

Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas

Camilo Andrés Restrepo-Álvarez¹, José Alejandro Galeano-Toro¹, Carolina Hincapié-Osorno², Fabián Jaimes³

RESUMEN

En esta edición de la Ronda Clínica y Epidemiológica analizamos cuatro artículos que consideramos importantes para la práctica clínica. El estudio del grupo SPIROMICS busca replantear la necesidad de la espirometría para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), especialmente en los pacientes con antecedente de tabaquismo que tienen función pulmonar normal, pero desarrollan desenlaces de enfermedad pulmonar crónica. Borja-Gómez y colaboradores, por otro lado, validan un enfoque sistemático para descartar infecciones bacterianas invasivas en niños febriles menores de 3 meses. El estudio de Talan y colaboradores estima la utilidad del tratamiento antibiótico con trimetoprim-sulfametoxazol, adicional al drenaje quirúrgico, como una estrategia para mejorar la curación de abscesos en piel en una población con alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Por último, el estudio del grupo EAT que analiza la introducción de alimentos alergénicos en lactantes a partir de los 3 meses, como una estrategia para proteger contra el desarrollo de reacciones alérgicas alimentarias posteriores.

PALABRAS CLAVE

Alimentación Mixta; Antibacterianos; Combinación Trimetoprim y Sulfametoxazol; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Espirometría; Fiebre; Hábito de Fumar; Hipersensibilidad a los Alimentos; Lactancia Materna; Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina

¹ Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médica y cirujana, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Profesor Titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fabián Jaimes; fabian.jaimes@udea.edu.co

Recibido: diciembre 20 de 2016

Aceptado: marzo 14 de 2017

Cómo citar: Restrepo-Álvarez CA, Galeano-Toro JA, Hincapié-Osorno C, Jaimes F. Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. Iatreia. 2017 Abr-Jun;30(2):238-246. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n2a13.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: journal club

In this edition of *Ronda Clínica y Epidemiológica* four articles that we consider important for clinical practice are analyzed. The study by the SPIROMICS group wanted to rethink the use of spirometry for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mainly in symptomatic patients with smoking history and preserved pulmonary function, but with outcomes similar to those developed in chronic pulmonary disease. Borja Gómez et al. aimed at validating a step-by-step approach for young febrile infants, in order to discard an invasive bacterial infection. The study by Talan et al. wanted to demonstrate that antibiotic therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole, in addition to surgical drainage, was associated with a higher cure rate for cutaneous abscesses compared to placebo in a population with high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Lastly, the EAT study analyzed the early introduction of allergenic foods in breast-fed infants, starting at the age of 3 months, as a strategy to protect them against the development of posterior food allergy.

KEY WORDS

Anti-Bacterial Agents; Breast Feeding; Fever; Food Hypersensitivity; Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus; Mixed Feeding; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Smoking; Spirometry; Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS SÍNTOMAS EN FUMADORES CON FUNCIÓN PULMONAR CONSERVADA: ¿ES VERDADERAMENTE NECESARIA LA ESPIROMETRÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE EPOC?

Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374(19):1811-21.

Pregunta: los pacientes con hábito o antecedente de tabaquismo que tienen síntomas respiratorios, a pesar de presentar función pulmonar preservada por

espirometría, ¿desarrollan hallazgos clínicos e imagenológicos compatibles con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?

Diseño: cohorte prospectiva multicéntrica.

Lugar: Estados Unidos.

