

Resúmenes SIIC

REVISAN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SINUSITIS BACTERIANA AGUDA

Saint Louis, EE.UU.

Estudio de revisión con presentación de un caso sobre la sinusitis bacteriana aguda, su diagnóstico, tratamiento y prevención de potenciales complicaciones.

New England Journal of Medicine 351(9):902-910, Ago 2004

Autores:

Piccirillo J

Institución/es participante/s en la investigación:

Clinical Outcomes Research Office, Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.

Título original:

[Acute Bacterial Sinusitis]

Título en castellano:

Sinusitis Bacteriana Aguda

Introducción

Un hombre de 43 años de edad tenía antecedentes de congestión nasal, secreciones retror nasales y astenia. Había empleado un descongestivo nasal de venta libre y paracetamol, sin obtener alivio de los síntomas. Durante los últimos días había presentado dolor y sensación de presión facial que no respondió a los descongestivos. Además, su secreción nasal había cambiado de clara a amarilla. ¿Cómo debe ser tratado?

El problema clínico

La sinusitis bacteriana aguda es una infección de los senos paranasales con inflamación de la nariz. Por lo general, aparece como complicación de una infección viral del tracto respiratorio superior. Los síntomas incluyen congestión nasal, secreción nasal purulenta, malestar en los maxilares, hiposmia o anosmia, tos, dolor o presión facial que aumenta con la inclinación hacia adelante, cefalea, fiebre y malestar general. Los hallazgos del examen físico incluyen edema nasal turbio, costras nasales, material purulento en la cavidad nasal y en la faringe posterior, y ausencia de transluminación en los senos maxilares. Un desafío particularmente dificultoso es distinguir las sinusitis bacterianas de las virales. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad rinoviral mejora en 7 a 10 días, por lo que el diagnóstico de sinusitis bacteriana requiere la persistencia de los síntomas durante más de 10 días o el empeoramiento de éstos luego de 5 a 7 días. Los síntomas de sinusitis viral incluyen fiebre similar a la de sinusitis bacteriana; no obstante, el color claro y la escasa consistencia de la secreción nasal en la sinusitis viral, y el color amarillo verdoso y la consistencia espesa en la bacteriana, contribuyen a diferenciarlas. Los estudios efectuados durante las dos últimas décadas han indicado que *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los principales patógenos bacterianos identificados en los episodios de sinusitis bacteriana de los adultos. Las potenciales complicaciones de la sinusitis bacteriana incluyen la extensión local con osteítis de los huesos sinusales, la infección de la cavidad intracraneana y la celulitis orbitaria,

junto con la diseminación de las bacterias en el sistema nervioso central que puede producir meningitis, abscesos cerebrales o infección de los senos venosos intracraneos, incluido el seno cavernoso.

Diagnóstico y estrategias

El diagnóstico clínico de la sinusitis bacteriana aguda se hace fundamentalmente sobre la base de los antecedentes médicos, las manifestaciones clínicas y los hallazgos del examen físico. La prevalencia de sinusitis bacteriana aguda entre los adultos que concurren a centros de medicina general con síntomas de sinusitis es de aproximadamente el 50%; esta prevalencia puede ascender al 80% entre los pacientes que se presentan a las consultas otorrinolaringológicas. La sinusitis aguda se define radiológicamente por la presencia de opacidad sinusal completa, por el nivel hidroaéreo, o el engrosamiento marcado de la mucosa; no obstante, la radiografía no puede ser empleada para diferenciar las sinusitis bacterianas de las virales. Las imágenes obtenidas por tomografía computarizada proporcionan una visión detallada de los senos paranasales, aunque esta técnica no se emplea rutinariamente para la evaluación de las sinusitis no complicadas. Sus limitaciones incluyen la falta de correlación entre la ubicación de los síntomas sinusales y los hallazgos tomográficos, la imposibilidad de diferenciación entre las sinusitis bacterianas y virales, y la elevada frecuencia de hallazgos anormales en personas asintomáticas. Los datos disponibles sugieren que los medicamentos de venta libre para el tratamiento de los síntomas de la sinusitis tienen efecto mínimo. El objetivo del tratamiento general es establecer un medio ambiente nasal más normal mediante la vaporización y la humidificación, y la reducción de la viscosidad y la secreción nasal. El empleo de descongestivos tópicos durante más de 5 días produce la aparición de síntomas de rebote, que deberían ser evitados.

