

¿PRODUCE EL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO PROLONGADO ALGUN EFECTO ADVERSO A NIVEL DEL TUBULO RENAL EN NIÑOS?

Columnista Experto de SIIC

Dr. László Csáthy, MD, PhD, MRCPCH

Consultor de Pediatría y Neonatología, Departamento de Pediatría,
Kenézy County Hospital, Debrecen, Hungría



en colaboración con

Anna V. Oláh (PhD, Departamento de Pediatría, Universidad de Debrecen),

Béla Clemens (MD, PhD, Departamento de Neurología, Kenézy County Hospital), **Ilona György** (MD, PhD, Departamento de Pediatría, Universidad de Debrecen), **József Varga** (PhD, Centro de Medicina Nuclear, Universidad de Debrecen)

Otro trabajo publicado: Csathy L, Olah AV, Clemens B, Gyorgy I, Varga J: «Urinary N-acetyl-beta-D- glucosaminidase in epileptic children treated with antiepileptic drugs», *Archives of Disease in Childhood* 83(5):420-422, Nov 2000

Debrecen, Hungría (**especial para SIIC**)

La duración del tratamiento y la administración de tratamiento combinado afectan la actividad de la N-acetil-β-D-glucosaminidasa en el túbulo renal.

RESUMEN

Se investigó la alteración de la función renal inducida por el uso prolongado de fármacos antiepilépticos en 72 niños epilépticos de 3 a 18 años. La duración del tratamiento varió entre 1 y 13 años. Cuarenta y cuatro pacientes recibían monoterapia y 28, tratamiento combinado. Los fármacos utilizados fueron: ácido valproico, carbamazepina, etosuximida, clonazepam, clobazepam y vigabatrina. En 65 casos, las concentraciones plasmáticas de los medicamentos se encontraban en el rango terapéutico. En los siete restantes, estaban ligeramente elevados. En 33 casos se observó elevación de la actividad urinaria de N-acetil-β-glucosaminidasa (NAG). La incidencia de índices patológicos de NAG fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado ($p < 0.05$) que en el de monoterapia. También se observaron diferencias significativas en los índices de NAG de los pacientes según la duración del tratamiento ($p < 0.001$).

Estos resultados sugieren que el uso crónico de algunos fármacos antiepilépticos (FAE), pese a mostrar concentraciones sanguíneas normales, puede alterar la función tubular y esta disfunción se manifestaría en síntomas clínicos. Por lo tanto, se recomienda el control de la función tubular.

Palabras clave: N-acetil-β-D-glucosaminidasa, función tubular, fármacos antiepilépticos, nefrotoxicidad.

ABSTRACT

The renal functional modification induced by long term use of antiepileptic drugs was investigated in 72 epileptic children aged 3-18 years. The length of treatment varied from 1 to 13 years. 44 children were on monotherapy and 28 on combined therapy. The drugs used were: valproic acid, carbamazepine, ethosuximide, clonazepam, clobazepam, vigabatrin. In 65 cases, the plasma concentrations of the drugs were in the therapeutic range. In the remaining seven cases, the plasma levels of the drugs were slightly elevated. In 33 cases, elevated urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity was found. The incidence of pathological NAG indices was significantly higher in the combined therapy group ($p < 0.05$) than in the monotherapy group. There were also significant differences in the NAG indices of patients depending on the duration of the therapy ($p < 0.001$). These results suggest that chronic use of some antiepileptic drugs (AEDs) –in spite of normal blood levels– may alter tubular function, and these dysfunctions may manifest in clinical symptoms. Therefore screening of the tubular function is highly recommended.

Key words: N-acetyl-β-D-glucosaminidase, tubular function, antiepileptic drugs, nephrotoxicity, children.

INTRODUCCION

De acuerdo con lo informado por varios estudios clínicos, se ha aceptado que la elevación de la concentración urinaria de la enzima N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG) (E.C.: 3.2.1.30) es un marcador de daño tubular.¹⁻⁴ Después de la administración de fármacos antiepilépticos por períodos prolongados pueden producirse efectos colaterales adversos (EA), como alteraciones en la función renal.⁵⁻¹³ El objetivo de este estudio fue medir la excreción urinaria de NAG en niños epilépticos y evaluar su actividad como indicador de EA del tratamiento instituido.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron en el estudio 72 pacientes de 3 a 18 años, con diferentes síndromes epilépticos. La duración del tratamiento varió entre 1 y 13 años. Los pacientes se agruparon según este parámetro (tabla 1). Cuarenta y cuatro niños recibían monoterapia y 28, tratamiento combinado (tablas 2 y 3).

