Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Colección Trabajos Distinguidos Serie Alergia e Inmunología

AAAeIC Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Volumen 4, Número 4, Noviembre 2007

Resúmenes SIIC

LA COLONIZACION POR *HELICOBACTER PYLORI* DURANTE LA NIÑEZ PROTEGE CONTRA LA APARICION DE ASMA Y ALERGIA

Nueva York, EE.UU.

Los resultados de un amplio estudio epidemiológico sugieren que la adquisición temprana de *Helicobacter pylori*, sobre todo de cepas *CagA* positivas, reduce el riesgo de aparición de asma y de rinitis alérgica.

Archives of Internal Medicine 167(8):821-827, Abr 2007

Autores:
Chen Y, Blaser MJ
Institución/es participante/s en la investigación:
New York University Cancer Institute

Título original:
Inverse Associations of Helicobacter Pylori with Asthma and Allergy
Título en castellano:
Asociaciones Inversas entre *Helicobacter pylori*, Asma y Alergia

Introducción

La frecuencia de asma y de enfermedades alérgicas es cada vez mayor en el mundo occidental, un fenómeno que podría obedecer a los cambios en la exposición ambiental, todavía no identificados por completo. En algunos pacientes, el asma se asocia con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Tal como sucedió con el asma, la prevalencia de ERGE y de sus complicaciones (esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago) aumentó de manera considerable en las últimas décadas. *Helicobacter pylori* es una bacteria presente en todas las poblaciones humanas, tan antigua, que sus variaciones genéticas pueden emplearse para delinear las migraciones en los últimos 100 000 años. Se estima que casi todos los adultos de los países en vías de desarrollo albergan *H. pylori*; en cambio, la prevalencia es muy inferior en los países desarrollados. Cuando está presente, el germen es el principal habitante de la flora del estómago y, por ende, representa un importante modulador de la fisiología gástrica. Por ejemplo, las cepas *CagA*$^+$ inyectan productos bacterianos en las células epiteliales.

La colonización por *H. pylori* se asocia con adenocarcinoma del estómago distal y con enfermedad ulcerosa péptica. Por el contrario, cada vez más indicios avalan una relación inversa entre *H. pylori* (en especial, de cepas *CagA*$^+$) y la ERGE; este fenómeno sugiere que el agente podría ejercer un papel protector contra el reflujo y, por ende, contra la aparición de asma asociada con la ERGE. En esta ocasión, los autores utilizaron datos obtenidos en el *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) para determinar si la infección por *H. pylori* (que, por lo general, se produce antes de los 10 años) se asocia con menor riesgo de aparición de asma y de alergia.

Métodos

El NHANES III es la séptima investigación epidemiológica de salud realizada en los EE.UU. desde 1960. Se llevó a cabo entre 1988 y 1994 en 2 fases, cada una con una muestra nacional de probabilidad. El estudio abarcó 39 695 sujetos, 10 120 de ellos de 17 años o más evaluados durante la primera fase (1988 a 1991). Todos los individuos entrevistados fueron invitados a ser sometidos a examen físico. Mediante entrevistas personales se obtuvo información acerca de los antecedentes de asma, rinitis alérgica y síntomas de alergia. También se interrogó acerca de la frecuencia, de la edad en el momento en que aparecieron los primeros síntomas que sugirieran asma y de rinitis y sobre posibles factores causales. En 1996, los participantes de más de 20 años evaluados en la primera fase de la investigación fueron sometidos a una prueba serológica para determinar la presencia de IgG anti-*Helicobacter pylori* y contra el producto *CagA* mediante enzimoinmunoensayo. Según los resultados de la serología, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos: positivos en ambas determinaciones, negativos en los 2 casos y *H. pylori* positivo sin anticuerpos contra *CagA*. La detección de anticuerpos anti-*CagA* tuvo una importancia fundamental en la identificación de pacientes colonizados. La mitad de la muestra de sujetos de 20 años y la mitad de la cohorte de 59 años fueron sometidas a pruebas cutáneas con un panel de 10 alergenos estandarizados.

Resultados

Entre los 7 663 participantes, el estado de infección se modificó de manera considerable según las características demográficas y el estilo de vida. Los pacientes con serología positiva (*H. pylori* y *CagA*, ambos positivos) con mayor frecuencia fueron hombres, de más edad y residentes de México, en comparación con los individuos sin *H. pylori*. Con mayor frecuencia, el grupo *H. pylori* positivo y *CagA* positivo estuvo formado por individuos negros no hispánicos.

No se detectó asociación alguna entre la presencia de cepas de *H. pylori CagA*$^+$ o *CagA*$^-$ y el asma. No obstante, la relación entre la colonización con cepas *CagA*$^+$ y el asma difirió por la edad. La detección de *H. pylori*$^+$ C*agA*$^-$ se relacionó de manera inversa con el asma actual en los participantes más jóvenes (*odds ratio* [OR]: de 0.68); sin embargo, la estimación no fue significativa ($p = 0.09$).

El diagnóstico de asma ocasional fue menos probable entre los individuos con colonización por *H. pylori CagA*$^+$, en comparación con aquellos sin presencia de *H. pylori* (OR: 0.79). La colonización con cepas de *H. pylori* C*agA*$^+$ se asoció de manera inversa con haber presentado asma sólo alguna vez en los participantes de menos de 43 años (interacción, $p = 0.04$). La relación negativa coincidió con la asociación inversa entre el inicio de asma en la niñez (15 años o menos) y el estado C*agA*$^+$ (OR: 0.63).

La presencia de rinitis alérgica en el momento del estudio o con anterioridad también se asoció de manera inversa con la infección por *H. pylori*, en especial con cepas C*agA*$^+$. Esta relación inversa fue más fuerte aún en sujetos de menos edad, en comparación con pacientes de edad avanzada (interacción, $p = 0.06$ y $p = 0.07$ para las cepas C*ag*A$^-$ y *CagA*$^+$, respectivamente) Asimismo, la relación inversa entre la infección y el antecedente de rinitis alérgica fue más fuerte en pacientes más jóvenes. La colonización por *H. pylori* se asoció también de manera inversa con la rinitis alérgica de inicio en la niñez (OR: 0.68 y 0.55 para cepas *CagA*$^-$ y *CagA*$^+$, respectivamente)

El antecedente de 1 de los síntomas específicos de alergia en los 12 meses previos se asoció inversamente con la colonización por cepas de *H. pylori* C*agA*$^+$ y C*agA*$^-$. La relación entre la infección por *H. pylori* (C*agA*$^-$ $p = 0.04$ o *CagA*$^+$ $p = 0.1$) y alergia difirió significativamente según la edad. De nuevo, la asociación inversa fue más fuerte en pacientes más jóvenes (interacción, $p < 0.01$).