Sinusitis no complicada

Están indicados los antibióticos para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda. Los objetivos de la terapia antibiótica consisten en disminuir la gravedad y duración de los síntomas, y prevenir la aparición de complicaciones. Los estudios sobre la efectividad de la terapia antimicrobiana con frecuencia están comprometidos por limitaciones metodológicas; entre ellas, la inclusión de pacientes con sinusitis viral, la falta de demostración de la curación bacteriológica mediante el cultivo del aspirado nasal, y el inadecuado seguimiento para detectar sinusitis crónica entre los pacientes con síntomas persistentes. Los agentes antimicrobianos empleados con mayor frecuencia para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda incluyen las penicilinas y sus derivados, las tetraciclinas, como la doxiciclina, los macrólidos del tipo de la combinación entre eritromicina y sulfisoxazol, la azitromicina y la claritromicina, los ketólidos, como la telitromicina, y los inhibidores del folato, como la trimetoprima y el sulfametoxazol. *Sinusitis complicada o grave* Los pacientes con importante derrame periorbital, eritema y dolor facial, o que presentan cambios en el estado mental, pueden tener complicaciones; estos pacientes deben recibir tratamiento más intenso que aquellos que presentan sinusitis no complicada. Un abordaje más agresivo incluye el empleo de tomografía computarizada para determinar la extensión de la enfermedad y el uso de antibióticos – como la azitromicina–, las fluoroquinolonas –como la gatifloxacina, la levofloxacina y la moxifloxacina–, la ceftriaxona, o la combinación de amoxicilina y clavulanato. Estos pacientes deben ser controlados para evaluar la respuesta a la terapia luego de 72 horas; ante la ausencia de respuesta se debe cambiar la terapéutica de inmediato.

Pacientes con rinitis alérgica

Los antihistamínicos se recomiendan con frecuencia para los pacientes con alergia subyacente. No hay datos concluyentes sobre si los aerosoles nasales tópicos con esteroides mejoran los síntomas en la sinusitis aguda no complicada. En los individuos que no son alérgicos, no hay evidencia de que los antihistamínicos, los descongestivos o los esteroides intranasales tengan valor preventivo o terapéutico para la sinusitis aguda.

Áreas de incertidumbre

La verdadera incidencia de la sinusitis bacteriana luego de las infecciones virales respiratorias, los factores que median la transición desde la sinusitis aguda hacia la crónica, y la efectividad del tratamiento de los síntomas con fármacos diferentes de los antibióticos, son tópicos desconocidos. La mayoría de los estudios terapéuticos indican la administración del tratamiento antibiótico durante 7 a 10 días; por ello, son limitados los datos de ensayos que hayan utilizado un período menor para este tratamiento. Se requiere mayor cantidad de investigaciones para comprender el modo en que el aumento de los índices de resistencia bacteriana puede afectar la elección de los antibióticos que deben ser usados para el tratamiento. De la misma manera, es necesario

investigar y evaluar el efecto potencial de la disminución del empleo de los antibióticos para el tratamiento de la sinusitis bacteriana no complicada sobre la aparición de complicaciones graves.

Normas

Las Normas de Práctica Clínica del *American College of Physicians* –respaldadas por los *Centers for Disease Control and Prevention*, la *American Academy of Family Physicians*, el *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine*, y la *Infectious Diseases Society of America*–, señalan que la mayoría de los casos de sinusitis aguda en la práctica ambulatoria son provocados por infecciones virales no complicadas, y no recomiendan la radiografía de los senos paranasales ni el tratamiento antibiótico. En su lugar, se aconseja como estrategia inicial de elección la terapia sintomática con analgésicos, antipiréticos y descongestivos y el control de seguimiento. Para los pacientes que presentan síntomas graves o persistentes, aunque esos términos no están definidos en las normas pero son considerados en general potencialmente suficientes para ocasionar ausencia laboral, y en quienes hay hallazgos específicos de sinusitis bacteriana, la doxiciclina o la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol debería ser prescrita como terapia de primera elección. El empleo de la tomografía computarizada debe estar reservado para pacientes que presentan síntomas muy graves o con importante dolor maxilar unilateral, edema facial y fiebre, o para aquellos individuos que no hayan respondido a la terapia antibiótica.