TABLA 1. Número de pacientes y valores de NAGir según la duración de la terapia.

Duración de la terapia	< 5 años	5-9 años	> 10 años
Totales de pacientes por categoría	35	26	11
No. pacientes con NAGir normal/NAGir patológica	19/16	16/10	4/7
Valores medios de NAGir	1.02	0.97	2.17
Desvío estándar	0.66	0.53	1.85

Análisis de varianza de una vía; $p < 0.001$.

TABLA 2. Número de pacientes y valores de NAGir según el tipo de terapia.

Tipo de terapia	Monoterapia	Terapia combinada
Número de pacientes	44	28
Número de pacientes con NAGir patológica	15 (34%)*	18 (64%)*
Valores medios de NAGir	0.99**	1.52**
Desvío estándar	0.73	1.21

* $p < 0.05$, prueba de χ^2 .

** $p < 0.05$, prueba de la σ de Welch.

TABLA 3. Droga utilizada, número y valores de NAGir urinaria de pacientes que recibieron monoterapia o terapia combinada.

Droga utilizada	No. de casos	No. de casos con NAGir patológica	NAGir [media ± DE]
Monoterapia			
Carbamazepina	23	6	0.79 ± 0.41*
Acido valproico	20	9	1.23 ± 0.95*
Etosuximida	1	0	0.70
Terapia combinada			
Carbamazepina + Acido valproico	8	3	1.31 ± 0.79
Carbamazepina + otro	9	3	2.04 ± 1.77
Acido valproico + otro	11	4	1.24 ± 0.81

* $p > 0.05$, prueba de la σ de Welch.

$p > 0.1$, análisis de varianza de una vía.

En 65 pacientes, las concentraciones plasmáticas de las drogas se encontraban en el rango terapéutico. Sólo en siete casos, éstas eran más elevadas (ácido valproico > 10 µg/ml en dos casos, carbamazepina

> 100 µg/ml en cinco casos). Los pacientes no presentaron signos de disfunción renal. Ninguno de ellos había recibido tratamiento con aminoglucósidos desde el diagnóstico de epilepsia. La determinación de NAG se describió con anterioridad y los valores normales para la edad ya fueron publicados (tabla 4).^{14,15}

TABLA 4. Valores índice de NAG urinaria en niños sanos (media ± DE).

Edad (años)	Número de pacientes	Creatinina urinaria (mmol/l)	Índice NAG (µmol/min/mmol creatinina)
1-2	19	4.14 ± 1.76	1.33 ± 0.91
3-4	27	6.50 ± 3.83	0.54 ± 0.28
5-6	15	6.69 ± 3.34	0.47 ± 0.22
7-8	19	7.45 ± 3.48	0.34 ± 0.26*
9-10	17	11.30 ± 3.67	0.27 ± 0.18
11-12	15	11.40 ± 3.16	0.29 ± 0.15
13-14	11	12.64 ± 7.64	0.25 ± 0.11

* distribución no gaussiana.

Los valores normales de las concentraciones de NAG dependen de la edad y, por lo tanto, los hallazgos sólo pueden ser comparados entre grupos etarios limitados. Para comparar los resultados se introdujo un nuevo parámetro: el índice relativo de NAG (NAGir). El valor índice de NAG de cada paciente se dividió por el límite superior del rango normal (media + 2 DE) de la cohorte correspondiente. Cuando el valor del NAGir es inferior a 1 representa condiciones normales. Un valor igual o superior a 1 indica tubulopatía. Se aplicó la prueba de χ^2 para comparar las frecuencias de los valores anormales de NAGir después de la administración de diferentes fármacos o con distintos períodos de tratamiento.¹⁶ El Comité de Ética de nuestro hospital autorizó la realización del estudio. Los padres de los pacientes otorgaron el consentimiento informado de rigor.