Los participantes de menos de 43 años con colonización por cepas *Cag*A$^+$ refirieron con menor frecuencia sibilancias, silbidos en el pecho o síntomas de rinitis o conjuntivitis en los 12 meses previos. En comparación con los pacientes sin infección, aquellos que mostraron colonización por cepas *CagA*$^+$ presentaron un riesgo levemente más bajo de tener síntomas de alergia en asociación con la exposición a pólenes, epitelio de animales o polvo doméstico (OR: 0.71, 0.63 y 0.87, respectivamente). De nuevo, este fenómeno fue más marcado en adultos jóvenes, de menos de 43 años. No se observó asociación importante alguna con la exposición a alergenos ocupacionales, ejercicio y frío.

En un subgrupo de 2 386 sujetos sometidos a pruebas cutáneas se constató que los pacientes con

infección por *H. pylori CagA*$^+$ mostraron menor probabilidad de presentar reactividad cutánea frente a varios pólenes y hongos. El efecto fue más notorio entre los adultos jóvenes.

Discusión

Los resultados de esta investigación, con información proveniente del NHANES III, indican que la colonización por cepas C*agA*$^+$ de *H. pylori* se asocia de manera inversa con el antecedente de asma, en especial en adultos jóvenes y con asma de inicio en la niñez. La colonización por *H. pylori* también se asoció negativamente con la presencia de rinitis alérgica, de síntomas alérgicos y de sensibilización cutánea a pólenes y hongos, sobre todo en adultos jóvenes.

El aumento en la prevalencia de enfermedades del esófago se produjo al mismo tiempo que la disminución de la infección por *H. pylori*; la situación manifestó la relación inversa entre la infección por *H. pylori* (en especial, de las cepas *CagA*$^+$) y el riesgo de ERGE y sus complicaciones. Los resultados de la presente investigación sugieren que la colonización por *H. pylori*, sobre todo por cepas *CagA*$^+$, podría brindar un efecto protector contra la aparición de asma, al menos en parte, al evitar el reflujo gastroesofágico; sin embargo, señalan los autores, esta teoría no pudo ser evaluada en forma directa porque en el NHANES III no se tuvo en cuenta la presencia de ERGE y porque sólo unos pocos participantes refirieron recibir tratamiento por reflujo.

Los hallazgos de este estudio avalan la "teoría de la higiene", que sostiene que las infecciones microbianas aparecidas en la primera infancia podrían prevenir o disminuir la sensibilización atópica y el asma. En particular, añaden los autores, la estimulación microbiana inadecuada del tejido linfoide del intestino (un paso esencial en la maduración de la inmunidad de mucosas) sería importante en este proceso. De hecho, el asma y la rinitis alérgica entre los participantes del NHANES III fueron menos frecuentes en sujetos con serología para virus A de hepatitis, para *Toxoplasma gondii* y para herpesvirus simplex tipo 1 respecto de individuos con serología negativa. Por su parte, un trabajo realizado en Italia mostró que la atopia se relacionó inversamente con ciertas infecciones que se transmiten por vía digestiva.

Algunos estudios no encontraron una relación o sólo constataron una asociación negativa débil entre la colonización por *H. pylori*, el asma y la alergia. Sin embargo, el diseño de muchos de ellos no fue el adecuado; además, por lo general tampoco tuvieron en cuenta si la infección era por cepas *CagA*$^+$ o *CagA*$^-$. Las observaciones del presente trabajo coinciden con las de una investigación anterior, realizada en 318 pacientes asmáticos y 206 controles de Nueva York. La teoría de la higiene establece, entre otros conceptos, que ciertos estados alérgicos han aumentado como consecuencia del desequilibrio entre las respuestas colaboradoras T_H1 y T_H2, en relación con los cambios en el estilo de vida actual. Cada uno de estos fenotipos actúa recíprocamente contra el otro, de manera tal que para que exista un estado adecuado de salud, ambos deben estar en equilibrio. Algunas investigaciones propusieron que la activación inmunológica que sigue a la infección por *H. pylori* es más marcada en el caso de cepas *CagA*$^+$, en especial en niños. Quizá, la respuesta celular del huésped hacia las cepas *CagA*$^+$ modifica el equilibrio entre los linfocitos T_H1 y T_H2 y evita la aparición de reacciones de hipersensibilidad, como el asma y la alergia. No obstante, se requieren más estudios para confirmar esta teoría.

En el presente trabajo, la relación inversa entre la infección por *H. pylori CagA*$^+$ y los trastornos alérgicos fue más notoria en sujetos relativamente jóvenes. Dos trabajos transversos realizados en Finlandia indicaron que la prevalencia de IgE específica aumentó entre 1973 y 1994, en especial en individuos no infectados por *H. pylori*. En conjunto, los hallazgos parecen indicar que la infección temprana por *H. pylori* (sobre todo por cepas *CagA*$^+$) se acompaña de una protección no sólo para el asma sino para otras enfermedades alérgicas. De hecho, una investigación reciente realizada en Rusia sugirió que la presencia de *H. pylori* se relaciona de manera inversa con la atopia.

La infección por *H. pylori* se adquiere casi exclusivamente durante la niñez y por lo general persiste de por vida a menos que se realice el tratamiento antibacteriano. En conjunto, los datos del presente estudio sugieren que la desaparición de la infección por *H. pylori* en los países desarrollados podría estar relacionada con el incremento en la frecuencia de enfermedades alérgicas, tal vez como consecuencia del desequilibrio inmunológico. Los estudios futuros serán de gran ayuda para confirmar estas observaciones e identificar los mecanismos subyacentes.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué asociación existe entre la infección temprana por *H. pylori* y el riesgo de aparición de asma?

A. Ninguna relación.
B. La infección eleva el riesgo de presentar asma.
C. La infección reduce el riesgo de presentar asma.
D. La asociación varía según el sexo de los pacientes.

