GCS de segunda generación, la budesonida, administrada por medio de un *Turbuhaler*, en adultos con asma crónica. *Métodos:* En un estudio de grupos paralelos, multicentros, a doble ciegas, aleatorio y de 12 semanas de duración, 437 sujetos entre 18 y 70 años de edad recibieron o un placebo o budesonida (200, 400, 800 ó 1 600 µg de dosis diaria total) administrada al día. Los puntos finales de eficacia primarios fueron los cambios a partir de la línea de base en la FEV₁ y en el flujo espiratorio pico matutino. La seguridad fue evaluada por los eventos adversos reportados y por medio de una prueba de estimulación con cosintropina. *Resultados:* El FEV₁ inicial medio estaba entre 63 y 66 % del valor normal pronosticado entre los grupos. Todas las dosis de budesonida fueron más efectivas que el placebo (p < 0,001). Los cambios en el flujo espiratorio pico en la mañana fueron de 12, 22, 27 y 30 L/min en los grupos de dosis diaria total de budesonida de 200, 400, 800 y 1 600 µg, respectivamente, y de -27 L/min para el grupo de placebo. Se observó un efecto dosis-respuesta estadísticamente significativo para el cambio medio a partir de los valores iniciales en el desarrollo del estudio de 12 semanas tanto en el flujo espiratorio pico en la mañana como el FEV₁. Los sujetos tratados con budesonida también mostraron una significativa reducción en los síntomas de asma y en el uso de broncodilatadores en comparación con los que recibieron placebo. No se observaron diferencias clínicas significativas en las experiencias adversas relacionadas con el tratamiento entre los grupos. *Conclusiones:* La budesonida administrada por medio de un *Turbuhaler* mostró una respuesta a la dosis y fue efectiva en bajas dosis. Este medicamento tuvo una buena tolerancia y fue significativamente más efectivo que el placebo.

12 Busse WW. La inflamación en los casos de asma: la piedra angular de la enfermedad y el objetivo de la terapia (*Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy*). J Allergy Clin Immunol 1998;102:S17-S22.

El asma es una enfermedad crónica, asociada con niveles variables de obstrucción del flujo respiratorio. Se ha obtenido una evidencia considerable para demostrar que la inflamación de las vías respiratorias, es un factor mayor en la patogénesis del asma, en una hipercapacidad de respuesta bronquial asociada y en el nivel de la severidad de la enfermedad. El patrón inflamatorio en el asma es multicelular en origen, con los mastocitos, los neutrófilos, los eosinófilos, los linfocitos T y las células epiteliales que participan en la respuesta. Además, se sabe que los mediadores, las citocinas y las quimiocinas a partir de estas células, contribuyen a la configuración del proceso inflamatorio. Como la inflamación de las vías respiratorias parece ser un aspecto etiológico importante del asma, ésta se ha convertido en el objetivo de la terapia. Se examinaron los aspectos de la inflamación de las vías respiratorias y se discutió acerca del efecto de los agentes terapéuticos sobre los marcadores de daño a las vías respiratorias. El poder establecer, comprender y por último controlar los aspectos de la inflamación de las vías respiratorias, ha permitido contar con una panorámica de la patogénesis de la enfermedad y la efectividad de los distintos tratamientos. Se investigó el papel integral de los corticosteroides inhalados en la modificación del componente inflamatorio complejo, con un enfoque especial sobre el alto grado de la eficacia asociada con este tratamiento con respecto a los agentes terapéuticos, en la prevención o bloqueo de los marcadores proinflamatorios específicos.

13

Chan MTS, Leung DYM, Stanley JS, Spahn JD. El asma difícil de controlar: características clínicas del asma insensible a los esteroides (*Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-intensive asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(5):594-601.

Antecedentes: Aunque son muy utilizados, poco se conoce sobre los patrones de respuesta que muestran los sujetos con asma severa a los glucocorticoides (GC) por vía oral. *Métodos:* Se revisó retrospectivamente información de 164 adolescentes consecutivos que fueron admitidos en el Centro Nacional Hebreo de Investigaciones Médicas para tratar un asma difícil de controlar. Entre la información recopilada se incluyeron la historia clínica, las mediciones de la función pulmonar por medio de una pletismografía, los resultados de la exposición a la metacolina, los niveles de cortisol AM, la IgE sérica, los conteos de eosinófilos totales (CET), la proteína catiónica eosinofílica sérica (PCE), el receptor IL-2 soluble (sIL-2R) y los datos de espirometría. *Resultados:* Requirieron una rápida administración de GC durante la hospitalización 87 pacientes (53 %), por causa de un control deficiente del asma. Aquéllos que requirieron esta administración de GC presentaban antecedentes significativamente más prolongados de asma, un mayor grado de hipersensibilidad bronquial y una función pulmonar más baja. Un total de 21 pacientes (24 %) no pudieron responder con una mejoría superior a 15 % en su FEV₁ prebroncodilatadora AM después de la administración de GC y fueron considerados como insensibles a los esteroides (IE). Aunque aquéllos con asma IE presentaron una duración similar de la enfermedad, necesitaron de un tratamiento con GC por vía oral a una edad más temprana, requirieron de una mayor dosis de mantenimiento con GC por vía oral al ser ingresados y tuvieron una mayor probabilidad de ser afronorteamericanos, en comparación con aquellos sujetos con asma sensible a los esteroides. Además, se observaron 2 patrones espirométricos diferentes entre los sujetos asmáticos IE: patrón “caótico” y “no caótico”. Los pacientes con el patrón caótico se caracterizaron por un grado significativo de variabilidad (superior a 30 %) en la función pulmonar diaria, mientras que aquéllos con un patrón no caótico y asma IE se caracterizaron por una variabilidad inferior a 15 % en la función pulmonar diaria. Los que tenían una afección IE y un patrón no caótico habían sido diagnosticados con asma y tratados con GC por vía oral a una mayor edad. *Conclusiones:* Este estudio retrospectivo indica que el asma IE es bastante frecuente (25 %) entre los adolescentes con asma severa que fueron evaluados en un centro de remisión nacional. Además, han sido identificados 2 patrones diferentes de asma IE que pudieran constituir 2 procesos fisiopatológicos diferentes. Por último, la sobrerrepresentación de afronorteamericanos en el grupo de asma IE respalda la necesidad de estudios epidemiológicos adicionales, donde se investigue la prevalencia del asma IE y el impacto que podría tener el tratamiento precoz del asma en esta forma severa de la enfermedad.

14

Charous BL, Halpem EF, Steven GC. La hidroxiclороquina mejora el flujo de aire y reduce los niveles de la IgE circulante en sujetos con asma sintomática moderada (*Hydroxichloroquine improves airflow and lowers circulating IgE levels in subjects with moderate symptomatic asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;102(2):198-203.

Antecedentes: Aunque el tratamiento antiinflamatorio es aceptado como la piedra angular del tratamiento contra el asma, los agentes inmunosupresores sistémicos disponibles no son ampliamente utilizados por causa de justificadas preocupaciones sobre su potencial toxicidad.

dad. La hidroxiclороquina es un medicamento inmunomodulador seguro y de buena tolerancia, tiene una eficacia comprobada en las enfermedades reumáticas y acciones conocidas que sugieren una posible utilidad en el tratamiento del asma. *Objetivo:* Se pretendió evaluar la efectividad de la hidroxiclороquina (HCQ) en sujetos con asma sintomática moderada. *Métodos:* Se estudiaron sujetos asmáticos sintomáticos que recibían dosis estables de al menos 6 aplicaciones de un corticosteroide inhalado por día con una necesidad diaria de agonistas β_2 -adrenérgicos. Después del período inicial del estudio estos sujetos fueron escogidos al azar para recibir HCQ (n = 8) o placebo (n = 9) durante 30 semanas. Entre las mediciones objetivas se incluyeron los cambios a partir del FEV₁ medio inicial, los flujos picos en la mañana y la noche, el uso de β_2 -agonistas, el nivel de la IgE y la necesidad de corticosteroides de rescate. También se obtuvieron registros de síntomas subjetivos a partir de diarios de los pacientes. *Resultados:* En el grupo de tratamiento, la FEV₁ media en las últimas 2 visitas durante el tratamiento se incrementó en 10,8 % (P < 0,05), los flujos picos en la mañana se elevaron en 16,2 % (P < 0,03), los flujos picos en la noche aumentaron a 14,2 % (P < 0,04) y el uso de β_2 -agonistas se redujo en 18,6 % (P < 0,03). El nivel medio de la IgE se redujo en 48 % de 240 a 125 UI/mL (P < 0,05). En el grupo de placebo no se observaron cambios significativos en estos parámetros. La comparación de los cambios en estas mediciones objetivas entre los grupos de tratamiento y el placebo no brindó resultados de significación estadística en la pequeña población estudiada. Se requirieron intervenciones de rescate con corticosteroides en 4 pacientes que recibieron placebo y en 2 que recibieron HCQ. La HCQ fue bien tolerada sin efectos secundarios notables. *Conclusiones:* Aunque el tamaño de la población de estudio no permitió llegar a conclusiones definitivas, estos hallazgos constituyen una extensión de las observaciones previas. La mejoría en el grupo que recibió HCQ se correspondió con su inicio lento de acción. Está justificado el inicio de estudios adicionales para confirmar los efectos antiasmáticos y antialérgicos de la HCQ y para investigar su potencial como un agente modulador de la enfermedad.

15 Cimas JE, González Vázquez de Prada I, Castillo Arévalo F. del. Validación de listas de comprobación de la técnica de inhalación para cartucho presurizado y *Turbuhaler* (*Validation of checklists for assessing inhalation technique with pressurized inhalers and Turbuhaler*). Arch Bronconeumol 1998;35(1):15-9.

Objetivo: Verificar la validez y fiabilidad intraobservador e interobservador de 2 listas de comprobación de la técnica de inhalación, para inhalador de cartucho presurizado y *Turbuhaler*. *Métodos:* Estudio descriptivo transversal realizado en un centro de salud urbano en Gijón. Se estudiaron 34 pacientes que usaban inhalador de cartucho presurizado y 35 que usaban *Turbuhaler*, seleccionados aleatoriamente entre los enfermos de asma del centro de salud, mayores de 14 años y menores de 65 años. Se compararon los resultados obtenidos en cada lista por 2 observadores con los obtenidos por monitores electrónicos (prueba patrón); cada paciente realizó 3 maniobras de inhalación. *Resultados:* Según la prueba patrón, ejecutaban correctamente la técnica de inhalador de cartucho presurizado entre 35,2 y 47 % de los pacientes, mientras que para el *Turbuhaler* esa cifra fue de 74,2 %. La sensibilidad de la lista de inhalador de cartucho presurizado oscilaba entre 62,5 y 91,6 % y la especificidad entre 88,8 y 94,4 %. Para la lista de *Turbuhaler*, la sensibilidad iba de 50 a 76,9 %, y la especificidad de 66,6 a 88,8 %. La concordancia intraobservador, mediante el índice *kappa*, fue de 0,62 a 0,74 para el inhalador de cartucho presurizado y de 0,77 a 0,81

para *Turbuhaler*. La concordancia interobservador, al usar también el índice *kappa*, fue de 0,68 a 0,81 para inhalador de cartucho presurizado y de 0,53 a 0,60 para *Turbuhaler*. *Conclusiones*: Las 2 listas de comprobación propuestas son un instrumento válido y de buena fiabilidad intraobservador e interobservador; esto permite detectar fácilmente a aquellos pacientes que realizan de forma incorrecta la técnica de inhalación.