Conclusiones y recomendaciones

La sinusitis bacteriana aguda se sospecha en presencia de dolor y sensación de presión facial, secreción nasal purulenta y síntomas persistentes durante más de 7 días que no responden a los descongestivos nasales de venta libre y al paracetamol. Para el caso del paciente presentado, a partir de la persistencia de los síntomas el autor recomienda el tratamiento con amoxicilina en dosis de 500 mg 3 veces por día durante 10 días, y el empleo continuo de solución salina nasal y terapia descongestiva. La indicación de doxiciclina o de la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol, también puede ser una elección adecuada para la terapia de primera línea. El autor no recomienda la radiografía de los senos paranasales. Si los síntomas del paciente no mejoran luego de las 72 horas, se debería cambiar por un antibiótico diferente, como la azitromicina, levofloxacina, o altas dosis de la combinación de amoxicilina y clavulanato.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes es signo de sinusitis aguda?

- A. Dolor facial.**
- B. Sensación de presión facial.**
- C. Secreción nasal purulenta.**
- D. Todos los anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

INMUNIZACIONES Y ALERGIA

Nottingham, Reino Unido

Los resultados del estudio sugieren que las recomendaciones vigentes de inmunización no representan un factor de riesgo de asma o eccema.

American Journal of Public Health 94(6):985-989, Jun 2004

Autores:

McKeever TM, Lewis SA, Smith C y Hubbard R

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido

Título original:

[Vaccination and Allergic Disease: A Birth Cohort Study]

Título en castellano:

Vacunación y Enfermedad Alérgica: Estudio en una Cohorte de Nacimiento

En las últimas décadas ocurrió un incremento en la prevalencia de enfermedades alérgicas en el mundo occidental. Paralelamente se produjo un aumento en la inmunización en masa, fenómeno que motivó la hipótesis de que ciertas vacunas podrían asociarse con una elevación en el riesgo de alergia. Existen dos mecanismos posibles por los cuales la vacunación podría inducir alergia. En primer lugar, podría ejercer una influencia directa sobre el sistema inmunitario y se ha visto que la vacuna contra *B. pertussis* aumenta la respuesta a histamina y los niveles de IgE. En segundo lugar, la vacunación reduce el número de enfermedades infecciosas. Los niños con hermanos mayores tienen menos riesgo de presentar atopia y alergia; se ha sugerido que la exposición a infección durante la infancia reduce la probabilidad de que surjan trastornos alérgicos, efecto que se conoce como "hipótesis de la higiene". Sin embargo, por el momento hay pruebas a favor y en contra de esta teoría, de enorme trascendencia ya que la simple percepción de que la vacunación podría ser adversa tendría consecuencias sanitarias sumamente desfavorables.

Métodos

En el estudio se emplean datos de una cohorte de niños nacidos en 1988-1999, identificados a través de la *West Midlands General Practice Research Database*. A partir del *Oxford Medical Information System* se reconocieron los casos diagnosticados por el médico general (MG) con asma/sibilancias y eccema así como todos los episodios de vacunación. No hubo información suficiente para evaluar posibles niños con fiebre del heno. Dado que la mayoría de las vacunas se aplican en combinación, se analizó la influencia de grupos de vacunas más que de agentes individuales, con grupos de exposición según las recomendaciones de administración. Los autores recuerdan que las pautas actuales en el Reino Unido establecen que los niños reciban la vacuna contra difteria, polio, *B. pertussis* y tétanos (DPPT) a los 2, 3 y 4 meses, y la vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR) entre los 12 y 15 meses de vida. También se tuvo en cuenta la inmunización contra hepatitis B, tuberculosis, meningococo y *H. influenzae* tipo B.

Resultados

La cohorte de análisis incluyó 29 238 niños de 0 a 11 años (51% de sexo masculino). La edad promedio en el momento de la vacunación DPPT y MMR fue de 0.39 y de 1.17 años, respectivamente. Un total de 27 701 niños recibieron DPPT y a 20 845 se les aplicó MMR. El análisis univariable mostró que la exposición a DPPT se asoció con mayor riesgo de presentar asma (*hazard ratio*, HR: 1.4) y eccema (HR: 1.40). Sin embargo, estas relaciones fueron dependientes de la frecuencia de consultas (FC): el 83% de los niños no registrados como vacunados estuvo en el cuartil más bajo de FC en los primeros 6 meses. Cuando el análisis se clasificó por FC surgió una fuerte asociación entre la vacunación DPPT y asma en el cuartil inferior de FC; dicha asociación se