Respuesta Correcta

USO DE MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA EN NIÑOS CON ASMA

Phoenix, EE.UU.

El 65% de los padres informó el uso de medicina complementaria y alternativa para tratar los síntomas de asma de sus hijos. La utilización fue más alta en padres de raza negra, de menores recursos y con menor nivel de educación y en los niños con síntomas persistentes.

Journal of Asthma 44(3):169-175, Abr 2007

Autores:
Sidora-Arcoleo K, Yoos HL, McMullen A, Kitzman H
Institución/es participante/s en la investigación:
Arizona State University College of Nursing and Healthcare Innovation

Título original:
Complementary and Alternative Medicine Use in Children with Asthma: Prevalence and Sociodemographic Profile of Users
Título en castellano:
Utilización de Medicina Complementaria y Alternativa en los Niños con Asma: Prevalencia y Perfil Sociodemográfico de los Usuarios

Introducción
La utilización de medicinas complementarias y alternativas (MCA) en los EE.UU. mostró un incremento marcado en los últimos años, en especial en pacientes con enfermedades crónicas. Según el *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM), la MCA es el grupo de diversos sistemas de atención de salud y médica, prácticas y productos que actualmente no se consideran parte de la medicina convencional. La medicina complementaria se refiere a la utilización de estas terapias en combinación con las convencionales, mientras que la medicina alternativa se emplea en reemplazo de los tratamientos médicos habituales. Si bien hay numerosas investigaciones sobre el uso de MCA en la población general, poco se sabe acerca de su utilización en niños y adolescentes con asma. Las investigaciones realizadas hasta la fecha sobre el uso de MCA en niños y adolescentes con asma muestran tasas de prevalencia elevadas que varían entre el 52% a 82%, aunque los resultados de los estudios sobre diversas terapias de MCA en general no avalan su eficacia en el tratamiento del asma. Los factores predictivos asociados con el uso de este tipo de medicina en la población general abarcaron la edad del niño (mayor edad), la de los padres

(mayor edad) y el uso, por parte de los padres, de MCA. Entre los ensayos que analizaron la utilización de esta medicina en los niños y adolescentes con asma se observó que aquellos con asma persistente leve a moderada tuvieron mayor probabilidad de emplear MCA que los que presentaban asma leve intermitente o persistente grave. Los objetivos de este estudio fueron analizar la prevalencia y las diferencias sociodemográficas en el uso de MCA en una población diversa de niños entre 5 a 12 años con asma; describir la utilización de MCA según la gravedad de los síntomas; definir los tipos de terapias de MCA empleadas; analizar las diferencias sociodemográficas en el tipo de MCA utilizada y determinar las diferencias entre el uso de MCA según la gravedad de los síntomas.

Métodos

Los datos para este análisis secundario derivaron de un estudio que investigó el impacto de las creencias de los padres acerca de la naturaleza del asma y su tratamiento sobre la adecuación del régimen terapéutico, con una sección adicional referida al uso de MCA. El ensayo se basó en un diseño transversal y utilizó una entrevista domiciliaria semiestructurada a los padres y a los niños con asma y un análisis retrospectivo a un año de las historias clínicas. Los datos informados en este artículo fueron extraídos de la entrevista realizada a los padres. La muestra consistió en 228 padres y sus hijos, de 5 a 12 años, con asma, reunidos de 6 centros de atención primaria pediátrica en Rochester, Nueva York. Los criterios de inclusión abarcaron edad del niño entre 5 y 12 años, idioma inglés, diagnóstico de asma y al menos 2 consultas del niño al respecto en el año previo a la entrevista. Las enfermeras pediátricas con entrenamiento en la atención del asma fueron las encargadas de realizar las entrevistas y recoger los datos de las historias clínicas. Las entrevistas se realizaron en 16 meses para capturar las variaciones estacionales del asma.

El conjunto de terapias alternativas y complementarias se basaron en el sistema de clasificación elaborado por el NCCAM, que identificó 23 tipos agrupados en 5 categorías: 1) medicina del cuerpo y de la mente (relajación, hipnosis, imágenes visuales, meditación, yoga, bioretroalimentación, *tai chi* y espiritualidad), 2) prácticas biológicas (terapia herbal, extractos derivados de animales, vitaminas, minerales, ácidos grasos, proteínas y dietas, 3) terapias energéticas (acupresión, *Reiki*, *qi gong*), 4) prácticas basadas en el cuerpo y de manipulación (quiropraxis y osteopática, masajes, reflexología) y 5) sistemas médicos alternativos (medicina tradicional china y medicina ayurvédica practicada en India). Otro grupo de terapias que surgieron de los datos se clasificaron como estrategias de regulación de la temperatura/humedad (uso de humidificadores y evitación de la exposición al aire frío) que, si bien no se reconocen como tratamientos de MCA tradicional, constituyen acciones tomadas por los padres sin prescripción médica, al igual que la utilización de medicamentos de venta libre. Se registró el uso de medicamentos antiinflamatorios para el asma o broncodilatadores (mantenimiento o a demanda).

La clasificación de gravedad del asma se basó en los criterios establecidos por los *National Asthma Education and Prevention Program's* (NAEPP). Se establecieron 4 grupos de gravedad: asma leve intermitente, leve persistente, moderada persistente y grave persistente. Las entrevistas estructuradas se basaron en 2 guías del NAEPP.

En cuanto al análisis de los datos, las distribuciones de frecuencia que resumieron los porcentajes de la muestra que informaron el uso actual de MCA, el tipo de MCA utilizada y la medicina complementaria *versus* la alternativa se presentaron para toda la muestra y los subgrupos basados en la raza, el nivel socioeconómico, la educación de los padres, la edad del niño y la gravedad de los síntomas. Entre los subgrupos se empleó el análisis de $?^2$ para evaluar las diferencias estadísticamente significativas para el uso de MCA, los tipos de MCA utilizados y el empleo de medicina complementaria *versus* alternativa.