16 Emther M, Finne M, Stalenein G. Seguimiento durante 3 años a pacientes asmáticos que participaron en un programa de rehabilitación de 10 semanas con énfasis en el entrenamiento físico (*A 3-year follow-up of asthmatic patients participating in a 10 week rehabilitation program with emphasis on physical training*). *Phy Med Rehabil* 1998;79(5):539-44.

Objetivo: Determinar si los pacientes asmáticos que habían participado en un programa de rehabilitación de 10 semanas con énfasis en el entrenamiento físico: a) continuaron con éste, b) mantuvieron su mejorado estado cardiovascular y su mejor función pulmonar, y c) si mantuvieron un buen control del asma en los 3 años siguientes. *Diseño*: Estudio descriptivo de seguimiento por 3 años. *Pacientes y lugar*: Se realizó un seguimiento a una muestra conveniente de 58 pacientes que previamente participó en un programa de rehabilitación de 10 semanas por consulta externa. El seguimiento se realizó a los 6 meses y a los 1, 1,5, 2 y 3 años después del comienzo del programa en un consultorio de atención a afecciones pulmonares en un hospital universitario. *Mediciones de los resultados finales principales*: Cada paciente llevó un diario de entrenamiento donde registró la frecuencia, la intensidad y el modo del entrenamiento. La condición física fue evaluada por medio de una prueba ergométrica de 6 min y por medio de una prueba de caminata de 12 min, la función respiratoria fue evaluada por medio de una prueba espirométrica estática y dinámica y la hiperreactividad bronquial fue evaluada con una prueba de provocación con metacolina. Los síntomas del asma y el control de esta afección fueron medidos por medio de un cuestionario específico del estudio. *Resultados*: De los 58 pacientes, 39 sujetos (68 %) realizaron ejercicios físicos regularmente durante los 3 años. Los valores del estado cardiovascular y de la función pulmonar permanecieron casi inalterables en el total de pacientes sin excepción. Se observó una significativa reducción en el número de visitas a cuerpos de guardia en el año posterior al programa de rehabilitación de 10 semanas, en comparación con el año anterior. Este indicador se mantuvo estable en los 2 años siguientes. También se observó una reducción en los síntomas de asma en todos los pacientes, sin embargo la reducción fue significativa sólo en un subgrupo de 26 pacientes quienes se ejercitaron una o dos veces por semana. *Conclusiones*: Los sujetos asmáticos se pueden ejercitar con una intensidad moderada y a largo plazo, sin que presenten efectos nocivos. Además, la alta tasa de cumplimiento con el programa de ejercicios pudiera indicar que los pacientes asmáticos inactivos – quienes aprenden igual cómo ejercitarse– optan por continuar físicamente activos.

17 Gibson PG. Uso del esputo inducido para examinar la inflamación de las vías aéreas en casos de asma infantil (*Use of induced sputum to examine airway inflammation in childhood asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(5):S100-1.

La inflamación de las vías aéreas es importante en la patogénesis del asma, durante la cual dicha inflamación pudiera conducir a agravamientos de los síntomas y a incrementos en la

severidad de la crisis, así como contribuye a futuras declinaciones en el estado del asma. El uso de esputo inducido se ha convertido en una importante y valiosa técnica para estudiar la inflamación de las vías aéreas. Esta técnica tiene ventajas particulares en el estudio del asma infantil porque no es invasiva y permite la colección de muestras en repetidas ocasiones en niños mayores de 7 años de edad. Los resultados de los conteos de células son confiables cuando el esputo es procesado de una forma estandarizada en cuanto a la selección a partir de la saliva, la dispersión de las células y la citología cuantitativa. Los niños con asma presentan un aumento en el número de eosinófilos y mastocitos, que puede persistir incluso con altas dosis de corticosteroides inhalados. Durante un agravamiento del asma se produce una respuesta inflamatoria intensa y heterogénea con una acumulación y activación de eosinófilos y neutrófilos. Es importante determinar la importancia de la inflamación de las vías aéreas en los niños con asma.

18 Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. El asma y el aumento en la sensibilidad bronquial en atletas de élite: la atopía y la competición como factores de riesgo (*Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):646-52.

Antecedentes: Se ha hallado una alta prevalencia de hipersensibilidad bronquial y asma en esquiadores a campo traviesa. Existen pocas evidencias de que el asma y la sensibilidad bronquial sean frecuentes en atletas de deportes de verano. *Objetivos:* Investigar la ocurrencia y los factores de riesgo de la sensibilidad bronquial aumentada y el asma en atletas de élite con competencias de verano y comparar sus resultados con los de sujetos controles. *Métodos:* Se realizó un estudio a 49 atletas de velocidad y potencia (media de la edad 21,1 años, rango de 16 a 31), a 71 corredores de larga distancia (media de la edad 26,6 años, rango de 16 a 39), a 42 nadadores (media de la edad 18,6 años, rango de 14 a 25) y a 45 sujetos controles (media de la edad 26,7 años, rango de 21 a 37). Los sujetos respondieron cuestionarios y fueron sometidos a un examen espirométrico en reposo, a una prueba cutánea de punción y a una prueba de exposición a la histamina. *Resultados:* Se observó asma corriente (síntomas asmáticos corrientes y un aumento de la sensibilidad bronquial) en 14 % (22 de 162) de los atletas y en 2 % (1 de 45) de los sujetos controles ($P = 0,041$). Se observó la presencia de asma total (síntomas asmáticos en desarrollo y aumento de la sensibilidad bronquial o asma diagnosticada por el médico) en 23 % (37 de 162) de los atletas y en 4 % (2 de 45) de los sujetos controles ($P = 0,0048$). Se halló una atopía de acuerdo con los resultados de la prueba de punción cutánea en 48 % (77 de 162) de los atletas y 36 % (16 de 45) de los sujetos controles (no significativo). La alergia clínica al polen (reacción positiva al polen en la prueba cutánea y síntomas de rinoconjuntivitis) fue significativamente ($P = 0,037$) más frecuente en los atletas que en los controles. Los atletas atópicos mostraron una sensibilidad bronquial aumentada, asma corriente y asma total significativamente más frecuentes que los atletas no atópicos ($P = 0,011$, $P = 0,0049$ y $P < 0,0001$, respectivamente) y los productos cruzados de la sensibilidad bronquial aumentada y el asma se incrementaron con el número de reacciones positivas en la prueba cutánea. Después de realizar un ajuste para los factores que introducen confusión, el producto cruzado para la aparición de asma corriente fue de 5,49 (IC 95 % de 0,56 a 53,7) en los atletas de velocidad y potencia, de 2,88 (de 0,30 a 27,7) en los corredores de larga distancia y de 10,8 (de 1,10 a 106,0) en los nadadores en comparación con los sujetos controles. Los productos cruzados ajustados para la ocurrencia del asma total fueron de 3,56 (de 0,62 a 20,5) en los atletas de velocidad

y de potencia, de 6,01 (de 1,19 a 30,2) en los corredores de largas distancias y de 5,89 (de 1,00 a 34,5) en los nadadores. *Conclusiones:* El asma es más frecuente en los atletas con una gran carga de entrenamiento que en los sujetos controles. El asma es especialmente frecuente en los nadadores de élite, sin embargo el riesgo de asma también se incrementa en los corredores de largas distancias. La sensibilidad bronquial incrementada y el asma están fuertemente asociadas con la constitución atópica y su severidad en los atletas de élite.

19 Inman MD, Hamilton AL, Kerstjens HAM, Watson RM, O'Byrne PM. Utilidad de las mediciones de la sensibilidad de las vías aéreas a la metacolina en la evaluación de los medicamentos contra el asma (*The utility of methacholine airway responsiveness measurements in evaluating anti-asthma drugs*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(3):342-8.

Antecedentes: Con frecuencia se utilizan las mediciones de la sensibilidad de las vías aéreas para evaluar los medicamentos contra el asma. *Objetivo:* En este estudio se investigó la utilidad de las mediciones de la sensibilidad de las vías aéreas para evaluar los medicamentos contra el asma, tanto en términos del efecto broncoprotector como de la capacidad para atenuar la hipersensibilidad de las vías aéreas a la metacolina inducida por un alérgeno. *Métodos:* La sensibilidad de las vías aéreas a la metacolina fue medida como la CP₂₀ en 2 ocasiones (separadas por 35±17 días, media ±DE) en 40 sujetos con asma estable y leve. A sujetos adicionales se les realizaron mediciones de la CP₂₀ antes y después de la administración de, o salbutamol inhalado (200 µg) (n = 20) o de la exposición a un alérgeno inhalado (n = 31). *Resultados:* La reproducibilidad de la CP₂₀ de la metacolina con este método fue alta (coeficiente de correlación intraclase = 0,94). El cambio promedio en la CP₂₀ después de la administración del salbutamol fue de 4,11 al duplicar las concentraciones (DE = 1,08). Sobre la base de estos resultados, se requeriría un tamaño de muestra de 12 sujetos para demostrar una diferencia de concentración de una duplicación en el efecto protector de los 2 medicamentos, con una potencia de 90 %. El cambio promedio en la CP₂₀ después de la exposición al alérgeno fue de 1,29 concentraciones duplicativas. Sobre la base de estos resultados y de una DE estimada de 0,96, se necesitaría de una muestra de 24 sujetos para demostrar que un medicamento es efectivo en la atenuación de 50 % de la hipersensibilidad de las vías aéreas inducida por el alérgeno con una potencia de 90 %. *Conclusiones:* Estos resultados confirman la alta reproducibilidad de las mediciones de la CP₂₀ de la metacolina en sujetos con asma estable y leve, y demuestran su utilidad en la evaluación de los efectos de los medicamentos contra el asma.

20 Jérez FR, Plaza V, Tárraga J, Casan P, Rodríguez J. Función tiroidea y asma de difícil control (*Thyroid function and difficult to manage asthma*). Arch Bronconeumol 1998;34(9):429-32.

El hipertiroidismo puede ocasionar un deterioro del paciente asmático, por lo que se ha recomendado investigar la función tiroidea en los asmáticos que presentan una evolución

clínica desfavorable. El objetivo de este estudio ha sido establecer si es útil determinar sistemáticamente la función en todos los pacientes con asma de difícil control (ADC). En expectativa, se incluyeron en el estudio 48 asmáticos que presentaban un deterioro de su enfermedad por causa desconocida. A todos ellos se les practicó: a) determinación de tirotrópina (TSH) y, si ésta resultó alterada, de tiroxina libre (FT₄), y b) anamnesis dirigida a destacar la existencia de enfermedad tiroidea activa. En 9 pacientes (19 %) había sospecha de enfermedad tiroidea. Se constató una alteración en las concentraciones de TSH sólo en 5 pacientes (10 %) que pertenecían a este grupo, en 4 estaba disminuida y en 1 elevada. Finalmente, en sólo 3 pacientes (6 %) se confirmó un hipertiroidismo tras detectarse una FT₄ elevada. Aunque la frecuencia de hipertiroidismo en la muestra estudiada era superior a la descrita en la población general, el escrutinio bioquímico sistemático de disfunción tiroidea en todos los enfermos con ADC clínico parece justificado, pues sólo se demostró su presencia en algunos casos en los que existía sospecha de enfermedad tiroidea.

