

## Informes SIIC

### ● EL DIAGNOSTICO DE ASMA PUEDE PREDISPONER A LA INACTIVIDAD FISICA

*Entre los pacientes asmáticos, una gran proporción limita la magnitud de la actividad física realizada debido a su condición.*

Nueva York, EE.UU.:

Los resultados del presente trabajo realizado en 60 pacientes con asma señalan, entre los factores limitantes de la actividad física realizada, a la falta de motivación, mientras que el apoyo social y el deseo de sentirse saludables parecen actuar como elementos facilitadores.

Fuente científica:

[ *Journal of Asthma* 43(2):137-143, Mar 2006] – aSNC

Autores

Mancuso C, Sayles W, Robbins L y colaboradores

El asma es un factor disuasivo de la realización de actividad física, y, como tal, predispone a la inactividad. Los estudios referidos al ejercicio y otras actividades saludables en los pacientes con asma sugieren que aún los pacientes con un grado relativamente leve de la enfermedad limitan o evitan las actividades debido a su preocupación de desencadenar síntomas. Estas actividades incluyen los ejercicios y los deportes, así como actividades relacionadas con el estilo de vida como caminar y subir escaleras. Sin embargo, estas limitaciones autoimpuestas podrían ser perjudiciales si resultan en inactividad y en un riesgo incrementado de otros cuadros adversos para la salud. Además, debido a que el asma afecta a poblaciones jóvenes en un momento en el cual éstas establecen sus hábitos saludables, resulta esencial que los médicos tratantes promuevan la realización de actividad física. El término broncoconstricción inducida por el ejercicio se refiere a una condición prevalente entre los pacientes con asma con un patrón temporal de síntomas bien caracterizado. En EE.UU. las normas nacionales para el manejo del asma establecen que en la mayoría de los pacientes, esta condición puede ser controlada a través de la terapia de mantenimiento y, de ser necesario, con un tratamiento adicional antes de la realización de actividad física. Por eso, en lugar de evitar la práctica de ejercicio y de otras actividades, los pacientes deben lograr un equilibrio entre la realización de actividades saludables y el control de los síntomas respiratorios. Con el propósito de ayudar a los pacientes a lograr lo anterior, resulta necesario en primer lugar determinar cómo los pacientes visualizan el asma y la actividad física. Específicamente, debe establecerse cuáles son los beneficios y obstáculos percibidos para la realización de estas actividades, y si los pacientes creen que pueden comprometerse a realizarlas sin empeoramiento del asma. El objetivo del presente estudio fue interrogar a una población de pacientes asmáticos cómo veían el asma, el ejercicio y las actividades relacionadas con el estilo de vida, además de determinar si estas perspectivas variaban según las características del asma. Un total de 60 pacientes fueron entrevistados a través de preguntas abiertas acerca del asma, y sobre las barreras percibidas y los factores facilitadores del ejercicio y las actividades cotidianas, particularmente las caminatas. Las respuestas fueron comparadas de acuerdo a la gravedad del asma, el conocimiento, la autoeficacia y las actitudes. Se observó que a pesar de que la mayoría de los participantes conocía la importancia del ejercicio, muchos lo limitaban o no participaban en él debido a su condición de asmáticos. Los pacientes manifestaron barreras internas y externas al ejercicio, como falta de motivación, restricciones de tiempo y condiciones climáticas extremas que afectaban el asma. Con relación a los factores

facilitadores, los pacientes identificaron varios de éstos, como el apoyo social y el deseo de sentirse saludables. Las actividades cotidianas fueron escogidas por sobre los regímenes formales de ejercicio. Los pacientes con enfermedad más grave mostraron una mayor probabilidad de manifestar que el ejercicio no era bueno para el asma.

Los autores del presente trabajo concluyen que para muchos pacientes con asma, esta entidad representa un elemento disuasivo de la realización de actividad física. Los resultados de su análisis sugieren nuevas áreas para fomentar el ejercicio adecuado y las actividades saludables del estilo de vida entre los pacientes asmáticos, lo cual debería representar un aspecto prioritario para reducir los riesgos a largo plazo.

---

## EL OMALIZUMAB ES EFECTIVO Y SEGURO EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE

### *Análisis de diversos estudios publicados*

Omaha, EE.UU.:

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la porción Fc de la inmunoglobulina E y bloquea la unión de ésta con su receptor y su posterior expresión en la superficie de las células efectoras de la alergia. Los trabajos realizados demuestran que este agente es efectivo en el tratamiento del asma grave, además de seguro y bien tolerado.