Participantes: se estudiaron 1812 pacientes entre 40 y 80 años con antecedente o hábito de tabaquismo (más de 20 paquetes/año en algún momento de la vida), independientemente de si tenían o no un diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva (1). Incluyeron también controles asintomáticos sin antecedente o hábito de tabaquismo ($n = 199$; 9,9 %). Se excluyó a los pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva diferente a la EPOC, historia de tratamiento que pudiera interferir con los resultados, índice de masa corporal mayor de 40 kg/m^2 , enfermedad cardiovascular inestable o intolerancia a broncodilatadores (1,2). Los pacientes con antecedente de tabaquismo se clasificaron en dos grandes grupos según el grado de obstrucción medido por espirometría: 1) aquellos con función pulmonar preservada, definida como un índice de volumen de espiración forzada en el primer segundo/capacidad vital forzada (*Forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity*, FEV_1/FVC) ≥ 0.7 con FVC en el rango normal; 2) pacientes con EPOC leve a moderada definida según un estado GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 1 o 2 según la FEV_1 posbroncodilatador. Luego, dividieron cada uno de estos grupos en asintomáticos si presentaban un puntaje en el *COPD assessment test* (CAT) < 10 o sintomáticos si presentaban un CAT ≥ 10 , y así obtuvieron cuatro grupos excluyentes entre sí (tabla 1).

Mediciones y desenlaces: presencia de exacerbaciones, distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos y adelgazamiento de las paredes de las vías aéreas o presencia de enfisema, evidenciados por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Se definió la exacerbación como la necesidad de atención médica por empeoramiento de los síntomas respiratorios o la necesidad de glucocorticoides sistémicos o antibióticos; se la midió con un índice de exacerbaciones anuales. Se definió enfisema como una imagen de -950 unidades Hounsfield en la TCAR, y el grado de adelgazamiento de las paredes de las vías aéreas mediante el valor de P_{10} (definido como la

Tabla 1. Subgrupos de los pacientes con hábito o antecedente de tabaquismo, según la función pulmonar y la sintomatología

	CAT <10	CAT ≥ 10
FEV1/FVC ≥ 0,7 con FVC en rango normal	n = 424 (21,1 %)	n = 425 (21,1 %)
EPOC leve a moderada	n = 337 (16,8 %)	n = 626 (31,1 %)

raíz cuadrada del área de la pared en un corte transversal de una vía aérea que tiene 10 mm de perímetro en la luz).

Resultados: se encontró una prevalencia de pacientes sintomáticos entre fumadores con función pulmonar preservada ligeramente menor que entre los fumadores con EPOC leve o moderada (50 % versus 65 %, respectivamente), pero mayor que el 16 % de sintomáticos entre los controles que nunca fumaron. La mediana de seguimiento fue de 829 días y se encontró un índice de exacerbaciones por año mayor entre los pacientes fumadores sintomáticos con función pulmonar preservada en comparación con los pacientes fumadores asintomáticos y los controles sanos ($0,27 \pm 0,67$ versus $0,08 \pm 0,31$ ($p < 0,001$) y $0,03 \pm 0,21$ ($p < 0,001$)) (1,2). La distancia en la prueba de caminata de 6 minutos fue menor en pacientes fumadores sintomáticos con función pulmonar preservada que en pacientes fumadores asintomáticos ($410,2 \pm 96$ metros versus $461,7 \pm 91,4$ metros, $p < 0,05$) (1,2). Aunque en el primer grupo no se presentó mayor porcentaje de enfisema comparado con los asintomáticos ($1,6 \pm 2,2$ % versus $2,0 \pm 2,1$ %, respectivamente; $p = 0,99$), sí se presentó mayor adelgazamiento de las paredes de la vía aérea (Pi10 de $3,73 \pm 0,09$ versus $3,70 \pm 0,09$; $p = 0,002$). El análisis ajustado por edad, etnia, índice de masa corporal, tabaquismo activo, asma, sexo, antecedente de falla cardíaca y antecedente de reflujo gastroesofágico demostró mayor riesgo de exacerbaciones en pacientes con CAT ≥ 10 que en aquellos con CAT < 10, ambos dentro del grupo de fumadores con función pulmonar preservada (RR = 2,9; IC95 % = 1,71-4,90).

Conclusión: los pacientes sintomáticos con historia de tabaquismo o tabaquismo activo, a pesar de tener una función pulmonar conservada a la luz de la espirometría, tienen un riesgo mayor de exacerbaciones y de detrimento en la capacidad de actividad física comparados con sus pares asintomáticos. Esto sugiere

que el uso de la espirometría no siempre es el método más adecuado para definir el diagnóstico de EPOC.

