

Expertos Invitados

● EL PAPEL DE LOS MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA INDUCIDA POR ASPIRINA



Columnista Experto de SIIC
Yasushi Obase

Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki
Otro trabajo publicado: Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari SY, Mitsuta-Izaki K, Matsuse H, Kinoshita M, Kohno S. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma, Clin Pharmacol Ther. 73(5):469-74, 2003 May

Epidemiología e historia natural del asma inducida por aspirina (AIA)

Alrededor del 10% de los pacientes con asma tiene intolerancia a la aspirina (AAS). En ellos, dentro de las 3 horas de la ingestión de AAS y la mayoría de los antiinflamatorios no esteroides (AINE), que inhiben las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), ocurre una crisis aguda de asma habitualmente acompañada de rinitis, angioedema local o generalizado, urticaria y shock anafiláctico.¹⁻³ La incidencia de la intolerancia a la AAS varía de 0.3% a 0.9%.^{4,5} En asmáticos es generalmente de 2%-23%,^{3,5,6} en asmáticos leves de 2%-10% y en los casos graves aproximadamente del 20%.⁶ Dos tercios de los asmáticos intolerantes a la AAS son mujeres.^{2,4-7} La ocurrencia familiar de esta enfermedad es bastante rara y es muy extraño que suceda en niños.⁷ Se encontró que el 25% de los pacientes asmáticos que requieren asistencia respiratoria mecánica son intolerantes a la AAS.⁸ La intolerancia a la AAS y a los AINE es un problema clínico entre los sujetos con asma.⁷⁻⁹ Una vez que la intolerancia se manifiesta, ésta es permanente, con muy pocas excepciones. Por esta razón debe ser diagnosticada temprana y correctamente.¹⁰

Diagnóstico de AIA

El diagnóstico de AIA se establece únicamente por la prueba de provocación con AAS,^{3,10,11} la que debe llevarse a cabo sólo en establecimientos con médicos especializados y que cuenten con las medidas para el tratamiento de emergencia. A los pacientes se les permite efectuar la prueba cuando el asma está en remisión y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo supera el 60%-70% de su mejor marca personal o del valor esperado y sobrepasa los 1 200 ml.^{10,11} La administración de teofilina oral y de α 2-adrenérgicos debe suspenderse 48 horas antes de la prueba; las drogas inhalatorias β 2-adrenérgicas de corta duración, 12 h antes, y las de larga duración, 24 h antes; los agentes anticolinérgicos, 12 a 24 h antes; el cromoglicato sódico y el nedocromilo sódico, 12 a 24 h antes.¹¹ Existen cuatro tipos de prueba de provocación de acuerdo con la vía de administración: oral, inhalatoria, nasal o intravenosa.¹⁰⁻¹² La provocación por vía intravenosa se ha realizado en escasas ocasiones en Japón utilizando indometacina. La prueba oral es la que se efectúa comúnmente. Cada prueba comienza con placebo o dosis de 1 o 30 mg de AAS que se administran con intervalos de 2 horas hasta alcanzar los 300 a 600 mg.¹³ La reacción es considerada positiva si ocurre un descenso de al menos 15% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo o en el flujo pico espiratorio, acompañándose de síntomas de obstrucción bronquial e irritación ocular o nasal. En la mayoría de los pacientes las dosis iniciales que producen reacción son de 30 a 250 mg de AAS (promedio 60 mg). La prueba de provocación oral no se puede realizar en todos los casos debido a los riesgos que conlleva.^{6,10,11,13,14} La broncoestimulación con lisina aspirina, descrita originalmente por Bianco S. y col. en 1977,¹⁵ es tan sensible como la provocación oral.^{11,16} La sensibilidad y la especificidad de la prueba inhalatoria rondan valores de 90%-100%.¹⁷ La estimulación bronquial se limita a la vía aérea, causa menos grado de obstrucción bronquial y se revierte más sencillamente.^{11,16} La prueba de provocación nasal con AAS ha alcanzado alto grado de sensibilidad (80%) y especificidad (92.5%-94%) para el diagnóstico de AIA con la utilización de novedosos métodos tales como la rinometría acústica, aunque aún no existen

protocolos estandarizados.¹⁸ Las pruebas inhalatoria y nasal pueden, debido a su seguridad, reemplazar a la prueba oral para diagnosticar AIA, pero la prueba oral podría indicarse para descartar la sensibilidad a la AAS cuando las otras pruebas sean negativas.¹⁰

Mecanismos del AIA

Las diferencias exactas entre la patogénesis del AIA y otros tipos de asma todavía no han sido aclaradas totalmente.