Fuente científica:

[ *Journal of Asthma* 43(2):87-93, Mar 2006] – aSNC

Autores

Clark J, Chiang D, Casale T

A pesar de la intensa investigación, la cantidad de opciones terapéuticas disponibles para los trastornos alérgicos ha permanecido limitada durante varios años. Al respecto, el omalizumab representa el primer agente para el tratamiento del asma grave surgido en las últimas décadas. La importancia de la inmunoglobulina E (IgE) en los trastornos atópicos ha sido establecida por numerosos investigadores. En muchos pacientes con atopía, se observa una elevación de la IgE sérica, y en los individuos predispuestos, se produce una IgE específica contra un alérgeno. La IgE se une a un receptor de gran afinidad y se expresa en la superficie de varios tipos celulares, como mastocitos, basófilos, células dendríticas y otras. Los alergistas y los inmunólogos han dedicado grandes esfuerzos para desarrollar una terapia específica que evite la degranulación de estas células efectoras de la alergia. Al respecto, las terapias crónicas de las enfermedades alérgicas se han limitado al bloqueo de los efectos de mediadores específicos o al uso de corticosteroides para reducir las consecuencias de la liberación del mediador. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce y se une a la porción Fc de la molécula de IgE. Esta unión resulta en la formación de complejos inmunes solubles, "limpiados" por el sistema reticuloendotelial. En esencia, la unión del omalizumab con la IgE bloquea la unión de ésta con su receptor y la posterior expresión de la IgE en la superficie de las células efectoras de la alergia.

Varios estudios han establecido la eficacia del omalizumab en el tratamiento del asma. En EE.UU., se ha aprobado su empleo en la terapia del asma moderado a grave en pacientes de 12 años o más. Dos investigaciones evaluaron la capacidad del omalizumab para suprimir la "broncoprovocación" por parte del alérgeno. Los resultados de estos trabajos sugirieron que este agente inhibe tanto la fase temprana de la respuesta alérgica como la tardía. Otros trabajos demostraron la reducción de las exacerbaciones de asma a partir del uso del omalizumab con respecto al placebo. Una significativa cantidad de pacientes analizados tratados con omalizumab pudieron reducir, o en muchos casos discontinuar, los corticosteroides inhalados. Además, los resultados mostraron que los pacientes tratados con este agente realizaron menor cantidad de consultas médicas no programadas o de emergencia, y registraron un menor número de internaciones. Otra investigación demostró que los pacientes con asma de mayor gravedad parecen ser quienes obtienen el mayor beneficio del agregado de omalizumab en su régimen terapéutico. Esto incluyó a los pacientes con antecedente de tratamiento de emergencia por asma durante el año previo, aquellos que inhalaban  $\geq 800$   $\mu\text{g}$  de beclometasona por día, y quienes presentaban un volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF<sub>1</sub>)  $\leq 65\%$  de lo predicho. El

costo del omalizumab es sustancialmente mayor al de otras medicaciones contra el asma. Sin embargo, a pesar de su alto costo, aún podría ser costoefectivo cuando su empleo se limita a aquellos pacientes con enfermedad grave. Se ha demostrado que el omalizumab es bien tolerado y se asocia con escasos efectos adversos. Entre estos últimos, el más común es la reacción local en el sitio de inyección.

El omalizumab representa la primera opción terapéutica contra el asma grave desarrollada en las últimas décadas. Este agente parece presentar propiedades antiinflamatorias, al tiempo que parece ser seguro y bien tolerado.

---

## DETECTAN AUMENTO DE LOS RECEPTORES *SIMIL TOLL* EN LA RINITIS ALÉRGICA

*Además de su papel en la respuesta inmune, podrían influir en la rinitis y el asma*

Malmö, Suecia:

El aumento de receptores *símil Toll* 2, 3 y 4 en la mucosa nasal de los pacientes con rinitis alérgica permite pensar en la posibilidad de que estos receptores tengan un papel en la inflamación alérgica de las vías aéreas.

Fuente científica:

[ **Respiratory Research** 6(1):100, Sep 2005] – a *SNC*

Autores

Fransson M, Adner M, Erjefält J y colaboradores

Recientemente se observó que los receptores *símil Toll* (TLR) tienen un papel clave en el sistema inmune: reconocen patrones moleculares específicos de asociaciones con patógenos, lo cual le permite al huésped iniciar una respuesta de defensa. Por otra parte, se busca establecer su posible influencia en la fisiopatología de la alergia y el asma.

Las vías aéreas superiores entran en contacto con microorganismos potencialmente nocivos como bacterias y virus presentes en el aire inspirado. El descubrimiento de TLR en las células epiteliales sugiere que el epitelio mismo cumple alguna función en el sistema inmune presente en la mucosa. Cuando los TLR activan ciertos mecanismos de señalización, se expresan algunas moléculas efectoras como las citoquinas y las quimoquinas, lo cual ayuda a activar la respuesta inmune específica según el antígeno. La modulación inflamatoria de los TLR se puede observar en diversas células del sistema inmune: células dendríticas, eosinófilos, monocitos, macrófagos y neutrófilos. En los humanos se pueden identificar 10 TLR diferentes, expresados de diferente modo en varias combinaciones celulares del sistema inmune y de otros tipos celulares.