Comentario: las guías GOLD recomiendan que el diagnóstico de EPOC se debe acompañar de una confirmación espirométrica en el paciente que presente una clínica sugestiva (3). El estudio actual sugiere que la ausencia de obstrucción del flujo de aire evidenciada por la espirometría no necesariamente descarta la enfermedad crónica pulmonar, la cual se manifiesta en mayor frecuencia de exacerbaciones y detrimento en la capacidad de hacer actividad física. Es necesario tener en cuenta, sin embargo, que no está claro el número de pacientes que fueron pérdidas de seguimiento y la población de estudio no se obtuvo de forma aleatoria entre la población general. De este modo, los voluntarios que se presentaron posiblemente lo hicieron porque presentaban síntomas respiratorios. A pesar de estas limitaciones, parece claro que existe una proporción no determinada, pero importante de pacientes a quienes se les descarta EPOC por una espirometría normal, pero que siguen el curso clínico de una enfermedad pulmonar crónica. Por tal motivo, es necesario un estudio diagnóstico basado en desenlaces, que muestre la efectividad clínica y la relación costo-beneficio de que estos pacientes sean tratados como una EPOC, a pesar de no tener un patrón obstructivo en la espirometría.

UN NUEVO ENFOQUE PARA EL MANEJO DE LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN LACTANTES

Gomez B, Mintegi S, Bressan S, et al. Validation of the "Step-by-Step" approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154381.

Pregunta: ¿El enfoque "paso a paso" tiene mejor rendimiento comparado con estrategias previas como los criterios de Rochester y el puntaje de laboratorio para descartar infección bacteriana invasiva (IBI) en

lactantes menores de 90 días con fiebre de origen desconocido?

Diseño: estudio observacional multicéntrico prospectivo.

Lugar: 11 hospitales europeos.

Pacientes: se incluyeron lactantes con edad de 90 días o menos, que ingresaron al servicio de urgencias con una temperatura medida en casa o en el servicio $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y en los que se planteaba el diagnóstico de una fiebre de origen desconocido por tener un examen físico normal, sin diarrea ni signos o síntomas respiratorios. Se excluyeron los pacientes con un origen claro de la fiebre después de una historia clínica y un examen físico cuidadosos, que no presentaran fiebre al ingresar al servicio de urgencias, negativa de participar y aquellos a quienes les faltara una o más de las pruebas obligatorias: cintilla urinaria, urocultivo por técnica aséptica, recuento de leucocitos, proteína-C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y hemocultivo (4).

Mediciones y desenlaces: este enfoque evaluaba criterios clínicos y de laboratorio de acuerdo con su relevancia clínica; el primero de ellos es la apariencia del niño definida por su aspecto general, trabajo respiratorio y perfusión de la piel, o si se encontraba algún dato en el examen físico que hiciera sospechar sepsis. El segundo elemento era la edad, en la que se tuvo en cuenta un punto de corte ≤ 21 días. El tercer elemento era la leucocituria identificada por la cintilla urinaria y las últimas variables eran las pruebas de laboratorio: $\text{PCT} \geq 0,5 \text{ ng/mL}$; $\text{PCR} > 20 \text{ mg/L}$ y conteo absoluto de neutrófilos (CAN) $\geq 10\,000/\mu\text{L}$. Todo lo anterior para definir a los pacientes con alto o bajo riesgo de tener una IBI (hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo [LCR] positivo), en los que se consideraban contaminantes las siguientes bacterias: *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus viridans* y difteroides. Se definieron como infecciones bacterianas no invasivas (non-IBI) el crecimiento de más de $10\,000 \text{ UFC/mL}$ en el urocultivo con leucocituria asociada o la gastroenteritis bacteriana confirmada por coprocultivo.