21 Joseph CLM, Havstad SL, Ownby DR, Johnson CC, Tilley BC. Persistencia de diferencias raciales en el uso de las unidades de urgencia a pesar de las consultas con alergistas y a los medicamentos antiinflamatorios indicados por el médico (*Racial differences in emergency department use persist despite allergist visits and prescriptions filled for antiinflammatory medications*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 pt1):484-90.

Antecedentes: Los niños afronorteamericanos utilizarán con más frecuencia las unidades de urgencia (UU) para el tratamiento del asma que sus contrapartes caucásicos. *Objetivo:* Se pretendió comparar la utilización de la UU para el tratamiento del asma por los grupos raciales después de introducir ajustes para los medicamentos antiinflamatorios recetados, el tipo de consulta índice (especialista *versus* no especialista) y para las variables demográficas. *Métodos:* Se identificó la consulta índice para la atención del asma para una cohorte de beneficiarios de atención controlada con edades entre 4 y 11 años. Durante un período de observación de 12 meses se evaluó la información sobre las visitas al médico por causa del asma y sobre los medicamentos recetados. *Resultados:* La raza negra se asoció con una o más visitas a la UU durante el período de observación (riesgo relativo [RR] = 1,8, IC 95% = de 1,3 a 2,5, $p < 0,01$). Después de introducir ajustes para el tipo de consulta índice, para los medicamentos recetados y para las variables demográficas, el grupo afronorteamericano continuó mostrando una asociación con una utilización de las UU posconsulta índice (RR ajustado = 1,6 IC 95 % = 1,0 a 2,4; $p = 0,05$). Entre los hallazgos adicionales se incluyó una relación inversa entre la pertenencia al grupo afronorteamericano y los medicamentos antiinflamatorios entre los niños con consultas índices no especializadas (RR = 0,5, IC 95 % = 0,3 a 0,9, $p = 0,02$) y una relación positiva entre la raza negra y las hospitalizaciones después de una visita a una UU para recibir atención por el asma (RR = 10,2, IC 95 % = 1,4 a 74,8, $p < 0,01$). *Conclusiones:* Los niños afronorteamericanos tuvieron una mayor probabilidad de recibir tratamiento contra el asma en una UU incluso después de introducir ajustes para el tipo de consulta índice, para los medicamentos antiinflamatorios recetados y para las variables demográficas seleccionadas. Las diferencias raciales en la utilización de las UU para el tratamiento del asma pudieran ser causadas por una prevalencia más alta de afecciones no controladas o deficientemente tratadas entre niños afronorteamericanos que no reciben atención especializada.

-
- 22** Kelly HW. Establecimiento de un índice terapéutico para los corticosteroides inhalados: parte 1: comparación farmacocinética/farmacodinámica de los corticosteroides inhalados (*Establishing a therapeutic index for inhaled corticosteroids: part 1: pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids*). J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 pt2):S36-S51.
-

Los corticosteroides inhalados, contienen diferencias fisicoquímicas que alteran las características de fijación del receptor del glucocorticoide y las variables farmacocinéticas de estos fármacos. Las diferencias en la afinidad de fijación del receptor, se convierten en diferencias en la potencia, para diferentes fármacos. Las diferencias en la farmacocinética, determinan el efecto tópico para la proporción del efecto generalizado o el “objetivo pulmonar” del fármaco. Las propiedades farmacocinéticas beneficiosas que pueden mejorar el objetivo pulmonar, incluyen una biodisponibilidad oral baja, un rápido despeje generalizado y una lenta absorción a partir del pulmón. Los mecanismos de suministro pueden producir diferencias clínicas significativas en la actividad tópica, mediante una alteración de la dosis depositada en el pulmón y, en el caso de los fármacos absorbidos por vía oral, la cantidad depositada en la orofaringe y deglutida. Ensayos clínicos han confirmado que las diferencias en la potencia o el suministro del fármaco de 2 veces o más, pueden detectarse en pacientes con asma. Sin embargo, por el origen en razón plano de la curva dosis-respuesta para el flujo espiratorio máximo por la mañana y el volumen espiratorio forzado en el segundo, los ensayos deben ser adecuadamente potenciados y bien controlados. El uso de medidas de provocación bronquial son problemáticas por el prolongado lapso de tiempo para la respuesta. Esos defectos en el diseño del estudio, pueden originar una interpretación errónea de los resultados. Los estudios clínicos realizados han indicado las siguientes diferencias relativas en la potencia: propionato de fluticasona > budesonide = dipropionato de beclometasona > acetonide triamcinolona = flunisolide. La evidencia actual señala que las diferencias en la potencia, pueden superarse con la aplicación de dosis mayores de un fármaco menos potente. Sin embargo, por las diferencias en la potencia, no deben realizarse estudios generalizados en lugar de estudios adecuados de actividad tópica, para definir el objetivo pulmonar de los fármacos.

-
- 23** Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T. *et al.* Efecto de un inmunotratamiento de precipitación sobre la inflamación de las vías aéreas y sobre su hipersensibilidad después de la broncoprovocación con un alérgeno en el asma (*Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;102(6 pt1):927-34.
-

Antecedentes: Se ha comprobado que el inmunotratamiento de precipitación (ITP) es efectivo en el asma alérgica. *Objetivo:* Se investigaron los mecanismos del ITP sobre la base de la producción de citoquinas por las líneas de linfocitos T, y de la inflamación y sensibilidad de las vías aéreas. *Métodos:* Los sujetos fueron 8 pacientes con asma alérgica provocada por el ácaro del polvo doméstico, que fueron tratados con un ITP con extracto de ácaro del polvo durante 6 meses y 6 pacientes controles no tratados con el ITP. Se evaluó antes y después del tratamiento la producción de IL-5 por las líneas de linfocitos T específicos del *Dermatophagoides farinae*, los porcentajes de eosinófilos y la proteína catiónica de

los eosinófilos (PCE) en el esputo inducido, así como la sensibilidad de las vías aéreas al alérgeno y la histamina. También fueron estudiados los cambios en los porcentajes de eosinófilos y la PCE en el esputo inducido y la sensibilidad a la histamina 24 h después de la inhalación del alérgeno. *Resultados:* Después de 6 meses de ITP, se redujeron los porcentajes de eosinófilos totales ($43,0\% \pm 6,90\%$ a $16,8\% \pm 2,48\%$, $p < 0,01$), los porcentajes de eosinófilos EG2+ ($32,6\% \pm 6,39\%$ a $19,7\% \pm 4,68\%$, $p < 0,01$) y se redujo la PCE ($362,7 \pm 125,7$ a $26,2 \pm 5,15$ ng/mL, $p < 0,05$) en el esputo inducido y disminuyó la proporción de LI-5 por las líneas de linfocitos T ($617 \pm 93,2$ pg/mL a $200,0 \pm 34,1$ pg/mL, $p < 0,01$). El ITP redujo la broncoconstricción tanto de fase temprana como tardía (fase temprana: $33,2\% \pm 3,46\%$ a $25,4\% \pm 1,42\%$, $p < 0,03$, fase tardía: $16,2\% \pm 3,52\%$ a $6,2\% \pm 1,96\%$, $p < 0,03$) y suprimió los incrementos en los porcentajes de eosinófilos totales ($61,8\% \pm 4,89\%$ a $42,0\% \pm 4,67\%$, $p < 0,001$) así como redujo la PCE ($685,6 \pm 217,0$ ng/mL a $85,4 \pm 23,4$ ng/mL, $p < 0,05$) en el esputo inducido después de la inhalación del alérgeno. El ITP también redujo la sensibilidad de las vías aéreas al ácido del polvo ($1:303,7 \pm 123,7$ wt/vol a $1:65,0 \pm 13,2$ wt/vol, $p < 0,03$) y a la histamina antes de la inhalación del alérgeno ($397,1 \pm 206,9$ µg/mL, $p < 0,03$) y después de la inhalación del alérgeno ($139,2 \pm 36,5$ µg/mL a $629,1 \pm 196,3$ µg/mL, $p < 0,03$). *Conclusiones:* El ITP reduce la inflamación de las vías aéreas y su hipersensibilidad antes y después de la provocación bronquial con un alérgeno, posiblemente por medio de la inhibición de las vías dependientes de los linfocitos T específicos del alérgeno y dependientes de los mastocitos.

24 Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. Estudio de seguimiento de 15 años de la función ventilatoria en adultos con asma (*A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma*). *N Engl J Med* 1998;339:194-200.

Antecedentes: Aunque se está incrementando la prevalencia del asma y la morbilidad relacionada con esta enfermedad, poco se conoce acerca de la historia de la función pulmonar en los adultos con asma. *Métodos:* Se utilizó información proveniente de un estudio epidemiológico longitudinal de la población general en una ciudad danesa, para analizar los cambios en el transcurso del tiempo en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) en adultos con asma informada por ellos mismos y en adultos sin asma. El estudio fue realizado entre 1976 y 1994, en cada paciente se obtuvieron las mediciones de la función pulmonar en un período de 15 años. El conjunto final de datos consistió en mediciones de 17 506 sujetos (8 136 hombres y 9 370 mujeres), de los cuales 1 095 tenían asma. *Resultados:* Entre los sujetos que participaron en las 3 evaluaciones sin excepción, la declinación no ajustada en el FEV₁ en los sujetos con asma fue de 38 mL por año, en comparación con 22 mL por año en aquellos sujetos sin asma. La reducción en el FEV₁ normalizada para la estatura (FEV₁ dividido entre el cuadrado de la estatura en metros) fue mayor entre los sujetos con asma que entre los sujetos sin la enfermedad ($p < 0,001$). Tanto entre los hombres como entre las mujeres y entre los fumadores y los no fumadores, los sujetos con asma presentaron mayores reducciones en el FEV₁ con el transcurso del tiempo, en comparación con aquellos sujetos sin asma ($p < 0,001$). A la edad de 60 años, un hombre no fumador de 175 cm de estatura sin asma presentaba un FEV₁ promedio de 3,05 L, en comparación con 1,99 L para un hombre de edad y estatura similares que fumaba y tenía asma. *Conclusiones:* En una muestra de población general, las personas que se identificaron ellas mismas como asmáticas presentaron reducciones significativamente mayores en el FEV₁ con el tiempo que las personas no asmáticas.

25 Lara-Márquez ML, Deykin A, Krinzman S, Listman J, Israel E, He H, *et al.* Análisis de la activación de los linfocitos T después de la exposición a un alérgeno bronquial en pacientes con asma atópica (*Analysis of T-cell activation after bronchial allergen challenge in patients with atopic asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):699-798.