El hecho de que los componentes microbianos y los ligandos endógenos sean reconocidos por los TLR puede explicar cómo las señales generadas pueden influir en el inicio, mantenimiento y progresión de enfermedades inflamatorias. Diversos autores sugirieron recientemente que los TLR pueden jugar un papel en la fisiopatología de la rinitis alérgica y el asma, por lo cual es importante estudiar su expresión durante la inflamación alérgica de las vías aéreas.

En el presente estudio los autores buscaron cuantificar el ARNm y las expresiones de los TLR2, TLR3 y TLR4 de la mucosa nasal de 42 pacientes (22 mujeres) con rinitis alérgica estacional antes y después de la exposición al polen. Compararon estos resultados con los de 27 voluntarios sanos (13 mujeres). La edad promedio de los primeros fue de 36 años, mientras que los controles tenían alrededor de 27 años.

Para evaluar la alergia cutánea, los autores realizaron *prick tests* (PT) a 10 sustancias que se diseminan por vía aérea: polen, ácaros del polvo, hongos y alérgenos animales (gatos, perros y caballos); también inocularon solución salina y cloruro de histamina (10 mg/ml) como controles. Las reacciones dérmicas (ronchas) se cotejaron con estas dos últimas sustancias. Todos los pacientes mostraron un incremento de sus síntomas nasales después de la exposición cutánea a los alérgenos.

Los participantes fueron sometidos a biopsias de la mucosa nasal antes y durante la época del polen y también antes y después de las pruebas con exposición a los alérgenos. El material obtenido de 12 pacientes con rinoconjuntivitis durante el período estacional fue sometido a

estudios con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, lo que permitió cuantificar el ARNm correspondiente a los TLR 2, 3 y 4.

Por otra parte, las biopsias nasales obtenidas de 11 pacientes expuestos experimentalmente a diversos alérgenos durante estaciones sin polen ambiental fueron utilizadas para el análisis inmunohistoquímico y la cuantificación de las proteínas correspondientes.

El ARNm y las proteínas que representaban a los TLR 2, 3 y 4 estaban presentes en todas las muestras obtenidas por biopsia. A partir de la exposición provocada a los alérgenos se observó un aumento en la expresión proteica para los 3 receptores, mientras que en la estación del polen sólo se identificó un aumento significativo del ARNm del TLR 3.

El análisis de las biopsias mostraron que los receptores TLR 2, 3 y 4 se situaban principalmente en el sector apical del epitelio. Esta localización es razonable si se tiene en cuenta que los TLR son parte de la primera línea de defensa que responde a la presencia de diferentes tipos de microbios en las vías aéreas.

Los autores concluyen que el aumento de receptores similar Toll 2, 3 y 4 en la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica sintomática permite pensar en que estos receptores cumplen un papel importante en la inflamación alérgica de las vías aéreas. Como también que, en los pacientes con rinitis alérgica estacional, un aumento en la cantidad de TLR en el sector apical del epitelio podría inducir una respuesta hiperreactiva a los virus y a las bacterias.

---

## RELACION ENTRE LA PATOLOGIA DE LOS SENOS PARANASALES Y EL ASMA

### *Análisis de la probable asociación causal de ambas entidades*

Ghent, Bélgica:

En la actualidad, el vínculo causal entre la enfermedad de los senos paranasales y el asma sólo es comprendido en parte. Al respecto, investigaciones recientes podrían revelar nuevas perspectivas y determinar una nueva clasificación de la primera, lo cual podría facilitar los estudios clínicos y epidemiológicos acerca de la mencionada asociación.

Fuente científica:

[ *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 6(1):29-36, Feb 2006] – aSNC

Autores

Bachert C, Patou J, van Cauwenberge P

El papel desempeñado por la enfermedad de los senos paranasales en el asma es comprendido sólo parcialmente, debido en gran parte a deficiencias en la clasificación clínica y en el conocimiento básico de las vías patofisiológicas. El vínculo entre las vías aéreas superior e inferior ha sido bien establecido, y numerosos trabajos han demostrado la relación entre la rinitis alérgica y el asma. Hasta un 50% de los pacientes con rinitis alérgica presentan asma, mientras que hasta un 80% de los pacientes asmáticos presentan síntomas nasales. La rinitis alérgica y no alérgica son factores de riesgo independientes de aparición de asma, y se han elaborado varias hipótesis que explican esta asociación. En la actualidad, los datos más recientes establecen una vía sistémica, que incluye el torrente sanguíneo y la médula ósea. Más aún, se ha descrito comorbilidad entre la enfermedad de los senos paranasales y la enfermedad de la vía respiratoria inferior, principalmente asma. La clasificación basada en síntomas clínicos resulta dificultosa, y la mayoría de los estudios realizados carecen de definiciones claras y estrategias terapéuticas adecuadas.