Resultados principales: se incluyeron 2185 lactantes, de los cuales a 87 (3,9 %) se les diagnosticó IBI y a 417 (19,1 %), non-IBI. La parte inicial del algoritmo que constaba de apariencia general anormal ($\text{RR} = 3,56$;

$\text{IC95 \%} = 2,32\text{-}5,46$); edad ≤ 21 días ($\text{RR} = 4,26$; $\text{IC95 \%} = 2,58\text{-}7,04$) y presencia de leucocituria ($\text{RR} = 2,37$; $\text{IC95 \%} = 1,19\text{-}4,71$), identificó al 79,3 % de los pacientes con IBI y al 98,5 % de aquellos con non-IBI. En la segunda parte del algoritmo, donde se medían la $\text{PCT} \geq 0,5 \text{ ng/mL}$ ($\text{RR} = 7,68$; $\text{IC95 \%} = 2,97\text{-}19,89$) y la $\text{PCR} > 20 \text{ mg/L}$ o el $\text{CAN} \geq 10\,000/\mu\text{L}$ ($\text{RR} = 4,85$; $\text{IC95 \%} = 1,36\text{-}17,76$), se evaluó a 1211 pacientes con buena apariencia, entre 22 y 90 días y con fiebre de origen desconocido, pero sin leucocituria y se encontró que 18 (1,5 %) tenían IBI y 6 (0,5 %), non-IBI. El enfoque propuesto tuvo sensibilidad del 92 %, VPN del 99,3 % y -LR del 0,17; mientras que los criterios de Rochester y el puntaje de laboratorio tuvieron un -LR de 0,41 y 0,48, respectivamente.

Conclusión: el enfoque “paso a paso” demostró sensibilidad y exactitud mejores que los criterios de Rochester o el puntaje de laboratorio para identificar a los niños con bajo riesgo de IBI. Es necesario tener precaución en pacientes con fiebre de poco tiempo de evolución debido a que los marcadores séricos pierden exactitud, por lo que se recomienda una observación estrecha en el servicio de urgencias incluso si los exámenes complementarios están normales.

Comentario: actualmente existen varias estrategias para el enfoque de los niños con síndrome febril, entre ellas los criterios de Filadelfia (4,5), Rochester (5,6) y Boston (6,7), que permiten definir cuáles son los pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana grave que son buenos candidatos para manejo ambulatorio sin tratamiento antibiótico empírico. Lo anterior debido a que la mayoría de los síndromes febriles en los pacientes entre 1 y 36 meses de edad son de origen viral, principalmente asociados a virus respiratorio sincitial y enterovirus (7,8). El enfoque “paso a paso” propuesto acá busca combinar criterios clínicos y de laboratorio y evitar procedimientos invasivos como la punción lumbar, que se recomienda en los criterios de Filadelfia y Boston de manera sistemática en pacientes con fiebre de origen desconocido. Aunque el enfoque propuesto tuvo buena sensibilidad y VPN, hay que tener en cuenta que el -LR no fue inferior a 0,1, valor considerado óptimo para la capacidad de descartar una enfermedad. Finalmente, es importante anotar que los principales factores asociados con IBI fueron la apariencia del paciente, la edad y la presencia de leucocituria en la tirilla para orina. A

pesar de la esperada variabilidad entre observadores con respecto a la primera característica, en general es válido afirmar que no son necesarios exámenes ni procedimientos complejos para el enfoque de estos pacientes.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ADICIONAL AL DRENAJE QUIRÚRGICO DE LOS ABSCESOS EN PIEL, ¿EXISTE ALGÚN BENEFICIO?

Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Lovecchio F, Karras DJ, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374(9):823-32.

Pregunta de investigación: ¿El uso de trimetoprim-sulfametoxazol es superior al placebo para la curación de abscesos en piel no complicados, en pacientes ambulatorios, mayores de 12 años que fueron tratados con drenaje quirúrgico?

Diseño: ensayo clínico.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: doble ciego.