Resultados

La población final del estudio consistió en 228 padres y sus hijos; 3 que informaron la raza como "otra" fueron excluidos del análisis. Aproximadamente la mitad de los padres (46%) perteneció a una minoría étnica (37% raza negra, 8% hispanos, 1% otra). Los pacientes de edad entre 5 a 8 años y entre 9 a 12 años tuvieron igual representatividad (43% y 57%, respectivamente), así como las familias de escasos recursos y aquellas que no lo eran (45% y 55%, en igual orden). El 14% de los padres tuvo una educación inferior al nivel secundario y más de la mitad (56%), superior a este nivel. El 24% de los niños presentó asma intermitente leve, el 38% asma persistente leve, el 24% asma persistente moderado y el 14%, asma persistente grave.

El 65% (n = 147) de los padres informó el uso de MCA para tratar los síntomas de asma de sus hijos y el porcentaje de padres de raza negra (83%) que la utilizó fue significativamente mayor que el de aquellos caucásicos (64%) o hispanos (65%) ($?^2$ = 8.95, p = 0.01). Sustancialmente más padres de escasos recursos (81%) informaron el uso de MCA en comparación con aquellos con recursos (63%) ($?^2$ = 8.32, p = 0.004), al igual que aquellos que contaban con una educación inferior al nivel secundario (87%) respecto de los que habían cursado el secundario completo (75%) o un nivel educativo superior al secundario (65%) ($?^2$ = 6.03, p = 0.05). La utilización de MCA fue más alta en los niños con asma persistente ($?^2$ = 15.12 p = 0.002); empleaban este tipo de medicina el 81.25% de aquellos con asma persistente grave, 75.47% de los que presentaban asma persistente moderada, 77.78% de aquellos con asma persistente leve en comparación con el 50% de aquellos con asma leve intermitente (50%). No hubo diferencias en el empleo de MCA según la edad del niño.

Se informó el uso de un total de 399 terapias de MCA por parte de los 147 padres que las utilizaban. Aproximadamente el 43% de estas terapias se basaban en la medicina del cuerpo-mente (más del 50% en oraciones y, el resto, en ejercicios de respiración profunda y técnicas de relajación); aproximadamente el 38% empleaba terapias biológicas (23% productos naturales como hierbas o minerales y el 77% restante, productos de venta libre como *Vicks VapoRub*®), cerca del 10%, prácticas basadas en el cuerpo y de manipulación (casi todas masajes) y el 9% utilizaba estrategias de regulación de la temperatura/humedad; también hubo un caso de terapia energética con *Reiki*, uno de acupuntura y el restante era sometido a una terapia no invasiva denominada *Body talk*.

Se verificó una tendencia hacia una diferencia en el tipo de MCA y la raza (p = 0.07). Los padres caucásicos e hispanos emplearon terapias biológicas con sus hijos con mayor frecuencia que aquellos de raza negra (42% y 48% *versus* 34%, respectivamente). En tanto que los padres de raza negra (10%) y los caucásicos (9%) utilizaron terapias de manipulación con más habitualidad que los hispanos (7%). Las terapias basadas en el cuerpo y la mente fueron utilizadas con más frecuencia entre los padres negros (49%) e hispanos (41%) que entre aquellos caucásicos (36%). Estos últimos emplearon las estrategias de regulación de la temperatura/humedad con el doble de frecuencia que los padres de raza negra e hispanos (14% *versus* 7% y 3%, respectivamente). El uso de MCA difirió significativamente según los recursos (p = 0.009). Las terapias basadas en el cuerpo y la mente fueron utilizadas con más frecuencia por los padres con escasos recursos (49%) con respecto a aquellos que no eran pobres (35%), mientras que las terapias biológicas fueron empleadas más comúnmente por los padres con recursos (42%) en comparación con aquellos pobres (35%). El doble de los padres con recursos informaron la utilización de estrategias de control de la temperatura/humedad con respecto a los que contaban con escasos recursos (13% *versus* 6%, respectivamente).

Se encontró una tendencia hacia una diferencia en el tipo de MCA y la educación materna (p = 0.06). Las madres con educación superior al nivel secundario tuvieron mayor probabilidad de emplear terapias biológicas o estrategias de regulación de la temperatura/humedad que las restantes, mientras que aquellas con educación menor al nivel secundario y las que contaban con secundario completo tuvieron mayor probabilidad de emplear terapias basadas en la mente y el cuerpo en comparación con aquellas con nivel de educación más alto. No hubo diferencias en los tipos de MCA y la edad del niño o la gravedad del asma.

Entre los 225 padres, el 12% (n = 28) comunicó que no empleó tratamiento alguno, principalmente en los casos de asma leve intermitente y persistente leve, en tanto que el 28% (n = 62) utilizó medicinas alternativas. El uso fue mayor entre los niños con asma intermitente leve y persistente leve, aunque el 31% (n = 19) de los pacientes presentó asma persistente moderada a grave. El 22% de los padres (n = 50) informó el empleo de medicaciones antiinflamatorias sólo para tratar los síntomas de asma de sus hijos; el 38% de estos pacientes (n = 19) presentó asma persistente moderada a grave. El 38% de los padres (n = 85) utilizó medicinas complementarias (fármacos antiinflamatorios más terapias alternativas). La mayor utilización se observó en los niños con asma persistente leve a moderada (36% y 32%, respectivamente); el 13% (n = 11), en aquellos con asma leve intermitente y el 19% (n = 16), en los que presentaban asma persistente grave.

Discusión y conclusión

Según las autoras, este estudio demostró que un porcentaje sustancial de los padres de los niños

con asma (65%) utiliza terapias complementarias o alternativas para lograr el control de los síntomas de sus hijos. El uso de MCA fue más frecuente en los padres pertenecientes a minorías étnicas. Los padres con menores recursos tuvieron significativamente mayor probabilidad de emplear MCA que aquellos con recursos, al igual que los padres con educación inferior al nivel secundario. El uso de MCA fue más elevado en los grupos de padres cuyos hijos tuvieron asma persistente.
Las pruebas científicas disponibles no avalan la utilización de MCA para el tratamiento del asma. Dada su elevada prevalencia de uso en esta muestra, los profesionales deberían aprender acerca de las terapias de MCA para informar a los padres sobre sus ventajas y desventajas y mejorar potencialmente la adhesión al régimen terapéutico prescrito.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de los padres de los niños entre 5 y 12 años con asma utilizó medicina complementaria y alternativa?