redujo considerablemente en la categoría inmediata superior de FC. No fue posible calcular la relación en las dos categorías siguientes por la escasa cantidad de niños no vacunados en dichos grupos. Se comprobó un patrón similar en términos de eccema pero en este caso se dispuso de datos suficientes para realizar una prueba de interacción. Se encontró una interacción significativa entre la exposición a la vacunación y la FC. Para la inmunización con MMR, el análisis univariable mostró una fuerte asociación entre la vacunación y el riesgo de asma y eccema pero nuevamente esta relación estuvo limitada a niños en la categoría más baja de FC. Al evaluar la influencia de la MMR en sólo aquellos infantes que también recibieron la DPPT no se registró incremento en el riesgo de asma luego del ajuste por FC (HR ajustado: 1.42). Para eccema, la asociación se limitó a la categoría más baja de FC (HR: 4.62) y dejó de ser significativo a FC mayores: 7 a 10 visitas (HR: 0.92); 11 a 16 visitas (HR: 2.27) y 16 visitas o más (HR: 1.15). No se registró ninguna relación entre la edad en el momento de la primera inyección de la DPPT o MMR y el riesgo de asma o eccema. El número total de vacunas administrado tampoco mostró ninguna asociación con la incidencia de alergia. Ninguno de los otros parámetros de confusión investigados –tabaquismo en los padres, antecedentes familiares de alergia, edad de la madre, número de hermanos mayores y año de nacimiento, entre otros, modificó la estimación del efecto de la inmunización.

Discusión

En este estudio de observación que analiza información proveniente de historias clínicas computarizadas se observa una asociación entre la inmunización con MMR y DPPT en la incidencia de asma y eccema. Sin embargo, señalan los autores, estas asociaciones parecen confinadas a la minoría de niños que consulta escasamente al MG. Por lo tanto, es muy posible que los resultados sean, al menos en parte, consecuencia de sesgo y no de un efecto biológico. Las definiciones de casos empleadas en este estudio se basaron en el diagnóstico establecido por el profesional y, por ende, fueron dependientes de la consulta. Los pacientes que no son asistidos por el médico también tienen menos oportunidad de ser vacunados y de que se les diagnostiquen enfermedades alérgicas puntuales. Todas estas fenómenos avalan aún más la teoría de que el sesgo es un factor de influencia sustancial en este estudio y en investigaciones con diseño metodológico similar. Farooqui y colaboradores realizaron un trabajo parecido en 1 934 niños en un centro de asistencia general de Oxfordshire y encontraron una débil asociación positiva entre la exposición a la vacuna contra *B. pertussis* y la aparición de enfermedad alérgica (*odds ratio*, OR: 1.76) aun después del ajuste según el número de visitas al médico de familia en la infancia temprana. En la investigación actual, la relación se mantuvo significativa después del control por FC; de hecho, no fue hasta que se efectuó la clasificación por FC que se descubrió la magnitud del sesgo. En virtud de las observaciones de este trabajo, es prudente pensar que todos los ensayos de este tipo deberían ser evaluados bajo las mismas pautas. Por el momento, la evidencia disponible no parece indicar que las recomendaciones vigentes en términos de inmunización se asocien con aumento concreto del riesgo de mayor incidencia de enfermedades alérgicas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto, en virtud de la información disponible a la fecha?

- A. La vacunación con difteria y tétanos eleva el riesgo de asma.**
- B. La vacunación con difteria y tétanos eleva el riesgo de eccema.**
- C. La vacunación contra sarampión aumenta el riesgo de alergia.**
- D. Las recomendaciones vigentes en términos de inmunización no parecen incrementar el riesgo de alergia.**

[Respuesta Correcta](#)

AFINIDAD DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA HUMORAL EN LA PREDICCIÓN DE APARICIÓN DE DIABETES TIPO 1

Munich, Alemania.

La afinidad de anticuerpos antiinsulina en niños seguidos desde la infancia es fija desde etapas relativamente tempranas de la respuesta autoinmunitaria; además, identifica al subgrupo de pacientes que evolucionará hacia la generación de autoanticuerpos múltiples.