Período de seguimiento: tres semanas para la visita de curación o hasta dos meses para el seguimiento extendido.

Lugar: cinco hospitales de Estados Unidos.

Pacientes: mayores de 12 años con lesión en la piel sospechosa de absceso de acuerdo con el examen físico y el resultado del ultrasonido, o solamente el examen físico más salida de material purulento durante la exploración quirúrgica. Adicionalmente, la lesión debía haber estado presente por menos de una semana y medir al menos 2 cm de diámetro. Se analizaron los pacientes según la intención de tratar modificada 1 (mITT-1) y por protocolo (9).

Intervención: los pacientes se asignaron en razón 1:1 a 7 días de antibiótico con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 160/800 mg o placebo, dos veces al día. El seguimiento se hizo con citas a los 3 o 4 días (inicio del tratamiento), 8 a 10 días (finalización del tratamiento), 14 a 21 días (visita de prueba de curación) y 49 a 63 días (seguimiento extendido). La adherencia se evaluó con la visualización de los sobres de

pastillas o con un registro de la toma y la entrevista con el paciente.

Desenlace principal: curación clínica del absceso en la visita de prueba de curación o antes. Definieron curación como aquel paciente que no cumplía los criterios de falla del tratamiento: fiebre asociada a la infección, aumento en las dimensiones del eritema mayor del 25 % de las medidas basales o empeoramiento del edema y el dolor a la palpación durante la primera evaluación (día 3 o 4); fiebre, ausencia de disminución en las dimensiones del eritema o ausencia de disminución en el edema o dolor a la palpación en la visita al finalizar el tratamiento (días 8 a 19); y fiebre o más que un leve eritema, edema o dolor a la palpación en la visita de prueba de curación (días 14 a 21).

Desenlace secundario: curación completa (resolución de todos los síntomas y signos de la infección o mejoría tal que no hubiera necesidad adicional de antibióticos o procedimientos de drenaje quirúrgico), cambio en el tamaño del eritema, presencia de edema o induración y dolor a la palpación, infección invasiva (sepsis, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, fascitis necrosante o neumonía), infecciones de piel en el mismo o diferente sitio, hospitalizaciones, infecciones similares en personas de la misma casa, días de ausentismo escolar o laboral y días de uso antibiótico.

Resultados principales: se incluyeron 1265 pacientes para la asignación aleatoria y 1247 recibieron al menos una dosis de TMP/SMX o placebo (98,6 %), que corresponden al grupo de mITT-1. De estos, 1057 entraron al análisis por protocolo y 1013 completaron el seguimiento extendido. La longitud promedio de los abscesos fue de 2,5 cm en ambos grupos y la longitud promedio del eritema fue de 7,0 cm en el grupo que recibió TMP/SMX y de 6,5 cm en el grupo del placebo. Se obtuvo aislamiento de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) en 274 (43,5 %) de los pacientes que recibieron TMP/SMX y en 291 (47,2 %) de los que recibieron placebo, y el 97,4 % de los MRSA eran susceptibles a TMP/SMX. La curación del absceso fue mayor tanto en la población mITT-1 como en el análisis por protocolo en los pacientes tratados con TMP/SMX (80,5 % y 92,9 %, respectivamente), comparados con los que recibieron placebo (73,6 % y 85,7 %, respectivamente) ($p \leq 0,005$). El TMP/SMX fue superior al placebo en la mayoría de los desenlaces secundarios, con el

resultado de menores tasas de drenajes quirúrgicos (3,4 % versus 8,6 %), infecciones cutáneas en otros sitios (3,1 % versus 10,3 %) o infecciones entre los miembros del hogar (1,7 % versus 4,1 %). Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos (42,7 % versus 36,1 %), en su mayoría leves y del tracto gastrointestinal.

Conclusión: en poblaciones con alta prevalencia de MRSA se evidencia mayor curación de los abscesos cutáneos que habían sido drenados, cuando se adiciona tratamiento antibiótico con TMP/SMX.