A. Menos del 10%.
B. Más del 60%.
C. El 40%.
D. Más del 80%.

Respuesta Correcta

EL INDACATEROL ES UN NUEVO BRONCODILATADOR DE ACCION PROLONGADA CON UNA ELEVADA EFICACIA INTRINSECA

Suresnes, Francia

En cortes bronquiales humanos, el indacaterol se comporta como un beta2 agonista de acción prolongada, con elevada actividad intrínseca y rápido inicio de acción.

European Respiratory Journal 29(3):575-581, Mar 2007

Autores:
Nalline E, Trifilieff A, Molimard M
Institución/es participante/s en la investigación:
Versailles University

Título original:
Effect of Indacaterol, a Novel Long-Acting Beta2-Agonist, on Isolated Human Bronchi
Título en castellano:
Efecto del Indacaterol, un Nuevo Beta2 Agonista de Acción Prolongada, en Bronquio Humano Aislado

La terapia antiasmática mejoró sustancialmente gracias a la introducción de los $beta_2$ agonistas de acción prolongada (LABA [*long acting beta$_2$ agonists*]), como salmeterol y formoterol. Estos agentes se asocian con mejor control de los síntomas y de la función respiratoria, en comparación con los $beta_2$ agonistas de acción corta. De hecho, el agregado de LABA a dosis moderadas de corticoides inhalatorios se asocia con mejoría clínica más importante y reducción del riesgo de exacerbaciones en comparación con el incremento de la dosis de corticoides tópicos. Los LABA también son útiles en el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El efecto del salmeterol y formoterol parece tener la misma duración; sin embargo, ambos fármacos difieren en términos del tiempo hasta el comienzo del efecto broncodilatador y de la interacción con los receptores $beta_2$ adrenérgicos. Esta interacción es responsable de la respuesta intracelular, de la potencia y la eficacia de cada droga.
El indacaterol es un $beta_2$ agonista nuevo, creado para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los estudios en animales mostraron que la acción del indacaterol es más prolongada y que comienza a actuar antes que el salmeterol. Por su parte, los trabajos clínicos sugieren que el indacaterol podría administrarse una única vez por día, un hecho de gran importancia para aumentar el cumplimiento de la terapia.
En este trabajo, los autores evaluaron la relajación (potencia y eficacia máxima) y la duración del efecto en cortes aislados de bronquios expuestos a distintos LABA en reposo y después de la exposición a diversos estímulos constrictores.

Material y métodos
Se utilizó tejido pulmonar de 34 pacientes sometidos a cirugía por carcinoma; ninguno tenía antecedente de asma, las muestras se obtuvieron de tejido normal, por lo menos a unos 20 cm de la lesión maligna. Se removió el parénquima pulmonar y el tejido conectivo y se prepararon 8 a 24 anillos por cada bronquio.
En todos los experimentos se utilizó solución salina fisiológica o solución de Krebs; los preparados se colocaron en esta solución 15 a 20 minutos antes de cada experimento. En todos los estudios, los bronquios fueron sometidos primero a contracción máxima con acetilcolina (3 mM).
En primer lugar se establecieron las curvas de dosis y respuesta para cada una de las drogas a evaluar, en cortes bronquiales en reposo o después de la estimulación con histamina (10 µM, igual al 30% de la acetilcolina 3 mM) o carbacol (1 µM, 40% de acetilcolina 3 mM). Al final de cada experimento se agregó teofilina 3 mM para determinar la relajación máxima.
Una vez que se logró la meseta de la contracción, los preparados se incubaron durante 30 minutos en solución fisiológica (control) o con concentraciones con eficacia equivalente de formoterol o indacaterol que inhiben aproximadamente el 20% y 35% de la contracción asociada con carbacol. Por el contrario, el salmeterol –por su acción agonista parcial– no inhibe en más del 20% la contracción ocasionada por el carbacol. La duración de la acción se determinó en estudios de contracción neural colinérgica inducida por estimulación eléctrica (EE). En estos experimentos se agregó al medio montelukast e indometacina para evitar la influencia de la respuesta neural a los leucotrienos y a las prostaglandinas, respectivamente. La EE se realizó con 5 Hz cada 10 minutos; las contracciones ocasionadas representan el 20% a 50% de la contracción máxima inducida por acetilcolina 3 mM.
Se utilizó indacaterol, formoterol, salbutamol y salmeterol para determinar la capacidad de inhibir la contracción inducida por EE. La relajación máxima ($E_{máx}$) de cada $beta_2$ agonista se expresó como el porcentaje de la relajación ocasionada por teofilina 3 mM. La potencia se determinó en función de la concentración que indujo el 50% del efecto máximo de cada droga (EC_{50}).

Resultados
En condiciones de base, todos los fármacos evaluados indujeron relajación bronquial; en orden creciente, el efecto fue formoterol > indacaterol > salbutamol = salmeterol. La eficacia máxima fue formoterol > salbutamol > indacaterol = salmeterol. La potencia y la eficacia no fueron estadísticamente diferentes entre sí cuando se utilizó histamina como agente estimulante de la contracción. Por el contrario, la contracción previa con carbacol disminuyó la potencia del indacaterol, formoterol y salbutamol ($p < 0.01$ en todos los casos). Sin embargo, la reducción del efecto máximo de relajación sólo se observó para el formoterol, el salmeterol y el salbutamol.
En experimentos con carbacol 1 µM y en concentraciones que inducen el 20% y 35% de inhibición,

el formoterol y el indacaterol no alteraron la relajación bronquial inducida por isoprenalina. En cambio, en presencia de salmeterol (en una concentración que inhibe la contracción en un 20%) se observó una disminución significativa de la potencia de la isoprenalina. El inicio de acción del indacaterol fue semejante al del formoterol y del salbutamol; en cambio, el efecto comenzó mucho antes que con salmeterol.
La contracción inducida por EE se inhibió con todas las drogas: formoterol > salmeterol > indacaterol > salbutamol. La protección duró más de 12 horas con el indacaterol y con el salmeterol, 35 minutos con el formoterol y 15 minutos con el salbutamol. En dosis elevadas, el indacaterol, formoterol y salbutamol indujeron una inhibición casi completa de las contracciones asociadas con la EE.