Antecedentes: Las células auxiliares T son un grupo heterogéneo de células que tienen diferencias fenotípicas y funcionales. Se han hallado células T auxiliares activadas en la sangre periférica después de la exposición a un alérgeno en sujetos con asma atópica, sin embargo aún quedan por identificar los fenotipos de la subpoblación de células auxiliares T específicos. *Objetivos:* Para caracterizar los indicadores de la activación de los linfocitos T, que pudieran ser regulados por los alérgenos, se analizaron los linfocitos de la sangre periférica obtenidos antes y después de la exposición al alérgeno en sujetos con asma atópica. *Métodos:* Se analizó la distribución de los indicadores de la activación de la superficie celular, el receptor de la interleucina 2 (IL-2R) y los antígenos del complejo de histocompatibilidad principal tipo II (CHP II) entre las subpoblaciones de linfocitos auxiliares T, clasificadas como fenotipos ingenuos (CD45RA) o de memoria (CD45RO). De los sujetos adultos con asma atópica, 9 inhalaban un alérgeno broncoprovocador y fueron expuestos a una hiperventilación con aire frío isocápnico (HIS) y a continuación se les realizó una espirometría. Fueron aisladas las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en un momento inicial y 2 y 24 h después de la exposición. Se utilizó una citometría de flujo de 4 colores para analizar la expresión y distribución *in vivo* de los indicadores de activación IL-2R y del CHP II, en los subgrupos de linfocitos T ingenuos y de memoria después de la exposición al alérgeno. *Resultados:* A las 2 y 24 h después de la exposición al alérgeno, se observó un incremento significativo en los linfocitos auxiliares T CD45RO+IL-2R+ en comparación con los valores iniciales (media \pm DE, valor inicial, 12,5 % \pm 1 % comparado 2 h después, 18,1 % \pm 1 % y 24 h después de la exposición, 17,8 % \pm 2 %, $p < 0,025$). La expresión del CPH II no se incrementó significativamente después de la exposición en los linfocitos auxiliares T ingenuos y de memoria, y la coexpresión de IL-2R y del CPH II solamente fue observada en una pequeña proporción de linfocitos auxiliares T CD45RO+ (2,7 % \pm 1 %). No se observaron cambios de la expresión de la IL-2R o del CPH II en los subgrupos de linfocitos auxiliares T después de la exposición a la HIS en los mismos pacientes. También se halló que de 31 a 46 % de los linfocitos auxiliares T coexpresan simultáneamente los CD45RA y los CD45RO y la sobrerregulación de la expresión de la IL-2R y del CHP II solamente se produce en aquellos linfocitos auxiliares T que expresan el CD45RO. *Conclusiones:* Se ha observado que los linfocitos auxiliares T expresan tanto las isoformas CD45RA como las CD45RO, lo cual es indicativo de la existencia de un fenotipo transicional entre los linfocitos auxiliares T ingenuos y de memoria en la sangre periférica. En los sujetos con asma atópica, el análisis *in vivo* ha caracterizado 2 poblaciones de linfocitos auxiliares T de memoria activados sobre la base de la expresión de las moléculas de superficie de la IL-2R o del CHP II después de la exposición al alérgeno.

-
- 26** Laube BL, Edwards AM, Dalby RN, Creticos PS, Norman PS. Eficacia de la inhalación lenta de cromolina sodio en comparación con una más rápida en la protección contra la exposición a alérgenos en pacientes con asma (*The efficacy of slow versus faster inhalation of cromolyn sodium in protecting against allergen challenge in patients with asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 pt 1):475-83.
-

Antecedentes: Casi una tercera parte de los pacientes con asma inducida por un alérgeno que es tratada con cromolina sodio (CS) aerolizada no alcanza un efecto terapéutico pleno. Esta falta de efectividad pudiera estar ocasionada por una distribución no homogénea del medicamento en los pulmones como resultado de altas tasas de flujo inspiratorio. *Objetivo:* Se pretendió determinar la eficacia de la inhalación lenta de CS en comparación con una inhalación más rápida en la protección contra la exposición a alérgenos en pacientes con asma. *Métodos:* Recibieron 8 pacientes con asma, 2 exposiciones a un alérgeno 30 min después del pretratamiento con CS, que fue inhalado a partir de una cámara de contención de gran tamaño a ~ 30 L/min o a ~ 70 L/min. Fueron comparadas las reducciones porcentuales en la FEV₁ a una dosis común del alérgeno en los 2 d de exposición. También se compararon los valores de sesgo (un indicador de la homogeneidad en la distribución del aerosol) obtenidos, a partir de imágenes de los pulmones tomadas con una cámara después de la inhalación lenta y más rápida de CS radiomarcado. *Resultados:* La reducción en la FEV₁ inducida por el alérgeno fue de 5,4 % ± 4,2 % después de una inspiración lenta de CS, la cual fue significativamente menor que la reducción en la FEV₁ inducida por el alérgeno después de la inhalación más rápida del CS con 12,6 % ± 11 (p < 0,05). Los valores de sesgo medios también se redujeron significativamente después de una inspiración lenta de CS y se correlacionaron de forma significativa las diferencias en las reducciones de la FEV₁ causadas por el alérgeno con los valores de sesgo para las 2 maniobras de respiración. *Conclusiones:* Estos datos indican que la protección contra el asma inducida por un alérgeno puede ser optimizada por medio de la inspiración lenta de CS a partir de una cámara de contención grande en comparación con una inhalación más rápida del medicamento. Estos resultados parecen estar relacionados con un aumento en la homogeneidad de distribución de la CS en los pulmones.

-
- 27** Leford D, Apton A, Brenner AM, Rubin K, Prestwood K, Frieri M. *et al.* La osteoporosis en el paciente asmático tratado con corticosteroides (*Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):353-62.
-

La osteoporosis afecta a 40 % de las mujeres blancas mayores de 45 años de edad y a 15 % de los hombres blancos mayores de 50 años de edad, lo que trae como resultado que se produzcan 1 500 000 de fracturas por año en EE.UU. El tratamiento con corticosteroides sistémicos incrementa la probabilidad de osteoporosis, incluso con una dosificación en días alternos y con dosis lo suficientemente bajas como para no afectar el eje hipotálamico-pituitario-suprarrenal. El tratamiento con corticosteroides inhalados pudiera afectar la densidad ósea si se aplica un tratamiento de altas dosis a individuos determinados. La posibilidad de incrementar la osteoporosis con el uso de corticosteroides inhalados contra el asma resulta preocupante por la disponibilidad de agentes corticosteroides inhalados más potentes

y por las recomendaciones de que el tratamiento con estos agentes debe iniciarse más precozmente en los casos de asma. En este artículo se ofrecen sugerencias, sobre la base de la literatura médica y del consenso de los autores cuando no se dispone de información específica, para la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis en sujetos con asma. Las categorías de riesgo sugeridas son “bajo riesgo” (dosis de corticosteroides inhalados de > 800 µg de beclometasona dipropionato [BDP]/día en adultos o ≤ 400 µg de BDP o un equivalente en niños), “riesgo moderado” (BDP inhalado > 800 µg/día en adultos o > 400 µg/día en niños) y “alto riesgo” (tratamiento con corticosteroides sistémicos 4 veces al año o tratamiento diario o en días alternos con corticosteroides sistémicos). Es probable que la dosis de corticosteroides nasales deba ser sumada a los corticosteroides inhalados por vía oral para calcular la carga total de corticosteroides inhalados. Se ofrecen probables estrategias de tratamiento sobre la base de los factores de riesgo y de la densidad ósea en caso de estar indicado para ayudar a los médicos en el tratamiento de los pacientes con asma.

28

Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L. *et al.* Uso de montelukast, el cual es un antagonista del receptor de los leucotrienos, en el tratamiento del asma leve y la broncoconstricción inducida por los ejercicios físicos (*Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction*). N Engl J Med 1998;339:147-52.

Los pacientes con asma leve frecuentemente sólo sufren una broncoconstricción inducida por los ejercicios físicos, lo cual es un síntoma de inadecuado control del asma. Se evaluó la capacidad del montelukast, que es un antagonista del receptor de los leucotrienos, para proteger a dichos pacientes contra la broncoconstricción inducida por los ejercicios. *Métodos:* Se asignaron 110 pacientes aleatoriamente (edad, de 15 a 45 años) con asma leve y una reducción en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) de al menos 20 %, después de realizar ejercicios en 2 ocasiones durante un período de placebo intercalado, para recibir 10 mg de montelukast (54 pacientes) o placebo (56 pacientes) una vez al día en el momento de ir a la cama durante 12 semanas en un estudio a doble ciegas. Se realizó un seguimiento del tratamiento por un período de lavado de arrastre a ciegas de 2 semanas durante el cual todos los pacientes recibieron placebo. Se efectuaron exposiciones a ejercicios físicos en la etapa inicial, de 20 a 24 h después de la administración de la dosis en las semanas 4, 8 y 12 y al finalizar el período de lavado de arrastre. El resultado final principal fue el área debajo de la curva para el FEV₁ (expresada como el cambio en el porcentaje a partir de los valores iniciales) en los primeros 60 min después de realizar los ejercicios. Esta medición resumió el grado y la duración de la broncoconstricción después de los ejercicios físicos. *Resultados:* A las 12 semanas el tratamiento con montelukast brindó una protección significativamente mayor contra la broncoconstricción inducida por los ejercicios que la brindada por el tratamiento con placebo (expresada como el porcentaje de la inhibición en los puntos finales), como se evidenció por la mejoría en el área debajo de la curva del FEV₁ (grado de la inhibición, 47,4 %, p = 0,002). El tratamiento con montelukast también se asoció con una significativa mejoría en la reducción máxima en el FEV₁ después de los ejercicios (P = 0,003) y en el tiempo que tomaba la reducción máxima en el FEV₁ para el retorno de la función pulmonar a un espectro de 5 %

de los valores pre-ejercicio ($p = 0,04$). Las diferencias entre los grupos en las diversas mediciones de la función pulmonar fueron similares en las semanas 4, 8 y 12; no hubo evidencias de empeoramiento de rebote de la función pulmonar en el grupo que recibió *montelukast* después del período de lavado de arrastre. Después de 12 semanas de tratamiento los pacientes en el grupo de *montelukast* tenían mayor probabilidad de clasificar como mejor su control del asma y tenían menor probabilidad de requerir de un tratamiento del rescate con un β -agonista durante o después de los ejercicios físicos. Las tasas de efectos adversos fueron similares en los 2 grupos. *Conclusiones:* En comparación con el placebo, el tratamiento una vez al día con *montelukast* brindó una protección importante contra el asma inducida por ejercicios físicos durante un período de 12 semanas. No se observó tolerancia al medicamento ni empeoramiento de rebote en la función pulmonar después de la interrupción del tratamiento.

29

Martínez FD, Stern DA, Wright AL, Taussing LM, Halonen M. Respuestas inmunológicas diferenciales a las afecciones agudas de la parte inferior del aparato respiratorio en etapas tempranas de la vida y la aparición de respiración jadeante y asma persistentes (*Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 pt1):915-20.

Antecedentes: Evidencias epidemiológicas recientes indican que en etapas tempranas de la vida coexisten 2 síndromes de respiración jadeante: la respiración jadeante temporal, limitada a la infancia temprana, y la respiración jadeante persistente que se inicia en la infancia temprana y persiste más allá de esa edad. *Objetivo:* Aún queda por determinar si la naturaleza de la respuesta inmunológica que se produce durante las afecciones respiratorias inferiores agudas (ARI) en la infancia difiere en estos 2 grupos de individuos con respiración jadeante. *Métodos:* Se compararon los niveles de IgE sérica totales y los conteos de eosinófilos de sangre periférica obtenidos durante la fase aguda de la primera ARI con los que fueron obtenidos durante la fase de convalecencia, o con los niveles presentes en muestras de niños no enfermos y con respiración jadeante persistente ($n = 49$), o respiración jadeante temprana y temporal ($n = 88$), así como de niños que sólo tuvieron ARI sin signos de respiración jadeante durante los 3 primeros años de vida ($n = 43$). *Resultados:* Los niveles de IgE sérica totales fueron significativamente más altos ($p = 0,008$) durante la fase aguda en comparación con la fase de convalecencia de la ARI en los niños con respiración jadeante persistente, respuesta que no fue observada en los niños con respiración jadeante temprana temporal ($p = 0,7$). Los conteos de eosinófilos de sangre periférica se redujeron significativamente durante la fase aguda de la ARI ($p = 0,009$) en los individuos con respiración jadeante temprana temporal, respuesta que no fue observada entre los individuos con respiración jadeante persistente ($p = 0,7$). Las respuestas agudas en los niños que presentaron ARI sin respiración jadeante sólo fueron similares a las que fueron observadas en los niños con respiración jadeante temprana temporal. *Conclusiones:* Las alteraciones en la respuesta inmunológica aguda contra una infección viral pudieran ser detectadas en el momento del primer episodio de respiración jadeante en sujetos que en etapas posteriores de la vida presentarán síntomas de respiración jadeante persistente.