RESULTADOS

Se observó que la distribución de los valores de NAGir de los pacientes depende significativamente de la duración del tratamiento ($p < 0.001$, análisis de varianza de una vía) (tabla 1). Es decir, la duración del tratamiento afecta el desarrollo de tubulopatía y su gravedad. Los valores urinarios de NAGir en niños epilépticos que recibieron monoterapia o tratamiento combinado se resumen en la tabla 2. También se observó que estos valores eran significativamente más elevados en el grupo que recibió el tratamiento combinado (1.52 ± 1.21 vs. 0.99 ± 0.73 ($p < 0.05$, prueba d de Welch). La incidencia de valores anormales fue significativamente mayor ($p < 0.05$, prueba χ^2) en el grupo que había recibido tratamiento combinado (64%) que en los tratados con monoterapia (34%) (tabla 2). La agrupación de pacientes de acuerdo con la monoterapia aplicada reveló que el NAGir fue más elevado en los niños tratados con ácido valproico que en los que recibieron carbamazepina (1.23 ± 0.95 vs. 0.789 ± 0.41 , respectivamente), pero la diferencia no fue significativa ($p > 0.05$, prueba d de Welch). En el grupo de tratamiento combinado, los valores de NAGir no dependieron de la medicación ($p > 0.1$, análisis de varianza de una vía) (tabla 3).

DISCUSION

La duración del tratamiento médico de los pacientes epilépticos en la mayoría de los casos es muy prolongada. Aunque la dosis de los fármacos se ha estandarizado, pueden existir importantes diferencias entre los individuos en el efecto terapéutico y en la sensibilidad a un agente en particular. Cuanto menor es la brecha entre las concentraciones necesarias para producir un efecto terapéutico y un efecto tóxico, mayor es la necesidad de controlar los niveles plasmáticos de la medicación con el fin de mantenerse dentro de valores seguros. Cinco de los siete pacientes con niveles séricos elevados de FAE tuvieron valores patológicos de NAGir.

El tratamiento anticonvulsivo puede alterar diversas funciones fisiológicas. Aunque a menudo se realizan determinaciones bioquímicas séricas y análisis de orina en pacientes epilépticos medicados con estos fármacos y ocasionalmente se detectan evidencias de toxicidad hepatorenal, los resultados suelen ser normales. Estos hallazgos plantearon dudas acerca de la validez del análisis de orina como método confiable para detectar las alteraciones renales en sus estadios iniciales, y si se lo debería incluir o no entre los exámenes de rutina realizados en pacientes epilépticos.

El objetivo de este estudio fue detectar estas anomalías y determinar si eran secundarias a la administración de un solo fármaco o de varios. El autor y sus colaboradores midieron la concentración de NAG durante el tratamiento crónico con agentes anticonvulsivos en niños epilépticos. En coincidencia con resultados anteriores, se observó que la duración del tratamiento se relaciona con el desarrollo de nefrotoxicidad.^{10-13,17-19} Se observaron diferencias significativas en el NAGir de los pacientes según la duración del tratamiento. Esto significa que este parámetro afecta el NAGir. Este alcanzó valores significativamente más elevados en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de monoterapia. Se requieren más datos para demostrar que los individuos que recibieron tratamiento combinado durante más de 10 años tuvieron una excreción de NAG aún más elevada que los grupos restantes. No fue posible descartar que la modificación de la función tubular fuera secundaria a la inducción de la enzima tubular por los FAE.

De acuerdo con los hallazgos informados, se sugiere que el tratamiento combinado (y en ciertos casos, también la monoterapia durante más de 10 años) representa un riesgo de alteración de la función tubular. Por esta razón, se recomienda controlar la función tubular en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos y determinar sus niveles plasmáticos cuando se obtengan valores patológicos de NAG, para indicar las modificaciones de las dosis que sean necesarias.