El ácido araquidónico se metaboliza principalmente por dos vías:

1. la vía de la ciclooxigenasa (COX) hacia prostaglandinas (PG) G₂/H₂, las cuales son metabolizadas en prostaciclina (PGE₂/I₂) y en tromboxanos (TX)^{19,20}
2. la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LO), para formar cisteinil leucotrienos (cys-LT)^{21, 22}

En 1971, Vane y col. identificaron el mecanismo de acción de la AAS como inhibidor de la COX.²³ Las células inflamatorias de la vía aérea producen ambos prostanoides proinflamatorios como la PGD₂ y PGF₂ α y prostaglandinas antiinflamatorias como la PGE₂.²⁴ La PGE₂ inhalatoria no sólo protege contra las crisis inducidas por AAS,²⁵ sino también contra la excreción urinaria de LTE₄ en pacientes con AIA.²⁶ Otros autores comunican la inhibición de la biosíntesis de cys-LT por parte de la PGE₂.^{27,28} Células de la sangre periférica y de cultivos epiteliales de pacientes con AIA secretan menos PGE₂ que aquellos con asma tolerante a la AAS (ATA).^{29,30} Los cys-LT componen una familia de mediadores de ácidos grasos bioactivos, originariamente descrita en 1940 como una sustancia de lenta acción en la anafilaxia.³¹ En 1979 se esclareció su estructura y se describió la molécula padre, LTC₄,³² así como la de sus 2 metabolitos biológicamente activos sobre receptores (LTD₄ y LTE₄).³³ La interrupción en la síntesis de PGE₂ por parte de la AAS y los AINE no induce reacciones respiratorias en todos los individuos o al menos en todos los asmáticos. Pero en los pacientes con AIA, los cys-LT se sintetizan continuamente y agresivamente ante cualquier exposición a AAS o AINE,¹³ y la consecuente sobreproducción de cys-LT sumada a la eliminación del "freno" impuesto por los fármacos mediante el broncodilatador PGE₂ puede ocasionar en ellos crisis de asma.^{3,23,34-36}

Tratamiento

Las reglas generales en relación con el tratamiento del AIA no difieren de las publicadas en las guías de tratamiento para otros tipos de asma.³⁷ La meta del tratamiento es el control del asma, esto es, reducir sus síntomas y exacerbaciones para mejorar la calidad de vida y la función pulmonar, y prevenir la progresión en la remodelación de la vía aérea.^{37,38} Sin embargo, no siempre se logra el control total, incluso con altas dosis de glucocorticoides inhalatorios.³⁹ La mayoría de los pacientes con AIA tienen asma moderado o grave persistente. De entre los 365 pacientes con AIA en el estudio European Network on Aspirin-Induced Asthma,⁷ la mitad fue tratada con corticoides sistémicos y 32% solamente con corticosteroides inhalatorios en relativas altas dosis (800 a 2 000 μ g/día). Casi 20% de los pacientes con AIA fueron tratados con corticosteroides intravenosos durante el año en que participaron del estudio. Estudios recientes sugieren que la combinación de fármacos antiasmáticos con diferentes efectos farmacológicos puede llevar a mejor control del asma que los glucocorticoides aislados.⁴⁰ Las drogas anti-LT se presentaron mundialmente como una alternativa al tratamiento del asma.^{41,42} Si los leucotrienos juegan un importante papel en el AIA, los antagonistas de los receptores de LT (LTRA) o los inhibidores de la 5-LO podrían atenuar farmacológicamente estas reacciones.^{13,43-46} Varios informes han demostrado que los modificadores de LT atenúan la respuesta asmática con liberación de cys-LT en orina, fluido del lavado bronqueoalveolar y esputo luego de la provocación bronquial oral o inhalatoria con AAS o AINE.^{13,43-46} Nosotros informamos que en 7 pacientes con AIA, el tratamiento de 7 días con pranlukast suprimió el decaimiento del volumen forzado espiratorio en el primer segundo y aumentó el número de proteínas catiónicas eosinófilas en el esputo durante la provocación con AAS.¹³ Estudios *in vitro* de neutrófilos aislados de humanos han demostrado que los corticosteroides en general no inhiben la producción de LT.⁴⁷ El antagonista de los receptores de leucotrienos pranlukast ejerce un efecto de adición con la dexametasona contra alérgenos del ácaro, induciendo producción de TNF- α y activación de NF- κ B en monocitos de asmáticos atópicos. El tratamiento con corticosteroides sistémicos o inhalatorios no consigue alterar la excreción urinaria de LTE₄ ya sea de base⁴⁷ o luego de la broncoprovocación alérgica en pacientes asmáticos.⁴⁹ Al parecer los anti-LT y los glucocorticoides tratan diferentes aspectos de la inflamación de la vía aérea. Sin embargo, las concentraciones significativamente mayores de condensados de cys-LT en la exhalación de pacientes con AIA vírgenes de tratamiento