-
- 30** McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, *et al.* Efecto del asma y de su tratamiento sobre el crecimiento: seguimiento de 4 años a una cohorte de niños atendidos en consultorios generales de Tayside, Escocia (*Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland*). Br Med J 1998;316(7132):668-72.
-

Objetivo: Investigar si el asma o su tratamiento afecta el crecimiento de los niños después de valorar las diferencias socioeconómicas. *Diseño:* Seguimiento por 4 años a una cohorte de niños entre 1 y 15 años de edad. *Lugar:* Doce consultas generales en la región de Tayside en Escocia. *Sujetos:* 3 347 niños con asma o características de asma atendidos en consultorios generales. *Mediciones de los resultados finales principales:* Registros de la desviación estándar para la estatura y el peso. *Resultados:* Los niños que vivían en áreas de pobreza social (evaluada por el código postal) tenían una menor estatura y peso corporal que sus contemporáneos (puntuación de la desviación estándar media - 0,26 [DE 1,02] y - 0,18 [1,15] respectivamente, $p < 0,001$ para ambos valores). Los niños que recibieron $3\ 400\ \mu\text{g}$ diarios de esteroides inhalados y que eran atendidos tanto en consultas generales como hospitalarias para tratar el asma, tenían una menor estatura y peso que el promedio, independiente del efecto de la pobreza (puntuación de la desviación estándar media - 0,62 [1,01], $p = 0,002$ para la estatura y - 0,58 [0,94], $p = 0,005$, para el peso). Los niños que recibían altas dosis de corticosteroides inhalados también mostraron más bajas tasas de crecimiento (cambio medio en la puntuación de la desviación estándar - 0,19 [0,51], $p = 0,003$). Sin embargo, ningún otro niño con asma mostró trastornos del crecimiento. *Conclusiones:* La mayoría de los niños con asma tenían una estatura y peso normales y presentaban tasas de crecimiento normales. Sin embargo, los niños que recibían altas dosis de esteroides inhalados y que requerían de servicios tanto de los consultorios generales como hospitalarios presentaban una significativa reducción en su estatura. Este efecto fue independiente del efecto del grupo socioeconómico sobre la estatura y además fue menor en comparación con este último.

- 31** Milewski M, Mastalerz L, Nizankowaska E, Szczeklik A. Prueba de provocación nasal con lisina-aspirina para el diagnóstico del asma sensible a la aspirina (*Nasal provocation test with lysine aspirin for diagnosis of aspirin sensitive asthma*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(5):581-6.
-

Las pruebas de provocación nasal (PPN) con lisina-aspirina (L-ASA) recientemente se han introducido para la evaluación del asma inducida por la aspirina (AIA). Estas pruebas se diferencian en la dosis y los medios para la instilación de la aspirina, en la duración del período de observación y en los criterios de positividad. Hasta el momento estas pruebas no se han convertido en parte habitual del diagnóstico clínico. Cincuenta y un pacientes con AIA, confirmada por medio de una prueba de exposición oral, fueron seleccionados para recibir PPN de diagnóstico con L-ASA. En 10 de estos pacientes (19,6 %) no se pudo realizar la PPN por la obstrucción total de al menos una fosa nasal o por notables fluctuaciones en los flujos nasales, esto hizo que quedaran 41 pacientes con AIA para el estudio. Los grupos de control consistieron en 13 pacientes asmáticos tolerantes a la aspirina y 10 sujetos saludables. La L-ASA en una dosis total de 16 mg de ácido acetilsalicílico,

aplicada bilateralmente en la concha nasal inferior, provocó una significativa caída en el flujo nasal inspiratorio en al menos una fosa ($> 40\%$). Esto fue medido por medio de una rinomanometría anterior, y provocó síntomas clínicos de secreción acuosa y bloqueo nasal en 35 de 41 pacientes con AIA, en uno de los 10 sujetos saludables y en ninguno de los 13 pacientes asmáticos tolerantes a la aspirina. No se halló relación alguna entre los valores iniciales del flujo nasal y la intensidad de la respuesta a la L-ASA. No se observaron reacciones sistémicas, incluidos los broncoespasmos, incluso en aquellos pacientes cuya FEV₁ inicial fue inferior a 70 % del valor pronosticado. Esta prueba es altamente específica (95,7 %) y sensible (86,7 %), sin embargo los resultados negativos no excluyen una posible intolerancia a la aspirina (valor predictivo de un resultado negativo: 78,6 %). En resumen, la PPN descrita es una prueba simple, segura y rápida para el diagnóstico del AIA. Puede ser utilizada en pacientes con asma inestable y pudiera ser un método de elección para confirmar la hipersensibilidad a la aspirina que se manifiesta solamente por síntomas de la parte superior del sistema respiratorio. Los pacientes en quienes se sospeche una intolerancia a la aspirina y que tengan resultados negativos en la PPN deben recibir pruebas de exposición bronquial u oral con aspirina.

32 Miller RL, Eppinger TM, McConnell D, Cunningham-Runndles C, Rothman P. Análisis de la emisión de señales de las citoquinas en pacientes con asma extrínseca y con hiperinmunoglobulina E (*Analysis of cytoquine signaling in patients with extrinsic asthma and hyperimmunoglobulin E*). J Allergy Clin Immunol 1998;102(3):503-11.

Antecedentes: Datos recientes sugieren que la regulación del cambio de clase para dar lugar a la IgE por las citoquinas es mediada por los factores de la transcripción de la proteína Stat1. La inducción de la IgE por la IL-4 y la IL-13 se produce por medio de la activación de la proteína Stat6 transductora de señales, mientras que la inhibición del cambio de clase para dar lugar a la IgE por parte del interferon- γ (IFN- γ) se produce por medio de la activación de la Stat1. *Objetivo:* Establecemos la hipótesis de que en el asma extrínseca o en los casos de una IgE notablemente elevada (es decir, hiperinmunoglobulina E [HIE]) el aumento de los niveles de la IgE pudiera estar asociado con alteraciones en los niveles de las citoquinas o por la activación de la Stat6. *Métodos:* Fueron analizados los sueros y las PBMC₃ provenientes de 8 pacientes con asma extrínseca (IgE media, 285 \pm 100 UI/mL), 3 pacientes con HIE (IgE media, 7 050 \pm 1 122 UI/mL) y 14 sujetos controles no atópicos (IgE media, 112 \pm 28 UI/mL). *Resultados:* El nivel medio de la IL-4 detectado por un ensayo ELISA fue mucho más alto en pacientes con HIE que en sujetos controles (88,6 \pm 11,5 pg/mL vs. 11,5 \pm 7,1 pg/mL, $p = 0,005$) y el aumento en los niveles de la IL-4 en los pacientes tanto con asma como con HIE se correlacionó con el aumento en los niveles de la IgE. En contraste, los niveles de la IL-13 no fueron elevados. Los niveles de la proteína Stat6 presentes en las PBMC no se diferenciaron en los pacientes y sujetos controles. El análisis de la actividad de fijación al DNA Stat6 no reveló una activación de la emisión de señales por la IL-4 en pacientes con HIE o con asma aguda. Es interesante la observación de linfocitos B que ya se han transformado en IgE en las PBMC de varios pacientes con asma o HIE. *Conclusiones:* Estos resultados indican que a) la producción de IgE en los casos de asma y

de HIE normalmente se asocia con niveles elevados de IL-4, pero no de IL-13, en la sangre periférica, b) el aumento en los niveles séricos de la IL₄ en los casos de asma y de HIE no es suficiente para inducir la activación de la Stat6 en las PBMCs y c) se pudieran detectar evidencias de recombinación de cambio para dar lugar a ϵ en casos aislados de IgE elevada. Esto implica que los altos niveles de la IgE en estos pacientes es el resultado de los linfocitos B que ya han experimentado un cambio de clase, del cambio de clase de Ig que es localizada en los tejidos objetivo o por la combinación de ambos factores.

33 Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, DiSantostefano R, DeGraw S, Reasner DS. *et al.* Broncodilatación mejorada con el levalbuterol en comparación con el albuterol racémico en pacientes con asma (*Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 pt1):943-52.

El albuterol racémico es una mezcla equitativa de (R)-albuterol (levalbuterol), que es responsable del efecto broncodilatador mientras que el (S)-albuterol no brinda beneficio alguno y pudiera ser nocivo para la salud. Se compararon 2 dosis de un enantiómero único, el levalbuterol (0,63 mg y 1,25 mg) y cantidades equivalentes de levalbuterol administradas como albuterol racémico con placebo en pacientes con asma de moderada a severa. *Métodos*: Éste fue un ensayo de grupos paralelos, a doble ciegas y aleatorio. Fueron tratados 362 pacientes de 12 años de edad o más con el medicamento estudiado, administrado por medio de nebulización 3 veces al día durante 28 d. El punto final primario fue un cambio máximo en la FEV₁ después de 4 semanas. *Resultados*: El cambio en la respuesta máxima del FEV₁ a la primera dosis en el grupo de levalbuterol combinado fue mucho mayor en comparación con el grupo de albuterol racémico combinado (0,92 y 0,82 L, respectivamente, $p = 0,003$), con resultados similares pero no significativos después de 4 semanas (0,84 y 0,74 L, respectivamente). La mejoría en el FEV₁ fue similar para el levalbuterol a 0,63 mg y para el albuterol racémico a 2,5 mg y fue mayor para el levalbuterol a 1,25 mg. El albuterol a 1,25 mg mostró el efecto broncodilatador más débil, en especial después de una dosificación crónica. El mayor incremento en el FEV₁ se observó con el levalbuterol a 1,25 mg, en particular en sujetos con asma severa. Todos los tratamientos activos fueron bien tolerados y los efectos secundarios β -adrenérgicos después de la administración de levalbuterol a 0,63 mg fueron reducidos en comparación con el levalbuterol a 1,25 mg, o con el albuterol racémico a 2,5 mg. En la semana 4, el valor predosis del FEV₁ fue más alto en los pacientes que recibieron levalbuterol o placebo en comparación con aquéllos que recibieron albuterol racémico. La diferencia fue más evidente y estadísticamente significativa en pacientes que no estaban recibiendo corticosteroides inhalados. El levalbuterol al parecer provee un mejor índice terapéutico que la dosis estándar de albuterol racémico. Estos resultados apoyan el concepto de que el (S)-albuterol pudiera tener efectos perjudiciales para la función pulmonar.

34 Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufu R, Novak R, McFadden ER. Efecto del tratamiento con salmeterol a largo plazo sobre el asma inducida por ejercicios físicos (*Effect of long term salmeterol treatment on exercise induced asthma*). *N Engl J Med* 1998;339(3):141-6.