BIBLIOGRAFIA

1. Csáthy L, Pócsi I. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase determination in new-borns and children: Methods and diagnostic applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995;33:575-87.
2. Price RG. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982;23:98-134.
3. Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, De Angelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978;64:751-60.
4. Watanabe K, Kojima K, Fukuda J, Ohbayashi K, Kobayashi T, Iwase S. Reliability of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase as an indicator of renal tubular damage in neonates. *Biol Neonate* 1987;52:16-21.
5. Lenoir GR, Perignon JL, Gubler MC, Broyer M. Valproic acid: a possible cause of proximal tubular renal syndrome. *J Pediatr* 1981;98:503-4.
6. Lin CY, Chiang H. Sodium valproate induced interstitial nephritis. *Nephron* 1988;48:43-6.
7. Hogg RJ, Sawyer M, Hecox K, Eigenbrodt E. Carbamazepine induces acute tubulointestinal nephritis. *J Pediatr* 1981;98:830-2.
8. Ray-Chaudhuri K, Pye IF, Boggild M. Hypersensitivity to carbamazepine presenting with a leukemoid reaction, eosinophilia, erythroderma, and renal failure. *Neurology* 1989;39:436-8.
9. Silvermann SH, Gribetz D, Rausen AR. Nephrotic syndrome associated with ethosuximide. *Am J Dis Child* 1978;132:99-101.
10. Novo MLP, Izumi T, Yokota K, Fukuyama Y. Urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase by patients with epilepsy. *Brain & Development* 1993;15:157-60.
11. Otsuka T, Sunaga Y, Hikima A. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase and guanidinoacetic acid levels in epileptic patients treated with anti-epileptic drugs. *Brain & Development.* 1994;16:437-40.
12. Tseng CL, Wang PJ, Tsau YK, Lin MY, Shen YZ. Urinary of N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) in children receiving antiepileptic drugs. *Acta Paed Sin* 1992;33:251-6.
13. Yüksel A, Cengiz M, Seven M, Cengiz S, Cenani A. N-acetyl- β -glucosaminidase and α -galactosidase in children receiving antiepileptic drugs. *Paediatr Neurol* 1999;20:24-6.
14. Pócsi I, Csáthy L, Oláh AV, Price RG. Assay of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in neonate urine: comparison of two new colorimetric methods using "MNP-GlcNAc" and "VRA-GlcNAc" as substrates. *Ann Clin Biochem* 1992;29:292-5.
15. Oláh AV, Csáthy L, Pócsi I, Price RG. Reference ranges for urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase /NAG/ in healthy children determined with three colorimetric methods using PNP-GlcNAc MNP-GlcNAc and VRA-GlcNAc as substrates. *Ann Clin Biochem* 1994;31:77-78.
16. Armitage P. Statistical methods in medical research. Blackwell Sci Publ, 1971.
17. Verrotti A, Greco R, Pascarella R, Matera V, Morgese G, Chiarelli F: Renal tubular function in patients receiving anticonvulsant therapy: a long-term study. *Epilepsia.* 2000, 41: 1432-5.
18. Altunbasak S, Yildizdas D, Anarat A, Burgut HR: Renal tubular dysfunction in epileptic children on valproic acid therapy. *Pediatr-Nephrol.* 2001;16:256-9.
19. Hurkacz M, Wiela-Hojenska A, Orzechowska-Juzwenko K, Kozik A, Unolt J: Monitoring of renal function in epileptic children and teenagers treated with valproic acid or carbamazepine in concomitant therapy with tiagabine. *Pol-Merkuriusz-Lek.* 2001;11: 480-3

LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* AUMENTA EL RIESGO DE DIARREAS EN NIÑOS

Douglas J. Passaro

Investigador de la División de Epidemiología y Bioestadística, University of Illinois- Chicago.
Ultimo trabajo publicado: *Acute Helicobacter pylori infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children*, Pediatrics 108(5):e87, 2001.

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

En una entrevista exclusiva concedida al **doctor Tamás Decsi**, el **doctor Douglas Passaro** presentó las conclusiones de su investigación sobre la relación entre la infección por *H. pylori* y el riesgo de diarreas en los niños. El **doctor Decsi** es Investigador del Departamento de Pediatría de la Universidad de Pécs, en Hungría, y Columnista Experto de **SIIC**. Es autor del trabajo *Aporte de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en las dietas para los lactantes* (<http://www.siicsalud.com/dato//dat018/00622047.htm>).

El trabajo desarrollado por el **doctor Passaro** y su equipo demostró que la infección aguda por *Helicobacter pylori* se relaciona con un aumento del riesgo de diarreas en los niños.