La rinosinusitis se define clínicamente como la inflamación nasal y de los senos paranasales, caracterizada por dos o más síntomas como obstrucción nasal, goteo anterior o posnasal, dolor facial y reducción o pérdida del olfato. Además de los síntomas, deben constatarse signos endoscópicos o cambios identificables en las imágenes por tomografía computada (TC). Sin embargo, en los estudios epidemiológicos, las herramientas diagnósticas son limitadas, y la rinosinusitis aguda se define como el comienzo agudo de dos o más de los síntomas mencionados y una duración menor a 12 semanas. Por su parte, la rinosinusitis crónica es definida sólo sobre la base de los síntomas.

Un estudio previo demostró anormalidades en las imágenes por TC de los senos paranasales en el 84% de los pacientes con asma grave. De los niños asmáticos, del 44% al 70% presentan hallazgos clínicos, endoscópicos o radiológicos de sinusitis. Por su parte, de los pacientes con poliposis nasal, el 30% presenta asma. En aproximadamente el 69% de los pacientes con asma y poliposis nasal, el asma es la primer entidad que aparece, y la segunda toma de 9 a 13 años en ser diagnosticada. Sin embargo, los autores del presente artículo sostienen que los datos epidemiológicos sobre sinusitis y enfermedad del tracto respiratorio inferior deben ser evaluados con precaución, ya que se basan, en su mayor parte, sólo en síntomas y no incluyen hallazgos en las imágenes endoscópicas o la TC. Una forma de evaluar la posible relación causal entre la rinosinusitis y el asma es la demostración de la mejoría de la segunda luego del tratamiento médico o quirúrgico de la primera. En un trabajo, el 79% de los niños con asma y rinosinusitis pudieron interrumpir su tratamiento broncodilatador luego de la terapia antibiótica. Más aún, la función pulmonar de estos pacientes mejoró un 67%.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el vínculo entre la enfermedad de los senos paranasales y el asma. Al respecto, se ha sugerido que la hipersensibilidad de la vía aérea en la sinusitis podría estar causada por la activación de un reflejo faringobronquial. Otra teoría sostiene el efecto del goteo de material con mediadores desde la nariz y su aspiración al árbol bronquial. Sin embargo, la teoría con mayor apoyo científico involucra la circulación sanguínea y la médula ósea y sus respuestas. Las enfermedades de los senos comprenden la producción de mediadores, precursores eosinofílicos, linfocitos T *helpers* y citoquinas, los cuales pueden determinar la generación de eosinófilos, mastocitos y basófilos en la médula ósea y el posterior reclutamiento de células y mediadores en los pulmones. En los pacientes con rinitis alérgica, la provocación bronquial y nasal induce inflamación alérgica en la mucosa nasal y bronquial. La provocación alérgica y la liberación de mediadores inflamatorios desde los sitios de inflamación activan una respuesta sistémica que puede provocar producción de células inflamatorias en la médula ósea. Los progenitores pueden migrar a la vía aérea y diferenciarse en el fenotipo eosinófilo.

Los autores concluyen que en la actualidad sólo se conoce parcialmente el papel de las enfermedades en los senos paranasales en el asma. Al respecto, investigaciones recientes acerca de la vía aérea superior y la inflamación y remodelamiento de los senos podrían revelar nuevas perspectivas y determinar una clasificación de las primeras, lo cual facilitaría los estudios clínicos y epidemiológicos acerca de esta asociación.

---

## CONCENTRACIONES FUNGICAS EN EL HOGAR Y RINITIS ALERGICA A LOS 5 AÑOS DE VIDA

### *Estudio en 405 niños*

Boston, EE.UU.:

La presencia de altas concentraciones domésticas de *Alternaria*, *Aureobasidium* y levaduras durante los primeros meses de la vida, se asocian con el posterior diagnóstico de rinitis alérgica hacia los 5 años, independientemente de la presencia de moho en el lugar de residencia, la raza, el mes de nacimiento, el antecedente de infección respiratoria baja durante el primer año de vida y los niveles maternos de inmunoglobulina E contra el germen *Alternaria* >0.35 U/mL.

Fuente científica:

[ **Environmental Health Perspectives** 113(10):1405-1409, Oct 2005] – aSNC

Autores

Stark P, Celedón J, Chew G y colaboradores

La presencia de ciertos hongos contenidos en el polvo doméstico durante los primeros meses de vida de los niños se asocia con un riesgo incrementado de que éstos presenten una rinitis alérgica a la edad de 5 años. Los estudios han demostrado en forma repetida que la sensibilización a hongos como *Alternaria* se asocia fuertemente con la rinitis alérgica y el asma infantil. Sin embargo, el papel de la exposición a los hongos, medida a través de muestras ambientales, en la aparición de rinitis alérgica en los niños aún no es bien comprendido. La rinitis alérgica afecta aproximadamente 20 a 40 millones de personas sólo en EE.UU., y la incidencia es creciente. Esta entidad ha sido asociada con los ronquidos, la apnea del sueño y los trastornos del sueño en los



niños. Se ha observado que la prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica en niños de 13 y 14 años de EE.UU. y el Reino Unido es de 15% a 25%. A su vez, un estudio reciente mostró que el 93% de los adolescentes con asma alérgico también presentan rinitis alérgica. Una investigación demostró que en los pacientes que presentan ambos cuadros, el diagnóstico de rinitis alérgica precedía al de asma en el 64% de los casos. Debido a que la rinitis alérgica es una enfermedad frecuente que afecta la calidad de vida y se asocia con una significativa morbilidad, la determinación de la exposición ambiental asociada a la aparición de esta entidad es de gran importancia sanitaria. En el presente trabajo, realizado en una población de niños con antecedente parental de asma o alergias, los autores estudiaron la exposición ambiental a hongos, aislables del aire del hogar o de muestras de polvo, y evaluaron si los altos niveles de hongos se asociaban en forma independiente con el diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros 5 años de vida.