Antecedentes: Con la administración a largo plazo de salmeterol pudiera verse reducido el grado de protección que ofrece el medicamento contra precipitadores experimentales del asma como son la metacolina y la adenosina. Se desconoce si este efecto se extiende a un

estímulo clínicamente importante como es el caso de los ejercicios físicos. *Métodos:* Se realizó un ensayo cruzado, a doble ciegas y aleatorio con 20 pacientes con asma inducida por los ejercicios. Cada paciente recibió salmeterol inhalado o placebo 2 veces al día durante un mes, con un período de lavado de arrastre de una semana entre los tratamientos. Los pacientes recibieron una prueba ergométrica mientras respiraban aire frío 30 min después de la dosis de la mañana y 9 h después en los días de estudio 1, 14 y 29. El resultado final primario fue el grado de la reducción en el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), 10 min después de haber realizado el esfuerzo físico. *Resultados:* Con el placebo se produjo un significativo estrechamiento de las vías aéreas en todo momento (reducción media $[\pm DE]$ a partir del valor inicial del FEV_1 $19 \pm 2\%$ en la mañana y $18 \pm 2\%$ en la noche). La dosis matutina de salmeterol atenuó el grado de la broncoconstricción en todos los momentos (reducción en el FEV_1 en el día 1, $5 \pm 2\%$, en el día 14, $10 \pm 3\%$ y en el día 29, $9 \pm 3\%$, $p = 0,10$). Sin embargo, su capacidad para actuar durante todo el día se redujo con la administración a largo plazo (reducción en el FEV_1 de la mañana a la noche en el día 1, $6 \pm 2\%$, en el día 14, $15 \pm 3\%$ y en el día 29, $14 \pm 3\%$, $P = 0,003$). *Conclusiones:* Con la administración a largo plazo de salmeterol se mantiene la protección contra el asma inducida por los ejercicios físicos, sin embargo se va reduciendo el tiempo en que el medicamento mantiene su actividad.

35 O'Byrne PM, Pedersen S. Medición de la eficacia y la seguridad de diferentes preparados de corticosteroides inhalados (*Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 pt1):879-86.

Los corticosteroides inhalados son el soporte fundamental en el tratamiento del asma persistente por su probada eficacia, la cual es superior a la de cualquier otro tipo de tratamiento contra el asma. Sin embargo, las preocupaciones sobre los efectos sistémicos no deseados por causa de su utilización a largo plazo han limitado su uso. Se han hecho esfuerzos para desarrollar corticosteroides inhalados con una menor actividad sistémica para un determinado efecto clínico, y de esta forma mejorar su índice terapéutico. Se han utilizado muchos diseños de estudio así como variables de resultados diferentes con el objetivo de comparar los distintos corticosteroides inhalados. Las diferencias en las propiedades farmacológicas son medidas y cuantificadas de forma más fácil y exacta por medio de la medición de los efectos sistémicos. Sin embargo, estas diferencias siempre deben estar relacionadas con las diferencias en los efectos clínicos. Es difícil llegar a conclusiones sólidas respecto al índice terapéutico de diferentes corticosteroides inhalados porque que no se han hecho comparaciones controladas con placebo y de dosis-respuesta de los efectos clínicos. A pesar de esta advertencia, los estudios disponibles indican que microgramo por microgramo, cuando es administrado por medio de un inhalador de dosis metrada presurizada (IDMp), la fluticasona propionato (FP) es más efectiva que la beclometasona dipropionato (BDP), que la triamcinolona acetónida (TAA) o que la budesonida, sin embargo, la eficacia de la budesonida administrada por medio de un *Turbuhaler* tiene una potencia equivalente a la de la FP administrada por medio de un IDMp o por medio de un *Diskhaler*, y tiene una mayor efectividad que la BDP. Cuando se compara la seguridad, la budesonida o la TAA administradas por medio de un IDMp tienen una menor actividad sistémica que la FP administrada

con un IDMp, mientras que la BDP y la FP administrada con un IDMp parecen ser equivalentes. Además, la budesonida administrada con un *Turbuhaler* tiene una menor actividad sistémica que la FP administrada con un *Diskhaler*.

36 Perzanowski M, Sporik R, Squillace SP, Gelber LE, Call R, Carter M. *et al.* Asociación entre la sensibilización a los alérgenos del moho *Alternaria* y el asma en niños en edad escolar (*Association of sensitization to Alternaria allergens with asthma among school age children*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):626-32.

Los mohos del género *Alternaria*, que normalmente se hallan en la vegetación exterior, producen algunos de los más comunes alérgenos fungosos que generan respuestas en las pruebas cutáneas. *Objetivos:* Evaluar un ensayo sérico para la detección de los anticuerpos IgE contra los alérgenos de la *Alternaria*, y determinar la prevalencia de la sensibilización a los alérgenos de estos mohos entre niños y adultos que participaron en estudios epidemiológicos del asma. Se comparó la significación estadística de la sensibilización a los alérgenos de *Alternaria* como un factor de riesgo de asma, con la significación de la sensibilización a los alérgenos interiores o al polen. *Métodos:* Utilizando el sistema de Polímero Portador Hidrofóbico (PPH) encapsulado de la firma Pharmacia se evaluó la significación de los alérgenos de la *Alternaria* por medio de la utilización de sueros provenientes de varios estudios epidemiológicos del asma. *Resultados:* Las comparaciones de los resultados de los ensayos séricos y de las pruebas cutáneas indican que este ensayo *in vitro* brinda resultados similares a los obtenidos con pruebas RAST tradicionales y que es una prueba tan sensible como la prueba cutánea de punción. En cada uno de los grupos estudiados, la sensibilización a los alérgenos de la *Alternaria* fue más frecuente entre los asmáticos que entre los sujetos controles y en 2 estudios esta relación fue altamente significativa. Los alérgenos de la *Alternaria* estuvieron asociados significativamente con el asma en escuelas secundarias en Charlottesville, Virginia y en Los Álamos, Nuevo México pero no en el condado de Albemarle, Virginia. Mediante un análisis de regresión logística de los resultados en las 3 escuelas se identificó una asociación entre la sensibilización a los alérgenos de la *Alternaria* y el asma, que fue independiente de, pero no tan fuerte como, la observada entre la sensibilización a los alérgenos interiores y el asma ($p < 0,001$). *Conclusiones:* El sistema de PPH de la firma Pharmacia es un instrumento valioso para la medición de la IgE específica de los alérgenos de la *Alternaria*. Aunque no es tan importante como la sensibilización a los alérgenos interiores locales dominantes, la sensibilización a los alérgenos de la *Alternaria* parece ser un factor de riesgo independiente significativo para la ocurrencia de asma en los niños de algunas localidades de los EE.UU.

37 Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Efecto del ipratropio nebulizado sobre las tasas de hospitalización de niños con asma (*Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma*). *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.

Antecedentes: Los medicamentos anticolinérgicos como el ipratropio mejoran la función pulmonar de los pacientes con empeoramientos agudos de asma, sin embargo, no se conocen a ciencia cierta sus efectos sobre los índices de hospitalización. *Métodos:* Se realizó un

estudio controlado con placebo, a doble ciegas, aleatorio, de 434 niños (entre 2 y 18 años de edad) que habían sufrido empeoramientos agudos de asma moderada o severa tratada en un cuerpo de guardia. Todos los niños recibieron una solución nebulizada de albuterol (2,5 ó 5 mg por dosis, en dependencia del peso corporal) cada 20 min y en 3 dosis y después según se necesitara. Se administró oralmente un corticosteroide (2 mg de prednisona o prednisolona por kilogramo de peso corporal) con la segunda dosis de albuterol. Los niños en el grupo de tratamiento recibieron 500 µg (2,5 mL) de bromuro de ipratropio con la segunda y tercera dosis de albuterol, los niños en el grupo de control recibieron 2,5 mL de suero fisiológico normal en estas ocasiones. *Resultados:* En general, la tasa de hospitalización fue inferior en el grupo que recibió ipratropio (59 de 215 niños [27,4 %] en comparación con el grupo de control (80 de 219 [36,5 %], $p = 0,05$). Para los pacientes con asma moderada (indicada por una tasa de flujo espiratorio pico de entre 50 y 70 % del valor pronosticado por una puntuación de asma de 8 a 11 en una escala de 15 puntos), las tasas de hospitalización fueron similares en los 2 grupos (ipratropio: 8 de 79 niños (10,1 %), control: 9 de 84 (10,7 %). Para los pacientes con asma severa (definida como una tasa de flujo espiratorio pico de < 50 % del valor pronosticado o una puntuación de asma de 12 a 15), la adición de ipratropio redujo significativamente la necesidad de hospitalización (51 de 136 niños [37,5 %] en comparación con 71 de 135 [52,6 %] en el grupo control $p = 0,02$). *Conclusiones:* Entre los niños con un empeoramiento severo del asma, la adición de bromuro de ipratropio al tratamiento con albuterol y un corticosteroide redujo significativamente la tasa de hospitalización.

38 Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hydebrandt N. Estudio poblacional de los factores de riesgo para el subdiagnóstico del asma en la adolescencia: un estudio de niños en edad escolar en el municipio de Odense (*Population bases study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study*). Br Med J 1998;316(7132):651-5.

Objetivo: Describir los factores relacionados con el subdiagnóstico del asma en la adolescencia. *Diseño:* Análisis de subgrupos en un estudio de cohortes poblacionales. *Sujetos:* Fueron seleccionados 495 niños en edad escolar de 12 a 15 años de edad de una cohorte de 1 369 niños que fueron investigados 3 años antes. La selección fue aleatoria ($n = 292$) y por los antecedentes que indicaran alergia o síntomas semejantes al asma en el sujeto o en la familia ($n = 203$). *Mediciones de los resultados principales:* Asma no diagnosticada definida como la coexistencia de síntomas semejantes al asma y uno o más trastornos obstructivos de las vías aéreas (bajo cociente del volumen espiratorio forzado en 1 s para llegar a la capacidad vital forzada, hipersensibilidad a la metacolina o a los ejercicios, o una hipervariabilidad en el flujo pico) en ausencia de asma diagnosticada por el médico, factores de riesgo (productos cruzados) para el subdiagnóstico. *Resultados:* El asma no diagnosticada llegó a constituir una tercera parte de todos los casos de asma identificados. El subdiagnóstico se asoció de forma independiente con una escasa actividad física, con una alta masa corporal, con graves problemas familiares, con el consumo pasivo de tabaco y con la ausencia de rinitis. Las niñas estuvieron sobrerrepresentadas entre los pacientes con asma no diagnosticada (69 %) y estuvieron subrepresentadas entre los pacientes diagnosticados (33 %). Entre los factores de riesgo identificados, la escasa actividad física y los problemas en la familia estuvieron independientemente asociados con el sexo femenino. El

principal síntoma entre los niños no diagnosticados fue la tos (58 %), mientras que el jadeo (35 %) o los problemas para respirar (50 %) fueron reportados con menor frecuencia en comparación con los niños que fueron diagnosticados con asma. Menos de la tercera parte de los niños no diagnosticados habían informado de sus síntomas a un médico. *Conclusiones:* El asma, definida por la combinación de los síntomas y los criterios de pruebas médicas, fue seriamente subdiagnosticada entre los adolescentes. El subdiagnóstico fue más prevalente entre las niñas y estuvo asociado con una baja tendencia a informar los síntomas y con varios factores independientes que pudieran ayudar a la identificación de pacientes asmáticos antes no diagnosticados.