Según explicó el investigador, el estudio se llevó a cabo entre más de 300 niños de seis meses a 12 años de edad, de una región de Perú, cercana a Lima. Inicialmente y en forma diaria, se recogió información sobre el estado de salud de los pequeños. Cada cuatro meses se obtuvieron muestras de sangre, a partir de las cuales se determinó la presencia de anticuerpos contra la bacteria.

La incidencia de la infección por *H. pylori* fue del 12% anual. Los expertos observaron que los niños que habían contraído la infección durante el período estudiado habían padecido diarrea durante más días, y con mayor frecuencia que los que permanecieron seronegativos, o que presentaban una infección persistente.

El **doctor Passaro** explicó estas conclusiones en su diálogo con **SIIC**. Sus trabajos científicos anteriores fueron publicados en las revistas Pediatrics, American Journal of Gastroenterology, y Clinical Infectious Diseases, entre otras.

SIIC: Doctor Passaro, ¿qué evidencias previas existían acerca de la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la diarrea?

Dr. Douglas Passaro: Antes de la culminación de nuestro trabajo, no se había demostrado que existiese una asociación entre la infección por *H. pylori* y la diarrea. Existen unas pocas evidencias que indican que la infección crónica o prevalente resulta en una enfermedad diarreica.

Un estudio desarrollado en Bangladesh no mostró ninguna asociación entre la seroprevalencia del *H.*

pylori y la enfermedad diarreica en los niños; sus autores fueron el doctor Rahman y sus colegas, y el trabajo se publicó en 1999 en el Journal of Tropical Pediatrics. Por otra parte, estudios realizados en Alemania, como el del doctor Rothenbacher publicado en 2000 en el Journal of Infectious Diseases, demostraron que los niños seropositivos para la infección por *H. pylori* tenían probabilidades aproximadamente un tercio menores que los seronegativos, de haber tenido diarreas recientes.

En un estudio conducido en un orfanato de Tailandia por el doctor Isenbarger y sus colegas, no se encontró asociación alguna entre la infección por *H. pylori* y la diarrea, con la importante excepción de aquellos que la habían contraído recientemente. Estos resultados se publicaron en 1998, en el American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.

La infección por *H. pylori* predispone a las personas a padecer tipos de cólera más graves (según informó el doctor Clemens en el Journal of Infectious Diseases), pero probablemente se asocia de manera más importante con esta enfermedad en los niños.

Datos aún no publicados de nuestro grupo de trabajo indican que cuanto menor es la edad del grupo estudiado, es más fuerte la asociación entre el cólera y la infección por *H. pylori*. Yo interpreto que esto significa que la infección aguda, y no la crónica, lleva a una enfermedad diarreica.

SIIC: ¿Cuáles eran las características clínicas y socioeconómicas de los niños que estudiaron?

D.P.: El nivel socioeconómico de los niños estudiados era bastante uniforme. Todos ellos vivían en la misma ladera de una colina en un pequeño barrio, y en un entorno pobre, aunque no en la pobreza

extrema según los estándares peruanos. Durante el período estudiado se observó una rápida construcción y modernización, por lo cual los estimadores de, por ejemplo, el porcentaje de hogares con electricidad y agua corriente, aumentaron rápidamente. Hablando claramente, menos de la mitad de los hogares disponía de agua corriente en 1990, pero en los últimos años de la década más del 50% de las familias disponía de ella, y la mayoría tenía electricidad en ese momento.

SIIC: Ustedes informaron, en promedio, 4 episodios de diarrea por año entre estos niños. ¿Se identificó al agente causal en estos casos? ¿Considera que hubiese sido importante hacerlo?

D.P.: Identificamos al agente causal solamente en una fracción de los casos, por lo cual no obtuvimos un poder estadístico suficiente como para informar estos datos. Sin embargo, tuvimos muy presente el hecho de que estos datos hubiesen sido útiles. Esta es la naturaleza de los análisis de datos secundarios.

Esperamos poder desarrollar un estudio similar en el futuro, con un componente de laboratorio más detallado.

SIIC: Ustedes concluyeron que los días de diarrea podían atribuirse a la infección por H.

pylori. ¿Implica esta conclusión que la bacteria tiene un papel causal en la diarrea?