Journal of Clinical Investigation 114(4):589-597, Ago 2004

Autores:

Achenbach P, Koczwara K, Knopff A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Diabetes Research Institute, Munich, Alemania

Título original:

[Mature High-Affinity Immune Responses to (Pro)Insulin Anticipate the Autoimmune Cascade that Leads to Type 1 Diabetes]

Título en castellano:

Las Respuestas Inmunológicas Maduras de Alta Afinidad contra Proinsulina Anticipan la Cascada Autoinmunitaria que Culmina con la Aparición de Diabetes Tipo 1

Introducción

Durante la historia natural de la diabetes en la niñez los anticuerpos contra la insulina (IAA [*insulin autoantibodies*]) habitualmente son los primeros en aparecer. Muchos niños también presentan con el transcurso del tiempo anticuerpos contra otros antígenos de las células β del páncreas, como descarboxilasa de ácido glutámico (GAD [*glutamic acid decarboxylase*]) y contra proteínas similares a la tirosinofosfatasa IA-2 e IA-2 β ; estos pacientes habitualmente evolucionan a diabetes tipo 1; los niños que sólo presentan anticuerpos contra IAA solo infrecuentemente progresan hacia esta forma. Por lo tanto, la formación de anticuerpos contra múltiples antígenos de las células de islotes representaría un paso muy importante en la patogenia de la enfermedad. Por el momento, no hay ningún marcador útil que permita distinguir a los pacientes que formarán múltiples anticuerpos. En una respuesta inmune humoral típica, señalan los expertos, la exposición al antígeno en presencia de factores de crecimiento de células B culmina con la expansión de linfocitos B y la producción de IgM. La exposición antigénica repetida o sostenida se asocia con la desviación de la producción de IgM a IgG, mientras que el agotamiento del antígeno genera selección de clones con la creación de anticuerpos de alta afinidad por este antígeno. Por lo tanto, la afinidad podría reflejar el encuentro con el antígeno y, en el caso de los IAA, podría ser útil para clasificar la fase preclínica de la diabetes. En este trabajo los autores determinan si la afinidad de los autoanticuerpos IAA madura durante la etapa preclínica de la patología y si esto predice la aparición de múltiples autoanticuerpos. La afinidad de IAA se midió en una cohorte de niños evaluada prospectivamente desde los 9 meses hasta los 11 años de edad.

Resultados

El estudio BABYDIAB sigue a los descendientes de padres con diabetes tipo 1 desde el nacimiento y con muestras de sangre seriadas. Los IAA fueron valorados mediante un radioinmunoensayo con insulina marcada con ^{125}I en posición tirosina 14 de la cadena A. La curva de fijación fue compatible con un modelo de unión a un sitio único y con la presencia de IAA de alta afinidad. En un paso posterior se efectuaron experimentos mixtos con sueros con autoanticuerpos de baja y moderada afinidad; las afinidades calculadas para cada anticuerpo fueron similares a las determinadas en las muestras originales. Con excepción del suero de un paciente, las curvas de competición sugirieron que los IAA tuvieron una afinidad relativamente homogénea en cada paciente, aunque con variación sustancial de un paciente a otro; desde menos de 10^6 l/mol a más de 10^{11} l/mol. La afinidad no se correlacionó con el título de anticuerpos, pero sí con la presencia del alelo de histocompatibilidad HLA DRB1*04 y con la edad en la que se detectaron por primera vez