39 Swystun VA, Bhagat R, Kalra S, Jennings B, Cockcroft DW. Comparación del efecto de 3 dosis diferentes de budesonida y placebo sobre la respuesta asmática precoz a un alérgeno inhalado (*Comparison of 3 different doses of budesonide and placebo on the early asthmatic response to inhaled allergen*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):363-7.

Antecedente: Sería valioso contar con un método de laboratorio simple para evaluar la potencia relativa de los corticosteroides inhalados en el tratamiento del asma. Los estudios de dosis única con la respuesta asmática tardía inducida por un alérgeno, no han podido demostrar una relación dosis-respuesta valiosa. El tratamiento durante varios días con corticosteroides inhalados también inhibiría la respuesta asmática precoz inducida por un alérgeno. *Métodos:* Fueron estudiados 12 sujetos asmáticos atópicos durante una temporada cuando no se necesitaron medicamentos excepto bromuro de ipratropio según la dosis requerida. Estos sujetos fueron positivos en pruebas de inhalación de metacolina y de alérgenos, y presentaron una FEV₁ mayor que 70 % del valor pronosticado. En un estudio cruzado, aleatorio y a doble ciegas se compararon dosis de 100, 200 y 400 µg de budesonida y placebo administradas por medio de un *Turbuhaler* 2 veces al día durante 7 d con períodos de intermitencia de 6 d. La CP₂₀ de la metacolina fue medida antes y después de 6 d de tratamiento y la CP₁₅ del alérgeno fue medida después de 7 d de tratamiento. *Resultados:* La CP₁₅ del alérgeno (n = 11) fue significativamente mayor (p = 0,0001) para todas las dosis de budesonida en comparación con el placebo, sin embargo no se observó una diferencia significativa entre las 3 dosis de budesonida y no se comprobó una respuesta a la dosis. La CP₂₀ de la metacolina fue significativamente mayor después de todos los tratamientos con budesonida en comparación con el placebo (p = 0,024), sin embargo no hubo diferencia entre las 3 dosis. Se observó un incremento progresivo en la CP₁₅ del alérgeno cronológicamente (efecto secuencial), que no pudo ser explicado por el mejoramiento en la FEV₁, o de la CP₂₀ de metacolina antes y después del tratamiento. El ajuste estadístico para el efecto secuencial no modificó los valores estadísticos de la CP₁₅ del alérgeno. *Conclusión:* El desarrollo de un tratamiento de 7 d con budesonida administrada por medio de un *Turbuhaler* en dosis de 200, 400 u 800 µg/día produjo una significativa inhibición de la respuesta asmática precoz inducida por el alérgeno en comparación con el placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias entre las 3 dosis. Por esta razón, este método y estas dosis no son útiles para evaluar la potencia relativa.

40 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. Arch Bronconeumol 1998;34(7):394-99.

La razón de ser de cualquier médico es cuidar y curar al enfermo, y su objetivo es hacerlo de la forma más eficaz, sensible y barata posible. La razón y el objetivo mencionados son el impulso que ha movido a los 2 grupos de especialistas, el médico de familia y el neumólogo, a unir sus esfuerzos para hacer un uso óptimo de los recursos a su alcance y, allí donde sea posible, potenciarse mutuamente. El presente documento se redactó por los representantes del Área de Asma de la Sociedad de Neumología y la de Medicina Familiar y Comunitaria, junto con miembros de ambas sociedades en especial interesados en el estudio y tratamiento del asma. El enfermo con asma padece un desarrollo variable que le hace acudir a veces a su médico de familia y le obliga en otras ocasiones a consultar al neumólogo. Las presentes recomendaciones deberían tomarse como guías básicas y prácticas para el tratamiento más eficaz y la colaboración más fructífera entre los citados profesionales. El tiempo dirá si el intento fue acertado.

41 Sorkness CA. Establecimiento de un índice terapéutico para los corticosteroides inhalados: parte II (*Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part II*). J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 pt2):S52.

La actividad e inocuidad generalizadas de los corticosteroides inhalados, es mejor definida en ensayos a largo plazo controlados de manera aleatoria con dosis clínicamente importantes en los sujetos. Estos estudios requieren de un número considerable de sujetos y son difíciles de realizar. Deben controlarse las posibles confusiones para los análisis de la inocuidad. La aparición y magnitud de una supresión suprarrenal, ha sido el efecto generalizado más evaluado de los corticosteroides inhalados. La importancia de estos hallazgos en relación con las consecuencias clínicas relevantes, debe evaluarse. En las dosis de bajas a medias de corticosteroides inhalados, el eje suprarrenal-hipofisiario hipotalámico es mínimo y sólo es suprimido en forma parcial. Los cambios con importancia estadística ocurren en altas dosis de corticosteroides inhalados, la magnitud de este efecto es menor que con la prednisona > 10 mg/d. Se han recomendado normas para el diseño de estudios del crecimiento en niños con asma y en fecha reciente se han aplicado. Cuatro ensayos clínicos, controlados y aleatorios han reportado reducciones en los índices de crecimiento ³ 1 cm/año con la beclometasona < 400 g/d. En comparación, 2 ensayos clínicos controlados y aleatorios con fluticasone, 50 a 100 µg 2 veces al día, no pudieron detectar diferencias en la velocidad de la estatura en los niños antes de la pubertad, tratados con cromolina sodio o placebo. Los ensayos con dosis de bajas a medias de beclometasona, fluticasone y budesonida, muestran poco o ningún efecto sobre la densidad mineral del hueso y el metabolismo de éste. Los ensayos controlados aleatorios limitados y con una base demográfica, indican que dosis de bajas a medias de corticosteroides inhalados, no producen catarata o glaucoma. Los pacientes que necesitan altas dosis de corticosteroides inhalados, deben ser monitoreados en el caso de los efectos adversos, con los cambios apropiados en la forma de vida y las estrategias farmacológicas aplicadas.

-
- 42** Szeffler SJ, Nelson HS, Colo D. Agentes alternativos para el tratamiento antiinflamatorio del asma (*Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 pt2):S23.
-

Las normas recientes para el tratamiento del asma, han enfatizado el papel de la inflamación en el asma persistente. Los medicamentos con propiedades antiinflamatorias son recomendados como los fármacos primarios de control a largo plazo. Entre las opciones disponibles de dichos fármacos los corticosteroides inhalados son los preferidos. Una revisión de la literatura de los estudios existentes, respalda esta recomendación de que los corticosteroides inhalados son los agentes preferidos para un control a largo plazo. Otros medicamentos de este tipo, en específico el nedocromil, la teofilina y el leucotrieno y sus modificadores, pero no la cromolina, pueden suplementar el efecto beneficioso de los corticosteroides inhalados sobre la función pulmonar y el control sintomático. Los agonistas β_2 de acción prolongada, también pueden proporcionar un beneficio clínico adicional a los corticosteroides inhalados sobre el control sintomático y la función pulmonar, pero no tienen efecto antiinflamatorio adicional. Los estudios de larga duración ampliados de cada medicamento con control a largo plazo, con acciones antiinflamatorias, son necesarios para valorar su efecto específico sobre el remodelamiento de las vías respiratorias y sobre la evolución clínica del asma.

-
- 43** Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. IgE específica de los isocianatos: un instrumento de diagnóstico útil en el asma ocupacional (*Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):709-15.
-

Antecedentes: Los isocianatos son la causa más frecuente de asma ocupacional en los países industrializados. *Objetivo:* Se investigó la utilidad de la medición de la IgE específica en el diagnóstico del asma inducida por los isocianatos. *Métodos:* De 101 pacientes remitidos para ser investigados, 58 fueron diagnosticados con asma ocupacional inducida por isocianato por medio de la historia clínica, por registros de flujo pico seriados y mediante pruebas de provocación bronquial. En todos los pacientes se usó una prueba RAST Phadebas para medir los anticuerpos IgE específicos contra el tolueno diisocianato: albúmina sérica humana (ASH), contra el difenilmetano diisocianato: HSH, y contra el hexametileno diisocianato: ASH. *Resultados:* Doce pacientes presentaron un cociente en la RAST de 2 ó más, contra al menos un isocianato. De los 46 pacientes con una respuesta positiva en la prueba de provocación, 13 (28 %) presentaron un cociente RAST de 2 o más y 9 (20 %) presentaron un cociente RAST de 3 o más. La elevación del punto de corte de 2 o más a 3 o más redujo la sensibilidad pero incrementó la especificidad de la prueba hasta 100 %. La medición RAST tuvo mayor probabilidad de ser positiva en el término de 30 d después de la exposición. Las mediciones seriadas indicaron que la vida media de los anticuerpos IgE era de aproximadamente 6 meses. En 8 sujetos se hallaron evidencias de reactividad cruzada entre las respuestas RAST a los isocianatos. *Conclusiones:* La IgE específica contra los isocianatos es un índice más específico que sensible del asma ocupacional. Con una puntuación RAST de 3 ó más la prueba es totalmente específica y por lo tanto es un medio de diagnóstico de asma inducida por los isocianatos. La sensibilidad de la medición de la IgE es más alta cuando la sangre es extraída menos de 30 d después de la última exposición, lo cual se corresponde con la vida media observada.

El tratamiento con corticosteroides inhalados (CI) tiene un menor riesgo de morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad o con el uso de medicamentos en comparación con otros medicamentos astiasmáticos como la prednisona, la teofilina o los broncodilatadores β_2 -agonistas. Los efectos secundarios graves no son frecuentes, sin embargo el riesgo se incrementa con la dosis diaria. El grado de riesgo es minimizado de forma más efectiva si se asegura que cada paciente use la dosis diaria pequeña que sea suficiente para mantener el control óptimo de su enfermedad. Cualquier paciente que presente síntomas oculares mientras recibe un tratamiento con CI debe ser evaluado rápidamente por un oftalmólogo. La velocidad del crecimiento con frecuencia se reduce durante el tratamiento con CI y por ello debe ser monitoreada habitualmente. El metabolismo óseo pudiera ser afectado por dosis bajas o medias de CI, sin embargo no hay evidencias de que tales dosis causen osteoporosis o fracturas. El tratamiento con dosis altas pudiera reducir la densidad ósea e incrementar el riesgo de fracturas, en especial si están presentes otros factores de riesgo de osteoporosis. Es necesario realizar investigaciones para definir mejor el impacto del tratamiento con CI sobre la estatura y la densidad ósea máxima alcanzada por los niños al llegar a la madurez. Además, es necesario elaborar directivas prácticas específicas aplicables en la prevención de la pérdida ósea durante el tratamiento con CI.

Volovitz B, Soferman R, Blau H, Nussinovitch M, Varsano I. Inducción rápida de la respuesta clínica con un programa a corto plazo con comienzo de altas dosis de una suspensión nebulizada de budesonida en niños de corta edad con episodios recurrentes de respiración jadeante (*Rapid induction of clinical response with a short term high dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes*). J Allergy Clin Immunol 1998;101(4 pt1):464-9.