D.P.: La fracción de casos de diarrea "atribuible" al *H. pylori* es una construcción estadística, útil principalmente para los encargados de desarrollar políticas de salud pública.

En realidad, es poco lo que comprendemos del mecanismo que está detrás de esta asociación.

Recientemente hemos perfeccionado una prueba no invasiva para medir la acidez gástrica, que esperamos utilizar para investigar si la infección aguda por *H. pylori* es seguida por una hipoclorhidria. Esto nos daría una evidencia de la bacteria causa aclorhidria, y sugeriría un posible mecanismo.

SIIC: ¿Qué otros aspectos de este tema deberían investigarse en el futuro?

D.P.: Estos hallazgos podrían ser utilizados por los encargados de desarrollar políticas de salud pública, en los análisis de la relación costo - beneficio de la profilaxis para la infección por *H. pylori* en los niños.

En el futuro, los estudios fenotípicos de la infección aguda por *H. pylori* brindarían información importante sobre el comportamiento de esta patología. El problema principal es identificar a la infección aguda por *H. pylori*: aún no sabemos con seguridad cómo se presenta, y si la mayoría de los casos es subclínica.

Las observaciones del doctor Passaro indican que los niños infectados por el Helicobacter pylori tienen un riesgo aumentado de padecer diarreas. Según señala el experto, el mecanismo que determina esta asociación aún no es conocido.

EL CONTACTO CON ANIMALES SE ASOCIA CON UN MENOR RIESGO DE ALERGIA EN LOS NIÑOS

Dr. Dennis R. Ownby

Profesor de Pediatría y de Medicina. Jefe de la Sección de Alergia e Inmunología. Medical College of Georgia.

Ultimo trabajo publicado: *Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age*, Journal of the American Medical Association 288:963-972, 2002.

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

La exposición a animales domésticos en los primeros meses de vida disminuye el riesgo de atopía en los niños. Una de las hipótesis que explican este hecho, según detalló el **doctor Dennis Ownby**, indica que **"la exposición a niveles aumentados de un alérgeno en la infancia bloquea al sistema inmunológico en la respuesta al mismo alérgeno, en etapas posteriores de la vida"**.

El **doctor Ownby**, quien se desempeña como investigador en alergia e inmunología en el Medical College of Georgia, ha publicado trabajos en *Annals of Allergy, Asthma and Immunology, Journal of Allergy and Clinical Immunology* y *Chest*, entre otras revistas médicas de prestigio. Uno de los temas centrales a los que se dedica su grupo es el de los factores relacionados con el asma y las alergias en los niños.

Recientemente, el **doctor Ownby** presentó los resultados de una investigación en la cual evaluó la relación entre la exposición a gatos y perros en el hogar durante el primer año de vida, y el riesgo de desarrollar atopía posteriormente. El trabajo se llevó a cabo con una cohorte de niños nacidos en una región suburbana de Michigan, entre 1987 y 1989. Un total de 474 pequeños fueron evaluados anualmente, hasta los 6.7 años en promedio.

En estas evaluaciones, explicó el investigador, se realizaron pruebas de sensibilidad cutánea frente a alérgenos comunes, así como análisis de detección de IgE específicas.

La prevalencia de atopía a los 6 o 7 años, de acuerdo con las pruebas cutáneas, fue del 33% entre los niños que no habían estado en contacto con animales domésticos en su primer año de vida, del 34% entre los que habían convivido con una sola mascota, y del 15.4% para los expuestos a dos o más animales. Los porcentajes de niños de cada grupo con resultados positivos en las determinaciones de IgE fueron 38, 41 y 18%, respectivamente.

El **doctor Ownby** y sus colaboradores concluyeron, a partir de estos resultados, que el contacto con animales en los primeros meses de vida tiene un efecto protector frente a la sensibilización alérgica. En un diálogo exclusivo con **SIIC**, el investigador planteó las hipótesis que explican este fenómeno.

SIIC: Doctor Ownby, ¿podría describirnos el Children Allergy Study?