los IAA. La afinidad de los IAA fue superior a 10^9 l/mol en los 16 pacientes que tuvieron estos anticuerpos a los 9 meses de vida; sólo 4 de ellos fueron positivos para estos anticuerpos en el momento del nacimiento; de modo que los IAA de alta afinidad no fueron atribuibles a anticuerpos residuales maternos. El 69% de los pacientes en los que se encontraron por primera vez IAA a los 2 años también presentaron anticuerpos de alta afinidad. En cambio, los IAA fueron de alta afinidad en sólo 3 de los 14 pacientes en los que fueron detectados entre los 5 y 8 años. En un paso siguiente se evaluó la afinidad de los IAA respecto de la progresión hacia la aparición de múltiples anticuerpos contra islotes y diabetes clínica. La afinidad de los IAA fue mayor en los 38 niños que también desarrollaron múltiples anticuerpos en comparación con los 18 pacientes que no presentaron otros anticuerpos contra antígenos de islotes. Treinta y seis de los 38 enfermos del primer grupo y los 20 pacientes que evolucionaron a diabetes tipo 1 tuvieron IAA con afinidad superior a 10^9 l/mol; esto ocurrió en sólo 2 de los 18 pacientes que no progresaron hacia la formación de múltiples anticuerpos –inclusive ninguno de los 5 niños que con posterioridad negativizaron los IAA–. La progresión a la formación de múltiples anticuerpos no se relacionó con el título de IAA. La afinidad de los anticuerpos antiinsulina en pacientes que recibieron insulina subcutánea fue alta y considerablemente homogénea. La progresión hacia la aparición de múltiples autoanticuerpos fue del 91% en el transcurso de 4 años promedio de seguimiento en 16 niños con IAA de alta afinidad; significativamente más alta respecto de los 17 pacientes con anticuerpos de baja afinidad. En un único paciente con anticuerpos de baja afinidad, la progresión se acompañó de un incremento sustancial en la afinidad de IAA. El riesgo de progresión a diabetes en pacientes con IAA de afinidad elevada fue del 50% a los 6 años, mientras que ninguno de los niños con IAA de baja afinidad presentó diabetes clínica. Esta característica parece presentarse tempranamente en la historia natural de la diabetes tipo 1, y constituiría un parámetro predictivo de pacientes que evolucionarán a enfermedad clínicamente manifiesta y a presentar múltiples autoanticuerpos. Para determinar si las respuestas de baja afinidad “pueden madurar” con el transcurso del tiempo y convertirse en respuestas de alta afinidad en la infancia tardía, los autores determinaron esta característica en el suero de 31 niños seguidos a largo plazo; de esta manera, observaron que la afinidad aumentó durante el seguimiento en sólo 1 de 11 niños con IAA con afinidad inicial inferior a 10^9 l/mol. Todos los pacientes con IAA de alta afinidad tuvieron IAA de tipo IgG1; también un porcentaje considerable tuvo anticuerpos de tipo IgG2, IgG3 o IgG4. En cambio, la mayoría de los pacientes con anticuerpos de baja afinidad sólo tuvo IAA de tipo IgG1. La restricción de subclase de inmunoglobulinas en las muestras de baja afinidad no dependió del título de anticuerpos. La afinidad, señalan los autores, identifica IAA con distinta característica de unión a diferentes insulinas. El amplio espectro de afinidad de IAA hallado sugiere diferencias sustanciales en la interacción entre éstos y la insulina. Por ello, los especialistas repitieron los experimentos con hormonas de otras especies y con análogos de insulina. También realizaron estudios de competición con insulina modificada en muestras de la cohorte BABYDIAB y en pacientes de la familia Munich. La mayoría de los pacientes tuvo anticuerpos que reaccionaron igualmente bien con insulina humana, porcina y proinsulina humana B28lysB29; que se unieron menos a insulina de oveja A8his y proinsulina humana A13trpB28lysB29 y no se unieron a insulina de pescado. Este patrón de unión sugiere conservación de la secuencia humana de los residuos 8-10 y 13 en la cadena A pero no de los residuos 28-30 en la cadena B. Un segundo grupo de pacientes tuvo anticuerpos que reaccionaron igualmente bien con todas las formas de insulina y análogos, con excepción de la insulina de pescado, lo que sugiere que no resulta afectado por cambios en los residuos 8-10 y 13 de la cadena A y 28-30 de la cadena B. Un tercer grupo tuvo IAA afectados por modificaciones en residuos de la cadena B de insulina. Cada uno de los patrones referidos se asoció con un perfil de afinidad. Todos los anticuerpos de alta afinidad requirieron la conservación de los residuos 8-13 de la cadena A y son reactivos con proinsulina. En cambio, los anticuerpos de baja afinidad dependen de residuos en la parte terminal COOH de la cadena B y no se fijan a la proinsulina.