Comentario: el TMP/SMX es un tratamiento eficaz para un gran número de infecciones, especialmente de los tractos respiratorio y urinario, por lo que es importante tener en cuenta que con su uso indiscriminado se puede inducir resistencia especialmente en cepas de *Escherichia coli* y *Streptococcus pneumoniae*, de las que se sabe que al menos 30 % son resistentes (8,10). Aunque se considere un tratamiento económico, ampliamente disponible y efectivo, no es inocuo para los pacientes debido a que se puede asociar con complicaciones graves como colitis por *Clostridium difficile*, alteraciones renales y electrolíticas, interacciones medicamentosas y reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (9,11). Aunque varios estudios han intentado demostrar la utilidad del tratamiento antibiótico en los pacientes con abscesos en piel (10-13), este es el primero que, por su diseño y tamaño de muestra, logra demostrar un beneficio para el manejo de estas infecciones. Resultaría interesante explorar la eficacia del antibiótico de acuerdo con el tamaño de la lesión, ya que se incluyen abscesos entre 0,5 y 16 cm sin incluir la zona de eritema que fue hasta de 49 cm de longitud, debido a que en la actualidad la mayoría de las guías y expertos consideran que el tratamiento con incisión y drenaje es suficiente para pacientes sanos con abscesos en piel incluso hasta de 5 cm (10,11) (12,13). Asimismo, la aplicabilidad en nuestro medio es discutible, dado que el MRSA como causa de infecciones de la piel y los tejidos blandos adquiridas en la comunidad probablemente sea inferior al 20 % (12,14).

¿CUÁNDO INICIAR LOS ALIMENTOS ALERGÉNICOS EN LACTANTES?

Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of

allergenic foods in breast-fed infants. N Engl J Med. 2016;374(18):1733-43.

Pregunta de investigación: ¿en lactantes alimentados con leche materna, la introducción a partir de los 3 meses de alérgenos dietéticos comunes puede disminuir la incidencia de alergias alimentarias, comparada con la alimentación exclusivamente con leche materna durante aproximadamente 6 meses?

Diseño: ensayo clínico.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: los participantes en el estudio no estaban cegados con respecto a la intervención. Las evaluaciones clínicas como el estado del eczema las hicieron médicos ciegos a la asignación del tratamiento, y los desenlaces se basaron en medidas objetivas de sensibilización efectuadas por personal del estudio cegado a la asignación (15).

Periodo de seguimiento: entre 1 y 3 años.

Lugar: Reino Unido.

Pacientes: infantes de tres meses de edad, producto de un embarazo simple que fueran amamantados exclusivamente y reclutados de la población general en Inglaterra y Gales.

Intervención: los participantes en el grupo de introducción estándar de alimentos recibieron exclusivamente leche materna aproximadamente hasta los 6 meses de edad, después de lo cual se permitió el consumo de alimentos alergénicos a discreción de los padres. Los participantes en el grupo de introducción temprana fueron sometidos a pruebas de sensibilidad cutánea al inicio del estudio y posteriormente se introdujeron seis alimentos alergénicos: leche de vaca (yogur) primero, seguida (en orden aleatorio) por el maní, huevo de gallina cocinado (hervido), ajonjolí y pescado blanco; en último lugar se introdujo el trigo. Los bebés en el grupo de introducción estándar no se sometieron a pruebas cutáneas de entrada porque los resultados podrían haber influido en el momento de la introducción de alimentos alergénicos. Los lactantes en el grupo de introducción temprana que tenían una pápula de cualquier tamaño en la prueba inicial de punciones cutáneas se sometieron a un reto alimenticio abierto que totalizó 2 g de proteína de ese alimento. Se les pidió a las familias de los recién

nacidos en el grupo de introducción temprana que tenían resultados negativos en la prueba cutánea o que los tenían positivos, pero con resultados negativos en el reto alimenticio, continuar alimentando con 2 g de la proteína alergénica dos veces por semana. Se instruyó a las familias de los lactantes que tuvieron un resultado positivo en el reto alimenticio para evitar dar a los niños estos alimentos y continuar alimentándolos con los otros.