Discusión
En este estudio se describió el perfil farmacológico del indacaterol en cortes bronquiales de seres humanos. El fármaco se comporta como un beta$_2$ agonista casi total, sin antagonizar la relajación inducida por isoprenalina. El indacaterol tiene un comienzo de acción similar al del salbutamol y su acción dura más de 12 horas.
El efecto del indacaterol sobre el tono basal o en el bronquio con contracción inducida por histamina fue aproximadamente 10 veces menos que el observado con formoterol; en cambio, fue casi 3 veces más potente que el del salbutamol y salmeterol. En los bronquios expuestos a carbacol, la eficacia de los compuestos se redujo en forma moderada o intensa, según la droga. En conjunto, los hallazgos sugieren que el formoterol y el indacaterol son agonistas casi completos, mientras que el salbutamol y el salmeterol parecerían ser agonistas parciales. Asimismo, los resultados avalan la teoría de los receptores: los agonistas parciales deben ocupar más estructuras que los agonistas completos y, en este contexto, el número de receptores funcionales es un factor decisivo en términos de respuesta farmacológica. En otras palabras, un agonista parcial puede comportarse como un antagonista en presencia de un agonista de mayor eficacia sobre el receptor.
En bronquios humanos aislados, el indacaterol tiene rápido inicio de acción, semejante al del salbutamol y del formoterol; estas propiedades permiten que estos fármacos puedan utilizarse como medicación de rescate.
La duración del efecto se determinó según el nivel de protección contra la broncoconstricción neural colinérgica inducida por la EE; en este contexto, el efecto protector del indacaterol y del salmeterol fue sustancialmente mayor al registrado con el formoterol y el salbutamol.
En el sistema utilizado en este estudio, la duración de acción del salmeterol coincide con lo que sucede en la práctica. En cambio, los resultados experimentales no reflejan lo observado *in vivo* con el formoterol. Posiblemente, agregan los autores, esta discrepancia se relacione con la alta concentración local que se logra después de la inhalación y con la interacción con el componente lipídico de la membrana.
En conjunto, las observaciones sugieren que, en el bronquio humano aislado, el indacaterol evita la contracción bronquial, tiene rápido inicio de acción y ejerce un efecto sostenido. Además, a diferencia del salmeterol, el indacaterol no antagoniza el efecto de la medicación de rescate. Todas estas propiedades parecen indicar que el indacaterol representa una opción farmacológica muy interesante como agonista beta$_2$ adrenérgico de efecto prolongado.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las acciones del indacaterol, en cortes de bronquio humano?

A. Rápido comienzo de acción.
B. Eficacia intrínseca elevada.
C. Acción prolongada.
D. Todas ellas.

Respuesta Correcta

LA EVALUACION DEL CONDENSADO DE AIRE EXHALADO PERMITIRA TRATAR MAS ESPECIFICAMENTE A LOS PACIENTES ASMATICOS

Charlottesville, EE.UU.

Los patrones obtenidos mediante resonancia magnética nuclear del condensado de aire exhalado pueden servir para diferenciar fenotipos, comprender los trastornos bioquímicos de la vía aérea que subyacen a la disfunción celular e identificar el trastorno que ocasiona síntomas asmáticos en un determinado paciente.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 175(10):975-976, May 2007

Autores:
Hunt J
Institución/es participante/s en la investigación:
University of Virginia

Título original:
If It Smells Like a Duck, It Might Be an Asthma Subphenotype
Título en castellano:
Si Tiene Olor a Pato, Posiblemente sea un Subfenotipo de Asma

Cada vez son más los profesionales que consideran que el asma no es un diagnóstico, a pesar de los esfuerzos del mercado para afirmar lo contrario. De hecho, el asma es un síntoma como lo es la diarrea. La identificación de la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con diarrea no puede realizarse según la gravedad o la presencia intermitente o persistente de los síntomas. Asimismo, los esfuerzos por controlar las deposiciones excesivas no serán útiles en tanto no se considere su causa. Imagine intentar estudiar las bases genéticas de la diarrea. Imagine evaluar la eficacia de una droga mediante el reclutamiento de cada sujeto con diarrea, sin importar el mecanismo involucrado, para efectuar un estudio de gran magnitud a la espera de obtener resultados aplicables a cada paciente en particular. Todo lo que se aplica a la diarrea se aplica, del mismo modo, al complejo sintomático llamado asma.
El estrechamiento de la vía aérea y las dificultades para respirar pueden deberse a la presencia de broncoespasmos, acumulación de células inflamatorias, tapones mucosos, disfunción del surfactante, edema, congestión vascular o anormalidades estructurales y funcionales, entre otras causas. Cada uno de los mecanismos mencionados puede tener causas subyacentes múltiples. En consecuencia, no es sorprendente que una única estrategia resulte insuficientemente diagnóstica y terapéutica ya que existen numerosos mecanismos subyacentes desconocidos o inadecuadamente evaluados hasta el momento.
Para optimizar las estrategias terapéuticas se intenta identificar las causas subyacentes de asma mediante la realización de diferentes pruebas a cada sujeto. El intento por descubrir el subfenotipo de asma es, en realidad, un esfuerzo por efectuar un diagnóstico real. Por ejemplo, se evalúa si la inhalación de alérgenos resulta en un proceso inflamatorio y si el reflujo gastroesofágico contribuye al cuadro. También puede medirse el oxido nítrico exhalado y las características del esputo inducido para cuantificar ciertos componentes inflamatorios a los cuales está dirigido ciegamente el tratamiento.
Actualmente se investiga la adquisición de información bioquímica sobre las vías de acceso a los alvéolos. Se evaluó el condensado de aire exhalado, un fluido corporal fácil de obtener y difícil de analizar. Mediante señales de dicho condensado obtenidas por resonancia magnética nuclear (RMN) se identificaron patrones espectroscópicos para diferenciar los pacientes con asma

clínicamente identificada de los sujetos sanos. No es posible comparar dicha técnica espectroscópica con el método diagnóstico de referencia para el asma. Esto se debe a que no existe método de referencia alguno, simplemente porque el asma no es un diagnóstico. Los patrones obtenidos mediante RMN del condensado de aire exhalado pueden servir para diferenciar fenotipos y comprender los trastornos bioquímicos de la vía aérea que subyacen a la disfunción celular. Es decir, pueden ser de utilidad para identificar el trastorno que ocasiona síntomas asmáticos en un determinado paciente.