Discusión

Los resultados del estudio mostraron que la afinidad de los IAA varía considerablemente entre los pacientes de enfermos con diabetes. Si bien los IAA en cada enfermo parecen relativamente homogéneos en términos de afinidad, varían desde anticuerpos de tipo IgG de muy alta afinidad en la mayoría de los pacientes a anticuerpos de baja afinidad, del tipo IgM, en otros. Los IAA muy afines suelen aparecer muy tempranamente, afectan a pacientes portadores del alelo DRB1*04 y predicen la aparición posterior de otros anticuerpos antiislote y de diabetes clínica tipo 1. En cambio, los pacientes siguen siendo sólo positivos para IAA habitualmente tienen anticuerpos de

baja afinidad y ésta no suele incrementarse con el transcurso del tiempo. Los anticuerpos de alta y baja afinidad difieren en sus características de unión a la insulina, posiblemente en relación con distintos epitopes de reconocimiento y –a diferencia de lo que ocurre con los anticuerpos de baja afinidad– siempre presentan una fuerte unión a la proinsulina. Estos hallazgos indican que la naturaleza de la exposición temprana a la proinsulina es relevante en la patogenia de la enfermedad y que mediante la afinidad de los IAA y la reactividad de epitopes se pueden clasificar los estadios de autoinmunidad y el riesgo de evolución a diabetes. La afinidad, una característica relativamente fija desde el momento en que se detectan los IAA por primera vez, resultó, en efecto, elevada en los pacientes que tuvieron anticuerpos a los 9 meses de edad, lo cual indica que la respuesta inmune en términos de IAA puede madurar rápidamente. En conclusión, afirman los especialistas, la medición de la afinidad de los IAA en niños que sólo presentan estos autoanticuerpos puede ser útil para distinguir pacientes que tienen mayor riesgo de evolución hacia una respuesta autoinmunitaria múltiple y de progresión a diabetes tipo 1. La identificación de anticuerpos de baja afinidad constituye una tarea relativamente sencilla que sólo requiere trabajar con concentraciones significativas de proinsulina, distintos tipos de insulina y análogos y, para algunos sueros, con formas alternativas de insulina marcada.

Autoevaluación de Lectura

¿Con cuáles características se asocian los anticuerpos antiinsulina de alta afinidad?

- A. Con la presencia del alelo DRB1*04.**
- B. Con su aparición a edades tempranas.**
- C. Con la progresión a la formación de múltiples anticuerpos y diabetes tipo 1.**
- D. Con todas ellas.**

[Respuesta Correcta](#)

ANALIZAN LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICION DE ECCEMA ATOPICO EN LOS PRIMEROS 18 MESES DE VIDA

Copenhague, Dinamarca.

Las infecciones que ocurren en los primeros meses de vida no protegen contra la aparición de dermatitis atópica. En cambio otros factores –indicadores de exposición microbiana– se asocian inversamente con la patología antes de los 18 meses de vida.

BMJ 328(7450):1223-1226, Mar 2004

Autores:

Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Epidemiology Research, Danish Epidemiology Science Centre, Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca

Título original:

[Cohort Study of Sibling Effect, Infectious Diseases, and Risk of Atopic Dermatitis during First 18 Months of Life]

Título en castellano:

Estudio de Cohorte del Efecto de Tener Hermanos, Enfermedades Infecciosas y Riesgo de Dermatitis Atópica Durante los Primeros 18 Meses de Vida

Introducción

Los estudios epidemiológicos mostraron firmemente una relación inversa entre el número de hermanos y las enfermedades alérgicas. Recientemente se postuló la "hipótesis de la higiene" que sostiene que el riesgo de patologías alérgicas se reduce en relación con la transmisión de enfermedades infecciosas en la infancia por el contagio a partir de hermanos mayores. Sin embargo, dado que ciertos factores de exposición a microorganismos –presencia de mascotas y residencia en una granja– también se han asociado con reducción de la incidencia de enfermedades alérgicas, la relación entre patología infecciosa y alergia no ha podido definirse con precisión. En este trabajo, los autores analizan prospectivamente la posible influencia protectora de las infecciones durante los primeros 6 meses de vida y la interacción entre el número de hermanos y otros marcadores de exposición microbiana con la aparición de dermatitis atópica antes de los 18 meses de edad.

Métodos

El estudio se basa en pares de madres e hijos enrolados en la cohorte nacional de mujeres embarazadas y recién nacidos en Dinamarca, entre 1997 y 2002. Se invitó a las mujeres a entrevistas a llevarse a cabo durante las semanas 12 y 30 de la gestación y cuando el hijo tuviese 6 y 18 meses de vida. En la cuarta entrevista se incluyeron preguntas específicas relacionadas con dermatitis atópica y erupción cutánea pruriginosa en el niño. Un dermatólogo evaluó a un subgrupo de pacientes. Los casos de eccema atópico fueron aquellos en los que el diagnóstico fue establecido por el especialista y en virtud de la localización específica. En la misma entrevista la madre respondió acerca de resfríos y diarrea de más de tres días de duración; otitis media, neumonía u otras infecciones. Se consideró cualquier otra infección y el uso de antibióticos antes de los 6 meses de vida. A partir de las entrevistas se conoció el número de hermanos, la presencia de mascotas en el hogar, la localización de éste, y la asistencia a lugares de cuidados diurnos antes de los 6 meses. Estos factores se analizaron en forma individual y conjunta, y definieron a la "exposición microbiana". También se tuvo en cuenta el tipo de alimentación, antecedentes familiares de alergia, tabaquismo e ingresos económicos.