esteroideo, que en la de pacientes tratados con esteroides, sugieren que la terapia con corticoides inhalatorios puede suprimir la producción local de cys-LT en la vía aérea de estos pacientes, directamente⁵⁰ o mediante la supresión del influjo de eosinófilos a la vía aérea.⁵¹ Dahlén y col. demostraron que la adición de un LTRA, montelukast, mejoró el asma en pacientes con AIA, por sobre lo que se puede alcanzar con los glucocorticoides.⁵² Ochenta pacientes con asma y AIA, de los cuales 90% habían sido tratados con dosis moderadas a altas de glucocorticoides, fueron asignados aleatoriamente a recibir 4 semanas de tratamiento oral de 10 mg de montelukast o placebo. El grupo que recibió montelukast mostró considerable mejoría en la calidad de vida relacionada con el asma, volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo pico espiratorio matutino, y sufrió menor número de exacerbaciones.⁵² La adición de un LTRA puede reducir en los pacientes con AIA la necesidad de tratamiento con altas dosis de corticosteroides. A pesar de ello, existe evidencia de que los modificadores de leucotrienos pueden no ser mejores en pacientes con AIA que en los que presentan ATA.⁵³ En el Panel de Expertos 2, revisado recientemente, los modificadores de LT se recomiendan solamente para el 2do. (leve persistente) y 3er. paso (moderado persistente) de la enfermedad, como una de las posibilidades para el tratamiento alternativo en la aproximación paso a paso para el manejo del asma en adultos y niños mayores de 5 años.³⁸ Sin embargo, para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con AIA debemos considerar las características de esta enfermedad. Los modificadores de LT pueden ser útiles como medicación adicional preferida para el control a largo plazo en pacientes con AIA, sin tomar en cuenta la gravedad de la enfermedad. En cuanto a la efectividad de los modificadores de LT, un artículo proveniente de Japón indica que el polimorfismo de la LTC4 sintasa (LTC4S) predice la respuesta a la terapia anti-LT.⁵⁴ En 50 pacientes con ATA que se hallaban bien controlados con corticoides inhalatorios, se observó importante mejoría en la función pulmonar luego del tratamiento con pranlukast en los portadores del alelo C444 de la LTC4S en comparación con los portadores homocigotas del alelo A444.⁵⁴ Esto es un indicio de que es posible utilizar el alelo C444 de la LTC4S como marcador de aquellos pacientes que se verían beneficiados con la adición de un LTRA a su tratamiento.

En raros casos de asma, incluyendo pacientes con AIA, el tratamiento con LTRA se asocia al síndrome de Churg-Stauss.^{55,56} Se asume que estos individuos ya padecen vasculitis eosinofílica, y el retiro del tratamiento esteroideo sistémico durante la terapia con LTRA es lo que lleva a reaparición de la enfermedad. Sin embargo, hay informes de 2 pacientes que no recibían tratamiento esteroideo sistémico y durante el tratamiento con zafirlukast presentaron el síndrome.⁵⁷ Es por ello que las drogas anti-LT pueden causar o exacerbar la enfermedad.

Cómo evitar la AAS y los AINE. Eficacia de los inhibidores de la COX-2

A pesar de que los modificadores de LT parecen ser útiles en la prevención de exacerbaciones en individuos con AIA,¹³ para evitar las reacciones que amenazan la vida, éstos no deberían utilizar AAS o AINE, por más que hayan sido previamente tratados con modificadores de LT. Por ello, la educación de médicos, farmacéuticos y pacientes es importante. Los pacientes con AIA deberían recibir una lista de drogas que estén contraindicadas, preferentemente con los nombres genéricos y comerciales. Si es necesario, el paciente puede tomar acetaminofeno (paracetamol); se informó que la prevalencia de reacción cruzada tras la ingestión de 1 000 y luego 1 500 mg del fármaco asciende al 34%. El mecanismo antiinflamatorio de la AAS y los AINE es debido a la reducción de la síntesis de prostaglandinas por inhibición directa de la COX. La capacidad de los AINE para inhibir la COX-2 puede explicar su potencial terapéutico como drogas antiinflamatorias, mientras que la inhibición de la COX-1 sería la causante de sus efectos adversos, como daño gástrico y nefrotoxicidad.¹⁹ La nimesulida y el meloxicam, drogas conocidas por un mayor efecto inhibitor sobre la COX-2 que sobre la COX-1, son bien toleradas en pacientes con AIA en dosis terapéuticas promedio, pero causan rinorrea y leves crisis asmáticas a mayores dosis.^{23,59,60} Los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) deberían ser teóricamente seguros para pacientes con AIA, ya que la COX-1 constitutiva continúa sintetizando el prostanoides protector PGE₂.²⁰ Martín García y col.⁶¹ recientemente demostraron que el rofecoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2 (25 mg), es un AINE adecuado para el tratamiento de pacientes con AIA. Otros demostraron que el celecoxib (100-200 mg) no induce la tríada sintomática en pacientes con AIA,^{62,63} Los coxibs no interfieren con el metabolismo del ácido araquidónico (LTE₄ urinario y 9 α 11 β PGF₂) en los pacientes con AIA.⁶⁴ Estos hallazgos proveen una interesante base para poder determinar en el futuro el papel de las isoformas de la COX en el AIA. Sin embargo, la COX-2 también existe de forma constitutiva en el epitelio,⁶⁵ cerebro,⁶⁶ mucosa gástrica⁶⁷ y células estructurales de la vía aérea.⁶⁸ Además, ratones desprovistos genéticamente de COX-2 presentaron insuficiencia renal severa o peritonitis y murieron al cabo de 8 semanas.⁶⁹ Estos

descubrimientos son importantes con respecto a la posible aparición de efectos adversos de los inhibidores de la COX-2 en el futuro.