Los patrones químicos que permiten identificar a los pacientes con síntomas asmáticos mediante RMN pueden atribuirse a la acetilación anormal y a la bioquímica de oxidación de la vía aérea. Si bien dichas vías existen habitualmente en el cuerpo humano, su importancia patológica a nivel pulmonar es desconocida. Como sucede con otras pruebas efectuadas en el aire exhalado, los efectos de la dilución y la contribución oral no se controlaron por completo hasta el momento. Es posible que la acetilación anormal se acompañe de alteraciones de oxidación y reducción y acidificación de la vía aérea, entre otros trastornos, lo cual brinda nuevos blancos terapéuticos. La validación de las técnicas diagnósticas no invasivas como la evaluación del patrón espectroscópico del condensado de aire exhalado mediante RMN permitirá identificar a los sujetos que obtendrán beneficios mediante la aplicación de nuevas terapias. En vez de administrar antioxidantes orales o soluciones alcalinas para tratar el asma, se puede evaluar su utilidad específica para el tratamiento de los trastornos de oxidorreducción y acidificación de la vía aérea. Los síntomas asmáticos se emplearán como una variable importante para la evaluación de los resultados terapéuticos. De este modo, la evaluación de nuevos agentes terapéuticos puede llevarse a cabo en los pacientes que presentan trastornos metabólicos identificados objetivamente en lugar de administrarlos para ver si funcionan en los sujetos asmáticos en general.

Previamente se utilizaron las anormalidades metabólicas de la vía aérea para tomar decisiones terapéuticas y los resultados fueron positivos. Cada vez es más posible identificar los trastornos metabólicos de la vía aérea más importantes. La validación de métodos diagnósticos no invasivos para estudiar el metabolismo pulmonar como la RMN del condensado de aire exhalado es promisoria. Una vez que la validación y estandarización de la técnica se lleve a cabo en su totalidad, se podrá, por ejemplo, identificar con exactitud el asma alérgico eosinofílico. Esto permitirá elegir el tratamiento específico para cada paciente con síntomas asmáticos sobre la base de un diagnóstico seguro y dejar a un lado las recomendaciones terapéuticas basadas en la gravedad del cuadro.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes opciones es correcta respecto del diagnóstico y tratamiento de los pacientes asmáticos?

A. Para optimizar las estrategias terapéuticas se intenta identificar las causas subyacentes de asma.
B. Los patrones obtenidos mediante RMN del condensado de aire exhalado pueden servir para diferenciar fenotipos y comprender los disturbios bioquímicos de la vía aérea que subyacen a la disfunción celular.
C. Los patrones espectroscópicos pueden ser de utilidad para diferenciar a los pacientes con asma clínicamente identificada de los sujetos sanos.
D. Los patrones obtenidos mediante RMN del condensado de aire exhalado pueden ser de utilidad para identificar el disturbio que ocasiona síntomas asmáticos en un determinado paciente.

Respuesta Correcta

SEGURIDAD DEL JARABE DE DESLORATADINA EN PACIENTES MENORES DE 2 AÑOS

San Diego, EE.UU.

En los niños de 6 meses a menos de 2 años con síntomas alérgicos, el jarabe de desloratadina es bien tolerado y se asocia con un perfil de seguridad general y cardíaca favorable.

Pediatric Asthma, Allergy & Immunology 19(2):91-99, Jun 2006

Autores:
Prenner B, Ballona R, Lorber R
Institución/es participante/s en la investigación:
Allergy Associates Medical Group

Título original:
Safety of Desloratadine Syrup in Children Six Months to Younger than 2 Years of Age: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study
Título en castellano:
Seguridad del Jarabe de Desloratadina en Niños de 6 Meses a Menos de 2 Años: Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo

Los antagonistas de los receptores H1 son empleados para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica. Entre los agentes de esta clase se incluye a la desloratadina, un metabolito de la loratadina sin efecto sedante y con eficacia y seguridad comprobadas en pacientes ? 12 años. En esta población, los efectos adversos del fármaco parecen ser leves a moderados, en tanto que la seguridad cardíaca no estaría afectada. A su vez, los resultados de un estudio referido a la seguridad de la administración de este agente en niños de 2 a 11 años no mostraron diferencias significativas entre éste y el placebo en términos de efectos adversos, y no se observaron efectos cardíacos significativos asociados con el uso.
El estudio del perfil farmacocinético del jarabe de desloratadina en niños ha mostrado que la actividad de las dosis de este agente ajustadas por edad en la población pediátrica resulta similar a la observada en los adultos que reciben tabletas de 5 mg. En estos últimos, la exposición farmacocinética a la desloratadina es similar a la correspondiente a los niños de 6 meses a < 1 año, en quienes se indica una dosis de 1 mg, y a la observada en los niños de 1 a 2 años, que reciben 1.25 mg.
La bibliografía médica es escasa en datos sobre el empleo de antihistamínicos en niños menores de 2 años. En particular, señalan los autores, hasta el momento no se ha estudiado la seguridad asociada con el uso del jarabe de desloratadina en esta población. En la presente investigación, el objetivo fue el análisis de la seguridad general y cardíaca del jarabe de desloratadina respecto del uso de placebo en una población de niños de 6 meses a < 2 años.

Material y métodos
Los pacientes incluidos en el estudio, de diseño aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, fueron asignados a terapia con jarabe de desloratadina o a un placebo de sabor similar. El agente fue administrado 1 vez por día durante un período de 15 días. Los niños de 6 meses a < 1 año recibieron una dosis de 1 mg, mientras que aquellos de 1 año a < 2 años fueron tratados con 1.25 mg.
La población constó de 255 niños tratados en 29 centros de los EE.UU., América Latina y Sudáfrica, quienes podían recibir la indicación de agentes antihistamínicos o tenían el antecedente de haberlos recibido. Los pacientes presentaban al menos uno de los siguientes signos o síntomas clínicos ante la ausencia de una enfermedad conocida, infecciosa y tratable: prurito nasal, estornudos, rinorrea, lagrimeo o hiperemia conjuntival y prurito cutáneo. La salud general de los

pacientes era buena, según la evaluación de los antecedentes médicos, el examen físico y el estudio por electrocardiograma (ECG). Fueron excluidos los individuos con alergia o intolerancia a antihistamínicos, hipersensibilidad al fármaco en estudio o sus excipientes, antecedente reciente de infección sinusal o del tracto respiratorio superior, o enfermedad clínicamente significativa.