Resultados

En conjunto, 13 070 (54%) de los 24 341 niños tuvieron al menos una infección clínicamente aparente antes de los 6 meses de vida; la mayoría (85% de los casos) refirió un resfrío. Los niños se enfermaron ligeramente más que las niñas. Se diagnosticó dermatitis atópica antes de los 18 meses en 2 638 pacientes (n: 1 474 niños y 1 164 niñas). El antecedente de al menos una patología infecciosa antes de los 6 meses se asoció con eccema atópico (*incidence ratio*, IRR 1.09). La fuerza de la asociación aumentó en relación con el número de enfermedades infecciosas. No se encontró interacción entre patología infecciosa y antecedente familiar de enfermedades alérgicas. El ajuste según la alimentación natural exclusiva durante los primeros 4 meses de vida no modificó los resultados. El uso de antibióticos en los primeros 6 meses de vida no se asoció con la aparición de dermatitis atópica (IRR 1.09) aun después del control según enfermedades infecciosas. En un paso posterior se evaluaron los efectos de los marcadores de exposición microbiana, previamente asociados con protección contra la aparición de enfermedades alérgicas, en un modelo de variables múltiples, con y sin control según enfermedades infecciosas. La residencia en granja, el número de hermanos, la tenencia de mascotas y la asistencia a centros de cuidados diurnos tendieron a asociarse inversamente con el riesgo de dermatitis atópica, antes y después del control según patología infecciosa. El IRR global de eccema atópico asociado con tener 3 o más hermanos fue de 0.79 (similar entre los 0 y 6 meses y entre los 6 y 18 meses). El efecto de las infecciones fue mayor en niñas que en niños; en cambio no hubo diferencias por sexo en la influencia del número de hermanos, tenencia de mascotas, residencia en granja y asistencia a instituciones de cuidados diarios.

Discusión

Las enfermedades infecciosas en los primeros 6 meses de vida se asocian con mayor riesgo de dermatitis atópica mientras que para otros diversos factores ambientales –indicadores de exposición microbiana– parece ocurrir lo contrario, afirman los autores. Los hallazgos avalan la importancia de dicha exposición en la prevención de eccema atópico pero ponen en tela de juicio la

presunta hipótesis de que las infecciones en la infancia protegen contra la aparición de dermatitis. La amplia población evaluada es, sin duda, un elemento de fuerza de la investigación actual. Por su parte, el diagnóstico de dermatitis atópica se basó en un grupo de criterios diagnósticos, razonablemente específicos, añaden los autores. La prevalencia acumulada observada, de 10.8%, es algo más baja que la referida en otros estudios en niños de edades similares. La mayoría de las infecciones que se registraron en los participantes de este estudio fueron respiratorias y diarrea; es posible que otras patologías sistémicas, como sarampión, ejerzan efectos más prolongados sobre el sistema inmunitario, añaden los especialistas. Los hallazgos en conjunto sugieren que las enfermedades infecciosas que ocurren precozmente en la vida se asocian con mayor riesgo de dermatitis atópica antes de los 18 meses, observación que contrasta con la creencia previa de un efecto protector de las infecciones contra la aparición de alergia. En cambio, se confirmó la relación inversa entre el número de hermanos, la asistencia a centros de cuidados diarios, la presencia de mascotas en el hogar y la residencia en granja, efecto protector que se mantuvo aun después de efectuar el control según el número de enfermedades infecciosas clínicamente aparentes, lo cual sugiere una asociación independiente, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores brinda protección contra la aparición de dermatitis atópica en la infancia?

- A. Número de hermanos.**
- B. Mascotas en el hogar.**
- C. Residencia en granja.**
- D. Todos ellos.**

[Respuesta Correcta](#)