El trabajo, de diseño prospectivo, se realizó en 405 niños de la ciudad de Boston, EE.UU, incluidos en el momento de nacer. Se midieron los niveles domésticos de hongos una vez cada 3 meses, y se interrogó acerca de la salud de cada participante a sus padres y médicos tratantes.

Se observó que los factores asociados con un riesgo incrementado de diagnóstico de rinitis alérgica a los 5 años de edad incluyeron la pertenencia a la raza negra, el haber nacido entre los meses de septiembre y noviembre, la sensibilización materna a *Alternaria* (niveles de inmunoglobulina E >0.35 U/mL) y haber presentado al menos una enfermedad respiratoria del tracto inferior durante el primer año de vida. La pertenencia al sexo masculino y la presencia de moho en el lugar de residencia durante el primer año de vida se asociaron en forma marginal al diagnóstico de rinitis alérgica. En un análisis de regresión multivariado, se observó que la presencia de altos niveles de *Aspergillus*, *Aureobasidium* y levaduras se asociaron significativamente con la rinitis alérgica (riesgos relativos -RR- de 3.27, 3.04 y 2.67, respectivamente). Los gérmenes *Alternaria* y *Cladosporium* no fueron significativos en el modelo multivariado, debido a que se correlacionaron con otros hongos que sí lo fueron. El primero se correlacionó en forma significativa con *Aureobasidium*, al punto que su contribución al modelo no fue estadísticamente significativa luego de considerar el efecto del segundo. La presencia de *Alternaria* y de hongos no esporulados también fueron predictores de rinitis alérgica en modelos que excluían otros hongos pero que ajustaban potenciales covariantes (presencia de moho en el lugar de residencia durante el primer año de vida, antecedente de infección respiratoria baja en el mismo período, nacimiento durante el otoño, pertenencia a la raza negra y niveles de inmunoglobulina E materna >0.35 U/mL).

Los resultados del presente trabajo demuestran que la presencia de altas concentraciones de hongos en el hogar pueden predisponer a los niños con antecedente familiar de asma o alergia a la aparición de rinitis alérgica hacia la edad de 5 años.

---

## FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE ASMA EN LA VIDA ADULTA

### *Estudio prospectivo en 291 participantes*

Copenhague, Dinamarca:

En los niños y adolescentes, el antecedente de sibilancias durante la infancia temprana, la hipersensibilidad de la vía aérea, la sensibilización alérgica a los ácaros del polvo doméstico y la dermatitis aumentan el riesgo de presentar asma durante la vida adulta. Así, la presencia simultánea de más de uno de estos factores se asocia con probabilidad del 61.5% para presentar dicha entidad.

Fuente científica:

[ **Chest** 129(2):309-316, Feb 2006] – aSNC

Autores

Porsbjerg C, von Linstow M, Ulrik C y colaboradores

La presencia de hipersensibilidad de la vía aérea (HVA) y de manifestaciones atópicas durante la infancia aumentan el riesgo de presentar asma en la vida adulta. Han sido identificados varios factores de riesgo de aparición de asma, particularmente en poblaciones de "alto riesgo". Sin embargo, la historia natural de la incidencia y remisión del asma, así como sus determinantes, en

la población general han sido menos estudiados, y sólo se han publicado escasos trabajos prospectivos sobre asma en muestras poblacionales aleatorias. El asma ha sido asociado a la presencia de HVA, atopía y rinitis en estudios transversales, pero el conocimiento actual acerca del impacto de estos factores sobre la aparición de asma en el transcurso del tiempo resulta limitado. Cada vez más indicios científicos apoyan la interacción entre las vías aéreas altas y bajas en el desarrollo y gravedad del asma y la rinitis, lo cual ha determinado el surgimiento del término "vías aéreas unidas" (*united airways*), que considera ambas vías como una entidad inmunopatológica. El conocimiento acerca del significado pronóstico de las manifestaciones atópicas concomitantes es, en la actualidad, limitado, a pesar de que algunos trabajos científicos han sugerido que la presencia de más de una manifestación atópica aumenta notablemente el riesgo de presentar asma durante la adultez. Sin embargo, no se sabe aún si la presentación de más de una manifestación atópica en las personas no asmáticas aumenta el riesgo de éstas de presentar asma durante su adolescencia o adultez. En la práctica clínica, el conocimiento del impacto relativo de la presencia de HVA y otras manifestaciones atópicas en el riesgo de presentar asma resulta esencial en la toma de decisiones terapéuticas y preventivas. Por eso, los autores del presente trabajo evaluaron la incidencia y remisión del asma desde la infancia hasta la adultez en una muestra poblacional aleatoria, y analizaron los factores predictores de asma incidental.