Desenlace principal: el desenlace primario fue la alergia probada entre 1 y 3 años de edad a uno a más de los seis alimentos de introducción temprana.

Resultados principales: se reclutó a 1303 lactantes de tres meses de edad alimentados exclusivamente con leche materna que fueron asignados a la introducción temprana de los seis alimentos alergénicos o al manejo estándar recomendado actualmente en el Reino Unido que es lactancia materna exclusiva hasta aproximadamente los 6 meses de edad. En el análisis por intención de tratar, la reacción alérgica a uno o más alimentos se desarrolló en 7,1 % de los pacientes del grupo de introducción estándar (42 de 595 participantes) y en el 5,6 % de aquellos con inducción temprana (32 de 567) (RR = 0,8, IC95 % = 0,51-1,25). En el análisis por protocolo, la prevalencia de alergia a cualquier alimento fue significativamente menor en el grupo de introducción temprana (2,4 % versus 7,3 %, RR = 0,33; IC95 % = 0,13-0,83), al igual que la prevalencia de la alergia al maní (0 % frente a 2,5 %, $p = 0,003$) y de alergia al huevo (1,4 % frente a 5,5 %, $p = 0,009$). No hubo diferencias significativas con respecto a la leche, el ajonjolí, el pescado o el trigo. El consumo de 2 g por semana de proteína de cacahuete o de 4 g de proteína de huevo se asoció con una prevalencia significativamente menor de alergias a esos alimentos en una relación dosis/respuesta. Menos de la mitad de los participantes del grupo de intervención temprana fueron adherentes al protocolo, comparados con un 93 % de adherencia en el grupo estándar, y no se presentaron reacciones anafilácticas en ningún niño.

Conclusión: el ensayo no mostró la eficacia de la introducción temprana de alimentos alergénicos en un análisis por intención de tratar. No se descarta que la eficacia potencial de dicha estrategia sea dependiente de la adherencia y de la cantidad de proteínas recibidas.

Comentario: la alimentación hace parte de las actividades fundamentales que perpetúan la especie.

Estamos tan bien desarrollados biológicamente que inmediatamente nacemos, nuestras madres están en la capacidad de suplir dicha necesidad. En las guías de recomendaciones para la lactancia de los Estados Unidos (13,16) se indica el inicio de la lactancia materna justo después del parto. Asimismo, la OMS recomienda el inicio de la lactancia materna durante la primera hora de vida (14,17). En cambio, a pesar de que en las recomendaciones de guías de Colombia (15,18) y de la OMS (14,17) está la introducción de otros alimentos a partir de los 6 meses, aún hay mucha controversia respecto al momento ideal para hacerlo. Una de las preocupaciones más grandes al respecto es la referente a las reacciones alérgicas. Recientemente, Du Toit y colaboradores (16,19) mostraron en un ensayo clínico controlado (*Learning Early about Peanut Allergy, LEAP*) que la introducción temprana del maní podría ser beneficiosa para reducir en un 80 % la respuesta alérgica al mismo en niños con alto riesgo (eczema grave y/o alergia al huevo). También se han planteado estudios observacionales con diferentes tipos de alimentos que sugieren que la exposición temprana al maní (17,20), al huevo (18, 21) y a la leche de vaca (19,22) podría disminuir el desarrollo de alergias. Perkin y colaboradores (15,20) nos traen un novedoso ensayo clínico en el que intentan resolver la incógnita respecto a si la introducción temprana de alérgenos dietéticos puede disminuir la incidencia de alergias alimentarias. Si bien no se encontró evidencia de la eficacia de la intervención en el análisis por intención de tratar, sí se halló un efecto aparentemente protector en el análisis por protocolo, que podría explicarse por la mayor frecuencia de no adherencia al protocolo de introducción temprana, comparada con la alimentación estándar.