Desensibilización a la AAS

Cuando los pacientes con AIA requieren AAS para un efecto inhibitorio de la COX-1 (por ejemplo, para enfermedades tromboembólicas o luego de un infarto de miocardio o un ACV), deben ser primero desensibilizados bajo el estricto cuidado de médicos especializados.^{45,70-74} Primero se ingieren dosis pequeñas de AAS que se incrementan en el curso de 2 a 3 días hasta alcanzar 400 a 650 mg; luego se puede administrar AAS diariamente, en dosis de 80 a 325 mg para la desensibilización.⁷⁰⁻⁷³ De acuerdo con varios informes sobre estudios realizados durante períodos de entre 115 días a 102 meses, el porcentaje de pacientes que obtuvo buena o excelente respuesta fue de 78%.⁷⁰ La mayoría de las mejorías se obtuvo en los síntomas nasales, sentido del olfato, número de sinusitis y operaciones de senos, síntomas de asma y número de hospitalizaciones y consultas al servicio de emergencia para asma.⁷⁰⁻⁷³ Las dosis de corticoides sistémicos e inhalatorios y el número de cargas de esteroides fueron reducidas.⁷⁰⁻⁷³ Entre 0 y 14% de los pacientes con AIA no pudieron continuar con la desensibilización debido a los efectos adversos (por ejemplo, dolor estomacal o hemorragia, tendencia al sangrado, erupción, hipertensión y mareos). Una observación interesante fue que el tratamiento con modificadores de LT no afectó la respuesta al tratamiento con AAS. Los 10 pacientes con AIA que no reaccionaron al tratamiento con AAS, tampoco mostraron respuesta con los modificadores de LT.⁷⁰ Si los pacientes interrumpen la AAS por varios días, la sensibilidad puede regresar a los valores previos a la desensibilización, y así precipitar una crisis aguda de asma ante la exposición a AAS o AINE. Existen estudios sobre el período refractario luego de la reacción a la AAS (que es de generalmente 2-5 días).⁷⁵ Pacientes que mantienen por meses un estado de desensibilización igual responden a la prueba oral de AAS con un aumento de la excreción urinaria de LTE₄, a pesar de que la respuesta fue contundente cuando se compara con las pruebas originales de AAS y los pacientes eran todos asintomáticos.⁷⁶ Estos hallazgos sugieren un cambio en el equilibrio entre los mediadores de la inflamación luego de la desensibilización, lo que lleva a la aparición de tolerancia en la población con AIA.⁴⁵

Conclusión

Parece que los modificadores de LT ofrecen ventajas clínicas en el control a largo plazo de los pacientes con AIA, sin tener en cuenta la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, esta medicación no permite a los pacientes con AIA tomar AAS o AINE inocuamente durante el tratamiento.

Todavía no se conoce con precisión cómo se adquiere y cómo es activada la reacción de intolerancia en algunos individuos. Se necesita más investigación en los mecanismos moleculares y celulares, aunque la comprensión del AIA también nos podría ayudar a entender mejor la patogenia general del asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Widal F, Abrami P, Lermoyez J: First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization). By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. *J Asthma* 1987;24:297-300.
2. Samter M, Beers RF Jr: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-983.
3. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
4. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI: Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428-435.
5. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM: Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-722.
6. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD: Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:198-207.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-436.
8. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, Durocher A, Tonnel AB: Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
9. Matsuse H, Shimoda T, Matsuo N, Fukushima C, Takao A, Sakai H, Asai S, Kohno S: Aspirin-induced asthma as a risk factor for asthma mortality. *J Asthma* 1997;34:413-417.
10. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A: Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:562-565.
11. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, Picado C, Stevenson DD, Suetsugu S:

- Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56:899-911.
12. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, Maruyama M, Oosaki R, Higashi N, Kashii T, Kobayashi M, Akiyama K: Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:936-942.
 13. Obase Y, Shimoda T, Tomari SY, Mitsuta K, Kawano T, Matsuse H, Kohno S: Effects of pranlukast on chemical mediators in induced sputum on provocation tests in atopic and aspirin-intolerant asthmatic patients. *Chest* 2002;121:143-150.
 14. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T: Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:678-685.
 15. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G: Aspirin-induced tolerance in aspirin induced asthma detected by a new challenge (IRCS) *Med Sci* 1977;5:129.
 16. Nizankowska E, Bestynska Krypela A, Cmiel A, Szczeklik A: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-869.
 17. Phillips GD, Foord R, Holgate ST: Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:232-241.
 18. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C: Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921-924.
 19. Vane SJ: Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax* 55 Suppl 2000;2:S3-9.
 20. Hawkey CJ: COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-314.
 21. Christie PE, Tagari P, Ford Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, Lee TH: Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1025-1029.
 22. Funk CD: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871-1875.
 23. Jawien J: A new insight into aspirin-induced asthma. *Eur J Clin Invest* 2002;32:134-138.
 24. Holgate ST, Burns GB, Robinson C, Church MK: Anaphylactic- and calcium-dependent generation of prostaglandin D2 (PGD2), thromboxane B2, and other cyclooxygenase products of arachidonic acid by dispersed human lung cells and relationship to histamine release. *J Immunol* 1984;133:2138-2144.
 25. Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E, Cmiel A: Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:567-571.
 26. Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, Vaghi A, Folco GC, Bianco S, Robuschi M: Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:572-575.
 27. Kuehl FA Jr, Dougherty HW, Ham EA: Interactions between prostaglandins and leukotrienes. *Biochem Pharmacol* 1984;33:1-5.
 28. Christman BW, Christman JW, Dworski R, Blair IA, Prakash C: Prostaglandin E2 limits arachidonic acid availability and inhibits leukotriene B4 synthesis in rat alveolar macrophages by a nonphospholipase A2 mechanism. *J Immunol* 1993;151:2096-2104.
 29. Schafer D, Schmid M, Gode UC, Baenkler HW: Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 1999;13:638-646.
 30. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA: Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:391-398.
 31. Kellaway CH, Trethewie WR: The liberation of a slow reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis *Q J Exp Physiol* 1940;30:121-145.
 32. Murphy RC, Hammarstrom S, Samuelsson B: Leukotriene C: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:4275-4279.
 33. Radmark O, Malmsten C, Samuelsson B: Leukotriene A4: enzymatic conversion to leukotriene C4. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;96:1679-1687.
 34. Szczeklik A: Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1995;345:1056.
 35. Picado C: Aspirin-intolerant asthma: role of cyclo-oxygenase enzymes. *Allergy* 57 Suppl 2002;72:58-60.
 36. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-235.
 37. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Global Initiative For Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention: a practical guide for public health officials and health care professionals. NIH Publication 2002;:No.02-3659.
 38. Bethesda MD: Guidelines for the diagnosis, management of asthma Expert Panel Report II. Revised in 2002. National Institutes of Health 1997; NIH publication ;:no.97-4051.
 39. Demoly P, Jaffuel D, Mathieu M, Sahla H, Godard P, Michel FB, Bousquet J: Glucocorticoid insensitive asthma: a one year clinical follow up pilot study. *Thorax* 1998;53:1063-1065.
 40. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344:219-224.
 41. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM: Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
 42. Lipworth BJ: Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353:57-62.

43. Dahlen B, Margolskee DJ, Zetterstrom O, Dahlen SE: Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1993;48:1205-1210.
44. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM: The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1447-1451.
45. Babu KS, Salvi SS: Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470-1476.
46. Obase Y, Shimoda T, Tomari S, Mitsuta K, Fukushima C, Kawano T, Matsuse H, Kohno S: Effects of pranlukast on aspirin-induced bronchoconstriction: differences in chemical mediators between aspirin-intolerant and tolerant asthmatic patients. *Ann Allerg y Asthma Immunol* 2001;87:74-79.
47. Sebaldt RJ, Sheller JR, Oates JA, Roberts LJ 2nd, FitzGerald GA: Inhibition of eicosanoid biosynthesis by glucocorticoids in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:6974-6978.
48. Tomari S, Matsuse H, Machida I, Kondo Y, Kawano T, Obase Y, Fukushima C, Shimoda T, Kohno S: Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, attenuates allergen specific TNF-alpha production and NF-kappaB nuclear translocation in peripheral blood monocytes from atopic asthmatics *Clin Exp Allergy* In press;.
49. O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW: Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1472-1476.
50. Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, Gorski P, Barnes PJ: Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:301-306.
51. Aksoy MO, Li X, Borenstein M, Yi Y, Kelsen SG: Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1081-1091.
52. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A: Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotrien e antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
53. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK: An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1385-1391.
54. Asano K, Shiomi T, Hasegawa N, Nakamura H, Kudo H, Matsuzaki T, Hakuno H, Fukunaga K, Suzuki Y, Kanazawa M, Yamaguchi K: Leukotriene C4 synthase gene A(-444)C polymorphism and clinical response to a CYS-LT(1) antagonist, pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics* 2002;12:565-570.
55. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Politio AJ, Klinek MM, Bigby TD, Wong GA, Helmers RA, Drazen JM: Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-457.
56. Churg J, Churg A: Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998;279:1949-1950.
57. Green RL, Vayonis AG: Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-726.
58. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD: Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-485.
59. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scuri M, Pieroni MG, Refini RM, Vaghi A, Sestini PS: Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 46 Suppl 1993;1:115-120.
60. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S: Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998;53:1231-1233.
61. Martin Garcia C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, Garcia Rodriguez R, Alfaya T, Iscar A: Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2002;121:1812-1817.
62. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ: Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:142.
63. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD: The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002;46:2201-2206.
64. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M: Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:219-225.
65. Walenga RW, Kester M, Coroneos E, Butcher S, Dwivedi R, Statt C: Constitutive expression of prostaglandin endoperoxide G/H synthetase (PGHS)-2 but not PGHS-1 in human tracheal epithelial cells in vitro. *Prostaglandins* 1996;52:341-359.
66. Tocco G, Freire Moar J, Schreiber SS, Sakhi SH, Aisen PS, Pasinetti GM: Maturational regulation and regional induction of cyclooxygenase-2 in rat brain: implications for Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1997;144:339-349.
67. Zimmermann KC, Sarbia M, Schror K, Weber AA: Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol* 1998;54:536-540.
68. Petkova DK, Pang L, Range SP, Holland E, Knox AJ: Immunocytochemical localization of cyclo-oxygenase isoforms in cultured human airway structural cells. *Clin Exp Allergy* 1999;29:965-972.
69. Langenbach R, Morham SG, Tian HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, Mahler JF, Lee CA, Goulding EH, Kluckman KD, et al.: Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995;83:483-492.
70. Berges Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD: Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-186.
71. Chiu JT: Improvement in aspirin-sensitive asthmatic subjects after rapid aspirin desensitization and aspirin