Mediciones asociadas con la seguridad
Cada efecto adverso fue registrado según su duración, su nivel de gravedad y su relación con el fármaco en estudio. En cuanto al nivel de gravedad, los efectos fueron clasificados como leves, moderados, graves o potencialmente fatales; y en lo que se refiere a la relación del evento con el fármaco, ésta fue evaluada por los investigadores en términos de probabilidad. Al inicio del estudio y en los días 8 y 15, se realizaron exámenes físicos y evaluación por ECG. A partir de los resultados de esta última, de 12 derivaciones, se determinó la frecuencia ventricular y los intervalos PR, QRS, QT y QTc. En los días 8 y 15, el ECG se realizó entre 1 a 3 horas después de la administración del agente para determinar el efecto potencial de la máxima concentración de éste sobre la función cardíaca.
Los datos relacionados con los efectos adversos, las medicaciones concomitantes y la adhesión al estudio se obtuvieron por los registros diarios de los padres o tutores de los niños.

Resultados
La investigación incluyó a 127 pacientes < 1 año y a 128 < 2 años. El 6.9% de los niños tratados con desloratadina y el 4.0% de aquellos que recibieron placebo debieron interrumpir el tratamiento. El motivo más frecuente fue la falta de adhesión, la cual se observó en el 3.8% de los pacientes tratados con desloratadina y en el 0.8% de aquellos que recibieron placebo. Entre los que recibieron la medicación, los motivos que determinaron la falta de adhesión incluyeron la irritabilidad del niño, la administración de dosis bajas, la persistencia de los síntomas y la ingestión de otros fármacos concomitantes contraindicados en la investigación.

Características demográficas
Las edades promedio de los pacientes tratados con desloratadina o placebo fueron de 12.6 y 13.3 meses, respectivamente. Entre los primeros fue mayor la proporción de participantes de sexo masculino (56%), mientras que entre los segundos las niñas conformaron el 53% de la población.

Seguridad
El 67.2% de los pacientes tratados con desloratadina y el 58.9% de los que recibieron placebo presentaron efectos adversos durante el estudio. En la mayoría de los casos, la relación de estos eventos con la medicación evaluada fue considerada "poco probable". La frecuencia de aparición de efectos adversos que fueron considerados relacionados con la terapia fue del 26% en el primer grupo y del 21.8% en el segundo. Todos los efectos adversos relacionados con el tratamiento tuvieron gravedad leve a moderada. Estos eventos incluyeron irritabilidad (desloratadina: 6.9%; placebo: 5.6%), diarrea (6.1%; 2.4%), somnolencia (5.3%; 7.3%), anorexia (3.1%; 1.6%), aumento del apetito (2.3%; 2.4%), insomnio (2.3%; 0%) y fiebre (3.1%; 0.8%).
Se observó un efecto adverso grave en una niña de 11 meses tratada con placebo, quien presentó bronquiolitis viral leve con disnea, tos, sibilancias, fiebre y disfonía durante 5 días. Los investigadores consideraron la relación de este episodio con la medicación en estudio como "poco probable". Además, una niña de 21 meses tratada con desloratadina presentó un efecto adverso cardiovascular; según la evaluación de un cardiólogo local en el día 8, la paciente presentaba en ese momento una sobrecarga leve en el ventrículo derecho, no relacionada con el tratamiento, que se resolvió hacia el día 15. Sin embargo, según la evaluación posterior del ECG del día 8 realizada por otros especialistas, los resultados de este estudio fueron normales. Ningún paciente presentó modificaciones significativas en sus signos vitales. No se produjeron muertes durante el período de la investigación ni hasta 30 días después de que el último paciente completara el estudio.

Seguridad cardíaca: resultados del ECG
Al inicio, todos los parámetros electrocardiográficos analizados fueron comparables entre ambos grupos. En los días 8 y 15, no se observaron diferencias significativas entre éstos en términos de los cambios producidos desde el inicio de la investigación en la frecuencia ventricular y los intervalos PR, QRS, QT y QTc. En ambos grupos, la mayoría de los valores Fridericia y Bazett del

intervalo QTc en el último ECG disponible mostraron una variación ? 10% con respecto a los valores iniciales.

Discusión
Si bien los niños menores de 2 años con síntomas alérgicos son tratados cada vez con mayor frecuencia con antagonistas de los receptores H1, los indicios científicos acerca de la seguridad de esta intervención son escasos para esta población. Al respecto, los resultados de la presente investigación muestran que entre los niños de 6 meses a < 2 años, candidatos para el tratamiento antihistamínico o con el antecedente de haberlo recibido, la administración de jarabe de desloratadina es segura y bien tolerada. Estas observaciones se efectuaron a partir de la administración durante 15 días de dosis diarias de 1 mg en los niños < 1 año y de 1.25 mg en aquellos < 2 años. Estos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la seguridad y tolerabilidad del agente. La mayoría de los pacientes completó el período del estudio, sin interrupción del tratamiento por aparición de efectos adversos.
La aparición de diarrea y fiebre en la población estudiada podría asociarse con la infección viral. Por ello, señalan los autores, es necesario realizar nuevas investigaciones en una población de mayor tamaño y durante un período estacional no asociado con la aparición de enfermedades virales.
Los resultados también muestran que la indicación de jarabe de desloratadina a los niños de 6 meses a < 2 años constituye una intervención segura en términos de la función cardíaca reflejada por los registros ECG. Los parámetros correspondientes a la frecuencia cardíaca y a los valores de PR, QRS, QT y QTc no se modificaron significativamente entre el inicio de la investigación y su final. La seguridad cardíaca de esta intervención se observó tanto en los niños < 1 año como en aquellos < 2 años.
En conclusión, la administración de jarabe de desloratadina tiene un excelente perfil de seguridad general y cardíaca y buena tolerabilidad en pacientes de 6 meses a < 2 años con síntomas alérgicos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la frecuencia aproximada de aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento frente a la indicación de desloratadina en pacientes menores de 2 años?

A. Menor de 10%.
B. Entre 10% y 30%.
C. Entre 30% y 50%.
D. Mayor del 50%.

Respuesta Correcta