El estudio comprendió un período de 12 años, durante el cual se estudió a 291 personas de edades comprendidas entre 7 y 17 años al momento de la inclusión. La muestra fue estudiada en los años 1986 y 1998. A través de un cuestionario, se obtuvieron sus historias clínicas, las cuales incluían datos acerca de la presencia de asma, enfermedades alérgicas y factores del estilo de vida. Por su parte, se midió la sensibilidad de la vía aérea a la histamina, la función pulmonar y la reactividad a 10 agentes alérgicos a través de pruebas cutáneas.

El pico de prevalencia de asma aumentó desde 4.1% en la primera evaluación hasta 11.7% en la segunda. Entre los pacientes que alguna vez habían presentado asma, el 40% había presentado remisión durante el seguimiento. Por su parte, el 16.1% de los participantes desarrolló asma durante el mismo período, lo cual pudo ser predicho por los siguientes factores: sibilancias en la infancia (*odds ratio* -OR- de 3.61), HVA (OR de 4.94), sensibilización a los ácaros del polvo doméstico (OR de 3.23) y dermatitis (OR de 2.94). La presencia simultánea de más de uno de estos factores de riesgo se asoció con una alta probabilidad de presentar asma durante el seguimiento (61.5%). En los participantes sin factores de riesgo, sólo se observó asma en el 4% de los casos.

Los resultados del presente estudio demuestran la existencia de una relación longitudinal entre las manifestaciones de los trastornos atópicos en diferentes sistemas y la aparición de asma. De esta manera, la presencia de sibilancias durante la infancia, la HVA, la sensibilización alérgica a los ácaros domésticos y el antecedente de dermatitis atópica aumentan en forma independiente el riesgo de presentar asma durante la vida adulta.

---

## MAYOR EFICACIA DE LA COMBINACION BUDESONIDA Y FORMOTEROL PARA CONTROL DEL ASMA

### *Estudio de revisión acerca de las combinaciones de drogas inhaladas*

Lund, Suecia:

El rápido comienzo de acción y el prolongado efecto a largo plazo de la combinación de budesonida y formoterol administrada 1 vez por día, así como sus dosis de mantenimiento ajustable, la convierten en una opción de tratamiento valiosa para los pacientes asmáticos.

Fuente científica:

[ *Journal of Asthma* 42(9):715-724, Nov 2005 ] - aSNC

Autores

Ankerst J

La terapia combinada con corticoides inhalados (*ICS* sigla en inglés) y agonistas beta 2 de acción prolongada (*LABA* sigla en inglés) es un tratamiento reconocido para los adultos con asma

moderada o grave, y la introducción de inhaladores que contienen ambas drogas simplifica la terapéutica y mejora el control del asma.

Los principales objetivos de la terapia antiasmática son el control de los síntomas a largo plazo, la prevención de las exacerbaciones, y el mantenimiento de la función pulmonar lo más cercanamente posible de los niveles normales, minimizando los efectos adversos de las medicaciones.

Debido a sus marcadas propiedades antiinflamatorias, los ICS constituyen el tratamiento estándar para el asma persistente, si bien algunos individuos pueden requerir dosis elevadas de esas drogas para controlar los síntomas; por este motivo, muchos médicos y pacientes son reticentes a adoptar este abordaje debido a los efectos colaterales de tipo sistémico de los corticoides sobre el eje suprarrenal-hipofisario-hipotalámico, los huesos y el retardo del crecimiento en los niños.

Durante los últimos años se han concentrado los esfuerzos en las alternativas para incrementar la acción de los ICS, particularmente mediante el agregado de otras medicaciones al régimen con corticoides; las drogas que se combinaron han sido las liberadoras en forma sostenida de la teofilina, los modificadores de los leucotrienos, y los LABA. La superior eficacia de la combinación entre los ICS y los LABA para la mejoría de los síntomas y de la función pulmonar, llevó a que las normas actuales de tratamiento para el asma moderada o grave en los adultos indiquen el empleo de esa asociación, en detrimento de las otras.

Dos combinaciones de ICS y LABA se encuentran actualmente disponibles para el tratamiento del asma: la budesonida con el formoterol y el salmeterol con la fluticasona, en 3 diferentes concentraciones. Si bien ambas formulaciones han demostrado ser altamente efectivas, existen algunas diferencias relacionadas con las características del componente corticoideo que determinan la actividad sistémica relativa de los 2 productos y el comienzo de acción de cada una de las combinaciones.