- maintenance (ADAM) treatment. J Allergy Clin Immunol 1983;71:560-567.
72. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA: Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. J Allergy Clin Immunol 1990;85:59-65.
 73. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA: Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. J Allergy Clin Immunol 1996;98:751-758.
 74. Schaefer OP, Gore JM: Aspirin sensitivity: the role for aspirin challenge and desensitization in postmyocardial infarction patients. Cardiology 1999;91:8-13.
 75. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS: Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. J Allergy Clin Immunol 1982;69:11-19.
 76. Nasser SM, Patel M, Bell GS, Lee TH: The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E4 concentrations in aspirin-sensitive asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1326-1330.

LA VACUNACION INFANTIL NO SE ASOCIA CON EL RIESGO DE PADECER DIABETES

Columnista Experto de SIIC
Dr. Frank DeStefano

Epidemiólogo Médico, National Immunization Program. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention.
Último trabajo publicado: *Childhood Vaccinations, Vaccination Timing, and Risk of Type 1 Diabetes Mellitus*, Pediatrics 108(6):e112, 2001.

Atlanta, EE.UU. **(especial para SIIC)**

Las vacunas habitualmente incluidas en los esquemas de inmunización infantil no se relacionan con un aumento del riesgo de padecer diabetes de tipo 1, según explicó en una entrevista exclusiva con **SIIC** el **doctor Frank DeStefano**. El experto manifestó que es importante **”mantener la confianza del público en la seguridad de las vacunas, para continuar con los niveles altos de cobertura, y para evitar las epidemias causadas por enfermedades que pueden prevenirse”**.

El **doctor DeStefano** condujo una investigación en la cual se evaluó la hipótesis, formulada en trabajos previos, de que las vacunas administradas durante la niñez aumentarían el riesgo de padecer diabetes.

El trabajo, explicó el investigador, se realizó en el marco del proyecto *Vaccine Safety Datalink* de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En una base de datos de niños nacidos entre 1988 y 1997, se identificaron 252 casos de diabetes de tipo 1, y más de 700 controles del mismo sexo y edad. En cada caso, se valuó el esquema de vacunación recibido.

Los resultados mostraron que ninguna de las vacunas se asocia con un riesgo incrementado de padecer la patología. Tampoco se demostró una relación entre éste y el momento de la administración de las primeras dosis.

El **doctor DeStefano** es autor de numerosos trabajos sobre este tema, publicados en revistas como Pediatrics, Infectious Disease Clinics of North America y Pediatrics Infectious Disease Journal, entre otras.

SIIC: Doctor DeStefano, ¿porqué se propuso la hipótesis de que la vacunación podía aumentar el riesgo de padecer diabetes de tipo 1?

Dr. Frank DeStefano: La diabetes de tipo 1 es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, a pesar de que aparentemente hay una fuerte predisposición genética. Se ha sospechado durante mucho tiempo que las infecciones podrían estar relacionadas con el desarrollo de esta enfermedad, pero no se ha identificado a ningún agente infeccioso en particular.

Los estudios anteriores sobre las vacunas como posibles factores de riesgo para la diabetes de tipo 1 se basaron en la hipótesis de que la inmunización podría estimular una respuesta autoinmune, de manera similar a una infección natural. Estos trabajos, la mayoría desarrollados en la década de 1980 y a principios de la de 1990, no demostraron un aumento del riesgo de padecer diabetes de tipo 1 asociado con ninguna de las vacunas

estudiadas.

La hipótesis de que las vacunas podrían aumentar el riesgo de diabetes de tipo 1 fue presentada nuevamente hace unos años a partir de estudios conducidos por los doctores Barthelow y David Classen. Ellos han brindado las únicas evidencias de un posible aumento del riesgo, pero la naturaleza de estas evidencias es estrictamente ecológica, incluyendo comparaciones de tasas de incidencia de la diabetes en países con diferentes esquemas de vacunación, o en diferentes períodos de tiempo en el mismo país, cuando se utilizaron esquemas distintos.

Estas comparaciones, sin embargo, pueden estar influidas por muchos factores no relacionados con las vacunas, tales como la predisposición genética y la exposición a factores del ambiente.

Además, estudios ecológicos similares conducidos por otros investigadores no han mostrado correlaciones significativas entre la diabetes y varios tipos de vacunas, incluyendo la BCG, la de pertussis, y la de las paperas.

Nosotros iniciamos este estudio porque consideramos que ha habido pocos trabajos epidemiológicos con rigor científico, acerca del riesgo de diabetes de tipo 1 en asociación con las vacunas, en particular con las desarrolladas más recientemente.

SIIC: ¿Podría brindarnos algunos detalles sobre el proyecto Vaccine Safety Datalink?