Dr. Dennis Ownby: El objetivo principal del Children Allergy Study era investigar las relaciones entre la exposición temprana a los factores del ambiente y el riesgo de alergias y asma en los niños. Nosotros considerábamos que existían muchos estudios que habían evaluado las relaciones individuales entre un factor del ambiente, como por ejemplo el humo de tabaco, y una patología, como el asma, pero queríamos saber cuáles de estas exposiciones eran las más importantes.

SIIC: ¿Qué evidencias anteriores existían sobre la relación entre el contacto con animales en los primeros años de vida y el riesgo de alergia?

D.O.: Existen unos pocos estudios que indican que la exposición temprana a los perros y los gatos incrementa el riesgo de que un niño sea alérgico frente a estos animales, pero estos estudios fueron en su mayoría de diseño retrospectivo, y evaluaron un número pequeño de niños. Se publicaron otros trabajos que evaluaron la exposición temprana a alérgenos, y que mostraron que ésta incrementaba la probabilidad de desarrollar alergia posteriormente. Consideradas en conjunto, estas investigaciones formaron la base para la suposición de que el contacto temprano con gatos y perros incrementa el riesgo de alergia frente a ellos.

SIIC: ¿Cómo puede explicarse el efecto protector observado?

D.O.: Actualmente existen dos hipótesis diferentes que explican por qué el contacto con gatos y perros parece tener un efecto protector. La primera de ellas indica que estos animales incrementan los niveles de endotoxinas (productos de la lisis de las bacterias comunes) en el hogar. La exposición de los

infantes a estas concentraciones levemente superiores en su hogar altera o acelera el desarrollo de su sistema inmunológico, reduciendo las probabilidades de que el niño presente respuestas de tipo alérgico.

La segunda hipótesis se relaciona con la teoría de la tolerancia inmunológica. Muchos estudios realizados con animales han mostrado que la exposición a niveles aumentados de un alérgeno en la infancia bloquea al sistema inmunológico en la respuesta al mismo alérgeno en etapas posteriores de la vida. Este efecto se ve a menudo cuando se incluye al alérgeno en altas dosis en los alimentos que se dan a los animales jóvenes.

Algunos científicos creen que nuestro estudio apoya la idea de que el contacto con gatos y perros en el hogar resulta en una exposición a mayores concentraciones de alérgenos de estos animales.

Este elevado nivel de exposición durante el primer año de vida conduce a la tolerancia inmunológica. Esta tolerancia frente a alérgenos de perros y gatos podría llevar al desarrollo de tolerancia frente a otros alérgenos, como los de algunas plantas, por ejemplo la ambrosía.

SIIC: Ustedes observaron un menor riesgo en asociación con el contacto con dos o más animales. Sin embargo, el contacto con uno solo no se relacionó con el mismo efecto. ¿Cómo puede explicarse este resultado?

D.O.: Nosotros no observamos que la exposición a una mascota no tenga ningún efecto, sino que el efecto no fue tan importante ni tan frecuente como el producido por el contacto con dos animales o más. Este hecho puede explicarse de varias maneras. Si hubiésemos estudiado a más niños, es posible que hubiésemos podido mostrar que el efecto de la exposición a un solo animal era tan significativa como el efecto del contacto con dos, aunque no de la misma magnitud.

También es posible que hubiésemos debido medir otras variables para el análisis, por ejemplo, puede ser que el peso de los animales que están en el hogar sea un mejor predictor del riesgo de alergia que el número de ellos. Un perro de 40 kilos podría producir un efecto mayor al de tres gatos de 4 kilos.

Tal vez deberíamos haber medido las concentraciones de endotoxinas en el hogar, dado que podrían correlacionarse con la disminución del riesgo de alergia más que el número de animales, suponiendo que existen variaciones en la cantidad de endotoxinas que éstos aportan al ambiente.

SIIC: ¿Qué otros estudios se llevarán a cabo en este grupo de niños?

D.O.: Esperamos tener el financiamiento necesario para estudiar esta misma cohorte de niños por segunda vez durante su adolescencia, para ver si el aparente efecto protector de la exposición temprana a gatos y perros se mantiene.

Las observaciones del doctor Ownby indican que los niños que están en contacto con animales domésticos durante los primeros meses de vida tienen un riesgo disminuido de desarrollar respuestas atópicas. Las investigaciones futuras demostrarán cuál es el mecanismo responsable de esta asociación.