Son muchas las incógnitas existentes respecto a la alimentación, entre las que se destacan las causas potenciales de la alergia a alimentos: componentes de la dieta materna e infantil, la obesidad o el momento de introducción de los alimentos. Si bien todavía falta mucho por conocer al respecto, está claro que se trata de un fenómeno común con una prevalencia acumulada de 3 % a 10 % (21,23), lo que tiene un impacto significativo en los costos y la calidad de vida. Por ahora seguiremos con grandes inquietudes sobre las alergias alimentarias, pero la evidencia actual sugiere que la introducción temprana de alimentos podría

ser segura y potencialmente eficaz si los padres están dispuestos a ponerla en práctica.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleecker E, Hoffman EA, et al. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). *Thorax*. 2014 May;69(5):491-4. DOI 10.1136/thoraxjnl-2013-203897.
2. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016 May;374(19):1811-21. DOI 10.1056/NEJMoa1505971.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Barcelona: GOLD; 2016 [cited 2016 Nov 18]. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016. Available from: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
4. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993 Nov;329(20):1437-41.
5. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994 Sep;94(3):390-6.
6. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):22-7.
7. Nield LS, Kamat D. Fiebre sin Foco. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF Nelson Tratado de Pediatría. 20ª ed. España: Elsevier; 2016. p. 1336-46.
8. Agudelo M, Rodriguez CA, Vesga O. Trimetoprim-Sulfametoxazol. En: Vesga O, Vélez LA, Leiderman EW, Restrepo AM. Enfermedades Infecciosas de Homo Sapiens. Medellín: CIB; 2015. p. 523-38.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb;52(3):285-92. DOI 10.1093/cid/cir034.
10. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med*. 2010 May;55(5):401-7. DOI 10.1016/j.annemergmed.2009.03.014.
11. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Liveness T, Williams J, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med*. 2010 Sep;56(3):283-7. DOI 10.1016/j.annemergmed.2010.03.002. Erratum in: *Ann Emerg Med*. 2010 Nov;56(5):588.
12. Valderrama SL, Gualtero S, Rodriguez J, Osorio J, Alvarez CA, Gil F. Risk Factors Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Complicated Skin and Soft Tissue Infection (CSSTIs) in Colombia. In: ID Week. Clinical Infectious Diseases: Bone and Joint, Skin and Soft Tissue [Internet]. New Orleans: ID Week; 2016 [cited 2016 Nov 27]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2016/webprogram/Paper60161.html>
13. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos Oficina para la Salud de la Mujer. ¿Cuándo debería empezar a amamantar? En: Guía fácil para la lactancia [Internet]. Washington, DC: DHHS; 2016. p. 5-7 [consultado 2016 Nov 28]. Disponible en: <https://www.in.gov/icw/files/lactancia.pdf>
14. Organización mundial de la salud [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2017 [consultado 2016 Nov 28]. Inicio temprano de la lactancia materna. Disponible en: http://www.who.int/elena/titles/early_breastfeeding/es/.
15. Colombia. Ministerio la protección social; Organización Panamericana de la Salud; Atención Integral a las Enfermedades Prevalentes de la infancia. Guía para la atención y la consejería de la niñez en la familia [Internet]. Bogotá: OPS; 2010 [consultado 2016 Nov 28]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov>.

co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/GUIA-PARA-LA-ATENCION-DE-LA-NINEZ-EN-LA-FAMILIA.pdf

16. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015 Feb;372(9):803-13. DOI 10.1056/NEJMoa1414850. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(4):398.
17. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):984-91. DOI 10.1016/j.jaci.2008.08.039.
18. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):807-13. DOI 10.1016/j.jaci.2010.07.028.
19. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):77-82.e1. DOI 10.1016/j.jaci.2010.04.020.
20. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 2016 May;374(18):1733-43. DOI 10.1056/NEJMoa1514210.
21. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010 May;303(18):1848-56. DOI 10.1001/jama.2010.582.