El autor de la presente revisión concluye que la liberación simultánea de un ICS y un LABA en combinación, es por lo menos tan efectiva y bien tolerada para el tratamiento del asma de variada gravedad como la administración en forma separada por vía inhalatoria de los 2 componentes. De todas maneras, las propiedades farmacológicas de la budesonida y del formoterol en forma combinada permiten la dosificación 1 sola vez por día, y la indicación de regímenes de dosis para la terapia de mantenimiento que pueden ser ajustados. Por otra parte, agrega, los ensayos han demostrado que un nuevo algoritmo de tratamiento compuesto por la budesonida y el formoterol como terapia de mantenimiento y de acuerdo a las necesidades del paciente, presenta la ventaja potencial de mejorar el control del asma en forma significativa y de reducir la dosis total de corticoides que recibe el individuo. Si bien se requerirían más estudios clínicos que determinen la utilidad de este abordaje, el que constituye una diferencia significativa con respecto al esquema tradicional con dosis fijas, representa una vía novedosa de tratamiento valioso para los pacientes asmáticos.

---

## PREVALENCIA DEL USO DE BIFOSFONATOS EN TRATAMIENTOS PROLONGADOS CON GLUCOCORTICOIDES

### *Estudio en 35 pacientes con enfermedades dermatológicas crónicas*

Norfolk, EE.UU.:

Entre los pacientes con enfermedades cutáneas crónicas que reciben tratamiento prolongado con glucocorticoides, el 80% no es tratado en forma concomitante con bifosfonatos, aunque éstos representan los agentes más eficaces para la prevención de la osteoporosis inducida por corticosteroides.

Fuente científica:

[ *Archives of Dermatology* 142(1):37-41, Ene 2006] – aSNC

Autores

Liu R, Albrecht J, Werth V

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre los huesos han sido bien documentados, y son mayormente prevenibles a través del uso de bifosfonatos. A pesar de sus beneficios, estos últimos parecen ser indicados en forma subóptima. Los glucocorticoides presentan un amplio rango de



aplicaciones en múltiples disciplinas de la medicina. En Dermatología, su uso prolongado representa una estrategia terapéutica contra enfermedades graves como el pénfigo vulgar, la dermatomiositis y el pénfigoide bulloso. La administración de corticosteroides orales para otras enfermedades como el lupus eritematoso cutáneo depende del profesional tratante. Independientemente de las razones para su uso, todos los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con glucocorticoides presentan un riesgo incrementado de osteoporosis, efecto adverso debilitante y ocasionalmente fatal. La densidad mineral ósea (DMO) declina con dosis diarias orales de prednisona mayores a 5 mg, aunque también se han demostrado reducciones a dosis tan bajas como 2.5 mg. Las mayores reducciones en la masa ósea tienen lugar durante los primeros 6 meses de tratamiento, con un rápido incremento del riesgo de fracturas dentro de los 3 meses iniciales de la terapia glucocorticoides. En la osteoporosis inducida por este fármaco, el riesgo de fracturas excede el riesgo asociado con la reducción de la DMO. Por eso, a una DMO determinada, el riesgo de fracturas podría ser mayor en la osteoporosis inducida por glucocorticoides que en la asociada con la posmenopausia. La magnitud de este problema ha sido demostrado en varios estudios, los cuales han sugerido que la mayoría de los pacientes que reciben una terapia prolongada con glucocorticoides presentan una baja DMO, y que más de un cuarto de ellos presentan fracturas osteoporóticas. Las normas actuales de la *American College of Rheumatology* (ACR) recomiendan la terapia con bifosfonatos en todos los pacientes que reciben más de 5 mg/día de prednisona durante un período prolongado. Al mismo tiempo, se han sugerido otras normas que establecen la dosis de 7.5 mg/día del mencionado agente como el umbral para el tratamiento preventivo. En el presente estudio, se incluyó un grupo de pacientes que recibían una dosis de por lo menos 10 mg/día de prednisona u otra droga equivalente. Los bifosfonatos se adhieren a la hidroxapatita del hueso, y actúan como agentes antirresortivos. A nivel celular, inhiben los osteoclastos y previenen la apoptosis de los osteoblastos inducida por los glucocorticoides. Varios trabajos han demostrado que los bifosfonatos aumentan la DMO y reducen el riesgo de fracturas espinales y no vertebrales. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si los pacientes referidos a una clínica de atención terciaria dermatológica habían recibido bifosfonatos, según lo establecen las normas actuales en EE.UU.

El estudio se realizó sobre una población de 35 pacientes con enfermedades cutáneas crónicas, tratados en forma prolongada con glucocorticoides (es decir, durante más de 3 meses). A través de su historia clínica y de las entrevistas con cada uno de ellos, se evaluó el uso de tratamiento preventivo contra la osteoporosis.

Se observó que el 80% de los pacientes no habían recibido tratamiento con bifosfonatos. Estos pacientes habían comenzado su terapia glucocorticoides 17 meses antes de ser referidos a la clínica especializada (mediana de 6 meses). La proporción de pacientes tratados con bifosfonatos no se modificó una vez que fueron establecidas las normas del ACR (en julio de 2001).