F.D.: El proyecto *Vaccine Safety Datalink* es un trabajo de colaboración entre Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y varias organizaciones para el mantenimiento de la salud de los Estados Unidos (conocidas allí por la sigla HMO). El proyecto se inició en 1990 con el propósito principal de evaluar de manera rigurosa las preocupaciones relacionadas con el uso de las vacunas.

Prospectivamente, se recogen datos computarizados sobre la vacunación, la evolución médica (por ejemplo, las altas hospitalarias, las consultas externas, los ingresos a las salas de urgencias, y las muertes), y otros aspectos (como los contemplados en los certificados de nacimiento y los censos).

Estos datos son cruzados de acuerdo con un protocolo en varios HMO, para su análisis.

Aproximadamente ocho millones de personas son hoy miembros de las HMO participantes en este proyecto. El proyecto ha demostrado ser un recurso muy valioso, que ha brindado información importante acerca de diversos temas relacionados con la seguridad de las vacunas. Las bases de datos y la infraestructura creadas para esta iniciativa nos han dado además la oportunidad de abordar otras cuestiones relacionadas con la inmunización, incluyendo la cobertura y la relación entre su costo y su eficacia.

SIIC: ¿Por qué, en este estudio, se hizo un particular hincapié en las vacunas contra la hepatitis B y el *Haemophilus influenzae* de tipo b?

F.D.: Nos interesaba particularmente evaluar la vacuna contra la hepatitis B porque es una de las más nuevas, y no ha sido incluida en los estudios previos acerca de la diabetes de tipo 1. En el análisis ecológico del doctor Classen existían indicaciones de una posible asociación. Además, como mencionaremos después, la vacuna contra la hepatitis B nos brindaba la oportunidad de evaluar la hipótesis de que la vacunación en el momento del nacimiento podría reducir el riesgo de diabetes.

Queríamos evaluar la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b (conocido por la sigla Hib) también porque es muy nueva, y no ha sido estudiada de manera extensa. El doctor Classen ha propuesto la hipótesis de que existe una asociación entre esta vacuna y la diabetes.

Sin embargo, un estudio de seguimiento de 10 años de más de 100 000 niños finlandeses incluidos en un ensayo clínico de la vacuna no demostró un aumento en el riesgo de

diabetes asociado con la inmunización, o con el número de dosis recibidas.

El ensayo clínico comparaba a niños que habían recibido cuatro dosis de la vacuna, a los 3, 4, 6 y 14 a 18 meses de edad, con niños que habían recibido solamente una dosis a los 24 meses. Para tener un grupo de comparación no vacunado, el estudio de seguimiento incluía datos de una cohorte de niños nacidos antes del período de vacunación. Así, el grupo de no vacunados pertenecía a un período anterior al de los dos grupos que habían recibido la vacuna.

En nuestro estudio, solamente unos pocos casos y controles no habían recibido la vacuna contra el Hib. Por lo tanto, no pudimos obtener una estimación estable del riesgo relativo, y el estudio de seguimiento de los participantes del ensayo clínico finlandés continúa brindándonos los mejores datos sobre este aspecto.

SIIC: ¿Por qué era importante determinar la relación entre el momento de la vacunación y el riesgo de diabetes?

F.D.: Los doctores Classen y Classen han propuesto que ciertas vacunas (por ejemplo, la de la hepatitis B o la BCG), administradas en el momento del nacimiento, pueden reducir el riesgo de diabetes mellitus de tipo 1, mientras que si la primera dosis se administra a los 2 meses o después, el riesgo de diabetes aumenta. La teoría se basa en resultados de experimentos con animales de laboratorio, así como en comparaciones de las tasas de diabetes entre países con distintos esquemas de vacunación.

La posibilidad de que la vacunación al poco tiempo del nacimiento pueda proteger contra el desarrollo de diabetes es apoyada por experimentos en modelos animales conducidos por varios investigadores. Sin embargo, faltan datos obtenidos en seres humanos. Los pocos estudios informados hasta ahora han evaluado la exposición a las vacunas, independientemente del momento. No se han publicado estudios epidemiológicos con controles sobre el momento de la vacunación y el riesgo de diabetes.

Nosotros pudimos estudiar el efecto del momento de la vacunación contra la hepatitis B porque ésta está recomendada para los infantes en los Estados Unidos, y es la única vacuna que se aconseja aplicar en el momento del nacimiento, aunque existen diferencias en el momento en el cual se administra la primera dosis. Por lo tanto, pudimos estudiar diferentes grupos de niños, algunos de los cuales habían sido vacunados al nacer, algunos en forma posterior, y algunos que no habían recibido la vacuna contra la hepatitis B.

SIIC: ¿Los resultados obtenidos fueron inesperados?

F.D.: Nosotros no encontramos ningún aumento en el riesgo de padecer diabetes de tipo 1 asociado con la vacunación. Este resultado no fue inesperado. Ninguno de los estudios epidemiológicos previos que incluyeran grupos control o de comparación demostraron que existiese un riesgo aumentado.