Antecedentes: Hoy día no se dispone de información sobre el programa correcto para el inicio del tratamiento con una suspensión nebulizada de budesonida, en niños con episodios recurrentes de respiración jadeante. Se comprobó la eficacia y la seguridad del comienzo con una alta dosis seguida por una reducción gradual hasta llegar a una dosis baja continua. *Métodos:* En un diseño a doble ciegas, 42 niños en edades de 6 meses a 3 años fueron distribuidos aleatoriamente para recibir o una alta dosis de inicio de 1 mg de budesonida 2 veces al día seguida por una reducción gradual de 25 % cada 2 d durante una semana (grupo A), o una baja dosis de 0,25 mg 2 veces al día durante 1 semana (grupo B). La eficacia fue evaluada con los registros diarios de los síntomas, y el efecto sistémico de los corticosteroides fue evaluado por medio de la prueba de la hormona adrenocorticotrópica. *Resultados:* Los 2 grupos fueron comparables en todos los parámetros evaluados. Durante la primera semana de tratamiento se observó una reducción significativa en los síntomas de asma sólo en el grupo A: una reducción de 59 % en la respiración jadeante ($p = 0,0001$), 39 % en la tos diurna ($p = 0,036$) y 39 % en la tos nocturna ($p = 0,04$). El tiempo medio para alcanzar la respuesta clínica fue de 3,0 d en el grupo A y de 5,7 d en el grupo B ($p = 0,02$). Esta mejoría temprana se mantuvo durante el resto del período de seguimiento. El progra-

ma de comienzo con altas dosis no estuvo asociado con ningún cambio en el nivel de cortisol sérico. *Conclusiones:* La administración de una suspensión nebulizada de budesonida en un programa de inicio de altas dosis seguida de una reducción gradual rápida (1 semana) produjo una mejoría temprana significativa de los síntomas de asma y no produjo cambios en los niveles de cortisol sérico.

46 Wang WQ, Man MS, Tak KW, Lam KSL. Tratamiento anti-reabsorbedor en pacientes asmáticos que reciben esteroides inhalados en altas dosis: estudio prospectivo de 18 meses (*Antiresorptive therapy in asthmatic patients receiveing high dose inhaled steroids: a prospective study for 18 months*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 pt1):445-50.

Antecedentes: El tratamiento con esteroides inhalados es un modo terapéutico efectivo de buena tolerancia para combatir el asma. Aunque los efectos secundarios sistémicos de los esteroides inhalados son mucho menos frecuentes que los producidos con los esteroides sistémicos, estos medicamentos pudieran ser absorbidos a través de las superficies de las mucosas. Se ha informado que los esteroides inhalados provocan trastornos en el metabolismo óseo y estos medicamentos están asociados con una reducción en la densidad mineral ósea. *Objetivo:* Se realizó este estudio para investigar la densidad ósea en sujetos que reciben esteroides inhalados en altas dosis y a largo plazo y los efectos de la suplementación con calcio por vía oral con o sin etidronato. *Métodos:* Se evaluaron 38 sujetos chinos (24 hombres y 14 mujeres premenopáusicas, 28 pacientes y 10 sujetos controles saludables) en este estudio prospectivo. Los pacientes fueron escogidos al azar para constituir 3 grupos: los que no recibían suplemento, los que recibían un suplemento de calcio de 1 000 mg/d y aquellos que recibían 400 mg/d de etidronato de sodio cíclico con 1 000 mg/d de calcio, respectivamente. Los pacientes y sujetos fueron pareados por la edad, el sexo y por la dosis de los esteroides inhalados. Se midió la densidad ósea en la región de la cadera y lumbar de la columna vertebral por medio de una absorciometría de rayos X de energía dual con un densitómetro, al comienzo del estudio y a los 6, 12 y 18 meses para los grupos de sujetos asmáticos; al comienzo y a los 12 y 18 meses para el grupo de control. Junto con las valoraciones de la densidad ósea se midieron los niveles séricos de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, osteocalcina, hormona paratiroide y de la 25-hidroxivitamina D, así como los niveles urinarios de la hidroxiprolina/creatina. *Resultados:* Habían 10 sujetos controles, 10 sujetos asmáticos que no recibían suplemento, 8 sujetos asmáticos que recibían un suplemento de calcio y 10 sujetos asmáticos que recibían calcio y etidronato. Las dosificaciones medias (\pm SEM) de la beclometasona o la budesonida para los 3 grupos de sujetos asmáticos fueron de $2 \pm 0,3$; $2,0 \pm 0,2$; $2,0 \pm 0,2$ mg/d, respectivamente. La ingestión media de calcio dietético en los sujetos del estudio fue de 766 ± 39 mg/d. Al inicio del estudio, la densidad mineral ósea de la columna vertebral en el grupo que no recibió suplemento fue mucho más baja que la hallada en el grupo de control ($p < 0,05$). A los 18 meses los pacientes que no recibían suplemento tuvieron una pérdida ósea significativamente más alta en la región lumbar de la columna vertebral que los pacientes que recibían etidronato más lactatogluconato de calcio (CaLG) o CaLG sólo ($p < 0,05$). El incremento en la densidad mineral ósea en comparación con los valores iniciales observado en los pacientes que recibían CaLG con o sin etidronato ($p < 0,05$) es probable que no fuera el resultado del aumento en la formación ósea, porque los niveles de la osteocalcina sérica mostraron una significati-

va reducción en los 3 grupos de pacientes ($P < 0,05$). Se observó un aumento en el calcio sérico medio ($P < 0,05$) en los pacientes que recibían CaLG, con o sin etidronato. *Conclusiones:* Los resultados indicaron que la administración a largo plazo de altas dosis de esteroides inhalados ($> 1,5$ mg/d) inducía la pérdida ósea, la cual es prevenible con suplementación de calcio con o sin etidronato cíclico. Se deben realizar estudios a largo plazo donde participen más pacientes para confirmar estos hallazgos preliminares.

47 Wilson AW, Brewster HJA, Lipworth BJ. Comparación dosis-respuesta de la bioactividad sistémica de la triamcinolona acetona y la budesonida inhaladas en adultos asmáticos (*Dose-response comparison of systemic bioactivity with inhaled budesonide and triamcinolone acetonide in asthmatic adults*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(5):751-6.

Antecedentes: Hace poco se ha otorgado la licencia para el tratamiento del asma con budesonida (BUD) en los EE.UU., mientras que la triamcinolona acetona (TAA) ha sido utilizada durante muchos años. *Objetivo:* Se pretendió evaluar el efecto dosis-respuesta de la BUD inhalada y de la TAA en términos de los indicadores suprarrenales, óseos y sanguíneos. *Métodos:* Fueron estudiados 12 sujetos asmáticos (media de la edad, 32 años, FEV₁ media, 91 % del valor pronosticado) con un diseño aleatorio que comparó 3 d de tratamiento con placebo y con dosis bajas (200 µg 2 veces al día), medias (400 µg 2 veces al día) y altas (800 µg 2 veces al día) de BUD (Pulmicort Turbuhaler, 100 µg) y de TAA (actuador/espaciador integrado Azmacort, 100 µg) con un período de 7 d en el punto de cruce cuando los pacientes recibieron su tratamiento habitual con corticosteroides inhalados. Las mediciones fueron realizadas a las 8 a.m para determinar el cortisol sérico, la osteocalcina y los eosinófilos sanguíneos. También se realizaron mediciones de la excreción urinaria de cortisol/creatinina de la noche a la mañana. *Resultados:* Para todas las mediciones no se observó una diferencia significativa entre los 2 tratamientos a cualquier nivel de la dosis. Los cocientes entre la BUD y la TAA (IC 95 %) en los niveles de dosis más alta fueron los siguientes: cortisol sérico a las 8 a.m., 1,08 veces (0,63 a 1,85); cortisol urinario, 1,09 veces (0,63 a 1,86); eosinófilos, 0,098 veces (0,69 a 1,38) y la osteocalcina 1,05 veces (0,78 a 1,41). No hubo evidencias de un efecto dosis-respuesta general significativo para cualquier parámetro de la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenocortical, y ninguno de los 2 medicamentos fue significativamente diferente al placebo a cualquier dosis. Para los 3 niveles de dosis de ambos medicamentos, 2 de 36 mediciones para la BUD y 2 de 36 mediciones para la TAA mostraron valores totales irregulares bajos del cortisol sérico a las 8 a.m. (es decir, $< 5,4$ µg/dL [< 150 nmol/L]). Tampoco se observó un efecto dosis-respuesta general significativo para los eosinófilos o la osteocalcina, aunque ambos medicamentos fueron significativamente diferentes ($p < 0,05$) al placebo en la dosis más alta: eosinófilos ($\times 10^9$ /L), placebo: 0,36, TAA: 0,24 y la BUD: 0,23; y la osteocalcina (nmol/L), placebo: 1,04, TAA: 0,73 y BUD: 0,77. *Conclusiones:* No se observaron diferencias significativas en los perfiles de la bioactividad sistémica, en términos de los indicadores suprarrenales y sanguíneos óseos y entre la BUD administrada por medio de un *Turbuhaler* y la TAA administrada por medio de un actuador/espaciador integrado en un espectro de dosis de 400 µg a 1 600 µg/d. Ambos medicamentos mostraron un grado significativo de bioactividad sistémica detectable, pero sólo a la dosis más alta de 1 600 µg/d para los efectos sobre el conteo de eosinófilos y sobre la osteocalcina.

Yoshida S, Sakamoto H, Yamawaki Y, Shoji T, Akahori K, Onuma K. *et al.* Efecto del aciclovir sobre la broncoconstricción y la excreción urinaria de leucotrienos E_4 en el asma inducida por la aspirina (*Effect of acyclovir on bronchoconstriction and urinary leukotriene E_4 excretion in aspirin induced asthma*). *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(pt 1):909-14.

Antecedentes: Se ha informado que el aciclovir (9-[2-hidroxi-etoximetil] guanina), -un inhibidor de la polimerasa del DNA del virus del herpes- muestra una actividad farmacológica diferente a la actividad antiviral, incluidos los efectos antiastmáticos. *Objetivo:* Investigar el efecto protector del aciclovir en el caso de sensibilidad de las vías aéreas a la prueba de provocación con sulpirina y para investigar si esta actividad protectora está asociada con una reducción en la excreción urinaria de leucotrienos E_4 (u-LTE₄) inducida por la aspirina, la cual es un indicador de la sobreproducción de cisteinil leucotrienos (LT) que interviene en la patogénesis del asma inducida por la aspirina. *Métodos:* Se evaluaron los efectos del pretratamiento con aciclovir sobre la broncoconstricción inducida por la inhalación de sulpirina en 16 pacientes adultos con asma leve o moderada inducida por la aspirina. Fueron asignados a este estudio aquellos individuos con una alta condición clínica estable y que eran hipersensibles a la prueba de provocación con sulpirina. Se utilizó un diseño cruzado, aleatorio y a doble ciegas. Los M-LTE₄ fueron medidos por medio de un inmunoensayo enzimático de cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR) de fase inversa. *Resultados:* El aciclovir protege contra los ataques de asma inducidos por la aspirina por medio de mecanismos no relacionados con sus propiedades broncodilatadoras, sino que están relacionados con el mejoramiento de la hipersensibilidad bronquial a la sulpirina; la protección fue casi completa en todos los pacientes ($p < 0,0001$). Por el contrario, después de la administración del aciclovir, el nivel máximo de los u-LTE₄ en los pacientes fue significativamente más bajo en comparación con el nivel de los u-LTE₄ en los sujetos controles ($p < 0,01$). *Conclusiones:* Los resultados indican que el aciclovir no es sólo un agente antiviral sino que es también un inhibidor de la broncoconstricción inducida por los analgésicos, probablemente al inhibir la liberación de cisteinil LT.