Los resultados del presente trabajo demuestran que la mayoría de los pacientes con enfermedades dermatológicas crónicas que reciben una terapia glucocorticoides prolongada, no son tratados en forma preventiva con bifosfonatos. La baja tasa de uso de los bifosfonatos antes de ser referidos a una clínica especializada, y el prolongado período transcurrido hasta la iniciación de la profilaxis, resultan alarmantes, ya que se sabe que los mencionados agentes son los más eficaces en la prevención de la osteoporosis inducida por los glucocorticoides. Los autores concluyen que, de no existir contraindicaciones para su uso, los bifosfonatos deben ser indicados en forma concomitante con la iniciación de la terapia corticosteroidea de duración prolongada.

---

## DEFINICION CLINICA E HISTOLOGICA DE LA DERMATITIS URTICARIANA

### *Estudio en 190 casos*

Sydney, Australia:

El término dermatitis urticariana define un subgrupo de patrones de reacciones por hipersensibilidad dérmica. Del total de pacientes que reciben el diagnóstico clínico de esta entidad, el 53.8% muestra coincidencia con el diagnóstico histológico.

Fuente científica:

[ *Archives of Dermatology* 142(1):29-34, Ene 2006 ] – aSNC

Autores

Kossard S, Hamann I, Wikinson B

La dermatitis urticariana parece ser un término clínico e histológico útil para definir un grupo de patrones de reacciones por hipersensibilidad dérmica. Existe una población de pacientes que presentan placas y pápulas que resultan similares a las observadas en la urticaria, pero, en este caso, las lesiones individuales duran más de 24 horas. Estas lesiones usualmente son intensamente pruriginosas, y puede existir un elemento papular predominante o un eritema urticariado con excoriaciones. Los resultados de la biopsia de las áreas urticariadas revelan en forma típica, linfocitos perivasculares dérmicos y eosinófilos, con neutrófilos o sin éstos, pero no muestran vesiculación o paraqueratosis epidérmica. Esta particular combinación de aspectos histológicos ha sido designada como dermatitis urticariana durante, por lo menos, 5 años. El término reacción por hipersensibilidad dérmica también ha sido empleado por patólogos para describir estos hallazgos. En el presente trabajo, sus autores analizaron su experiencia en el uso del término histológico de dermatitis urticariana, y examinaron su archivo de informes con el propósito de determinar si el término resultaba de utilidad para ayudar a los clínicos a identificar un subgrupo de patrones de reacciones por hipersensibilidad dérmica.

El estudio se llevó a cabo en un centro de referencia terciaria de Dermatología en Sydney, Australia, sobre un total de 190 informes archivados con diagnóstico clínico o histológico de dermatitis urticariana. Se evaluó la correlación entre este diagnóstico y otros alternativos. La frecuencia de hallazgos positivos en la inmunofluorescencia para penfigoide bulloso fue determinada en la subpoblación de pacientes en quienes este estudio fue indicado para su exclusión diagnóstica.

La dermatitis urticariana fue el diagnóstico histológico en por lo menos una biopsia en 148 pacientes, y coincidió con el diagnóstico clínico en 49 casos. La dermatitis urticariana fue el único diagnóstico provisto en 21 pacientes. Los principales diagnósticos clínicos alternativos o diferenciales fueron el penfigoide bulloso temprano o dermatitis herpetiforme (31.8%), la dermatitis (26.4%), las reacciones a drogas (23.6%), la vasculitis urticariana (16.2%) y la urticaria (8.1%). En 91 pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis urticariana, el diagnóstico histológico de al menos 1 biopsia fue coincidente en 49 pacientes (53.8%). Otros diagnósticos histológicos incluyeron la dermatitis (23.1%), la urticaria papular (13.2%), la reacción a fármacos (6.6%) y la urticaria (3.3%). La revisión de los 38 resultados de inmunofluorescencia directa para la búsqueda de penfigoide bulloso prodrómico demostró sólo 3 resultados positivos (7.9%).

El objetivo primario del presente trabajo fue evaluar el uso del término dermatitis urticariana para su uso por parte de los médicos clínicos y patólogos. Este término parece ser útil clínicamente e histológicamente, ya que comprende aspectos reconocibles desde ambos campos. La presentación clínica no se restringe a una entidad específica, aunque las asociaciones clínicas más frecuentes son el eczema y las reacciones a fármacos. El 53.8% de los pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis urticariana muestra coincidencia con los resultados histológicos, mientras que, sobre el total de pacientes con este diagnóstico histológico, el 33.1% presenta, además, del diagnóstico clínico previo. Desde el punto de vista histológico, el hallazgo de esta entidad debería inducir a una examinación más detallada con el propósito de arribar a un diagnóstico más definitivo, a través, por ejemplo, de la sección más minuciosa del tejido o la obtención de muestras para biopsia a partir de lesiones no urticariadas.