Uno de los trabajos más grandes y completos fue un estudio de casos y controles conducido en Suecia por el doctor Blom a mediados de la década de 1980. En general, los 339 casos y los 528 controles tenían antecedentes similares de vacunación para la BCG, la varicela, el pertussis, el tétanos, la rubéola y las paperas. La única diferencia significativa fue una reducción del riesgo de diabetes de tipo 1 asociado con la vacunación contra el sarampión.

En un estudio retrospectivo de cohorte desarrollado en Canadá, no se encontró una asociación entre la vacuna BCG y el riesgo de diabetes, a pesar de que hubo indicios de que la inmunización podría haber retrasado la manifestación de la enfermedad. Como mencioné previamente, el seguimiento durante 10 años de los más de 100 000 niños finlandeses que participaron en el ensayo clínico de la vacuna contra el Hib tampoco demostró un aumento del riesgo de diabetes asociado con la vacunación, o con el número de dosis recibidas.

Los hallazgos de los estudios realizados en animales del posible efecto protector de la vacunación en el nacimiento nos brindan alguna esperanza de que de esta forma pueda reducirse el riesgo de diabetes, pero nuestros resultados con la vacuna para la hepatitis B no apoyan esta posibilidad.

Los datos del Diabetes Autoimmunity Study también brindan evidencias en contra de la idea de que la vacunación o el momento de su administración se asocia con el desarrollo de diabetes de tipo 1.

Este fue un trabajo prospectivo realizado con 317 niños que tenían un familiar en primer grado con diabetes de tipo 1. Los niños fueron seguidos para determinar el desarrollo de autoinmunidad contra las células beta pancreáticas, un precursor temprano de la diabetes de tipo 1. No se encontró ninguna asociación entre el desarrollo de la inmunidad contra las células beta del páncreas y el hecho de haber recibido ninguna de las vacunas, incluyendo las de la hepatitis B, el Hib, la poliomielitis o la DPT. Tampoco se encontró una asociación con la edad a la cual se había administrado la primera dosis, para ninguna de estas vacunas.

SIIC: ¿Cómo afectan estos hallazgos a los conocimientos actuales sobre la etiología de la diabetes de tipo 1?

F.D.: Nuestros resultados brindan datos adicionales acerca de la falta de relación de la vacunación con la etiología de la diabetes de tipo 1. Se considera que ésta es una enfermedad autoinmune, y nuestros resultados no alterarían las ideas actuales sobre su etiología, excepto por la indicación de que las vacunas no influyen en el proceso inmunológico que lleva a la diabetes.

Los resultados obtenidos en modelos animales que sugieren que la vacunación con ciertos antígenos puede proteger contra el desarrollo de la diabetes tampoco son apoyados por nuestros datos, pero nosotros solamente evaluamos esta posibilidad en una vacuna (la de la hepatitis B).

Por lo tanto, la posibilidad de que la vacunación con distintos antígenos u otro tipo de estimulación inmunológica en el nacimiento pueda reducir el riesgo de padecer diabetes de tipo 1 no es refutada por completo por este trabajo, y ésta puede ser un área que merezca nuevas investigaciones.

SIIC: ¿Cree que estos resultados tienen un impacto sobre las prácticas de vacunación actuales?

F.D.: Nuestros resultados apoyan a las prácticas actuales de vacunación. Nosotros no encontramos un aumento del riesgo de diabetes de tipo 1 asociado con ninguna de las vacunas, y no existen razones para modificar las políticas o las prácticas actuales de inmunización.

La controversia acerca de las vacunas y su relación con la diabetes de tipo 1 fue presentada en informes televisivos y en artículos de diarios y revistas en los Estados Unidos, pero no hubo un impacto notable en los niveles de cobertura de inmunización. Otras controversias con respecto a la seguridad de las vacunas, sin embargo, han afectado de manera adversa la confianza del público en éstas. En las décadas de 1970 y 1980, la preocupación acerca de los efectos adversos neurológicos asociados con la vacuna de células completas contra el pertussis llevó a una reducción en la cobertura de la vacunación en Inglaterra, Japón y Suecia. Los tres países experimentaron, como resultado, epidemias de la enfermedad.

Más recientemente, la hipótesis no comprobada de que la vacuna combinada contra el sarampión, la rubéola y las paperas (conocida por su sigla en inglés MMR) podía asociarse con el autismo, ha llevado a una menor aceptación de la misma en el Reino Unido, dando por resultado niveles de cobertura que podrían ser demasiado bajos para evitar un brote de sarampión. Por lo tanto, es importante mantener la confianza del público en la seguridad de las vacunas, para continuar con los niveles altos de cobertura, y para evitar las epidemias causadas por enfermedades que pueden prevenirse.

Los estudios que evalúan de manera rigurosa las preocupaciones acerca de los efectos adversos de las vacunas son vitales para asegurar la seguridad de éstas, y para mantener la confianza del público en los programas de inmunización. Los resultados de nuestro estudio nos brindan evidencias que confirman la seguridad de las vacunas.

Los resultados de la investigación del doctor DeStefano confirman que las vacunas

actualmente incluidas en los esquemas de inmunización infantil no modifican el riesgo de padecer diabetes de tipo 1, como fue propuesto en trabajos anteriores.

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua