

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica

Publicación trimestral y suplementos - Volumen 39 - Número 4 - Año 2008



EDITORIAL

Asma bronquial. Un problema que necesita una evaluación completa en Argentina

REVISIÓN

Inmunopatogenia de la diabetes mellitus tipo I

ORIGINAL

Prevalencia de sibilancias en adultos de Gdor. Virasoro, Corrientes, Argentina

COMUNICACIÓN RÁPIDA

Prevalencia de diagnóstico de asma y EPOC en población adulta del Gran Mendoza

SERIE DE CASOS

Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Relato de casos

Publicación Oficial de



Asociación Argentina
de Alergia e Inmunología Clínica



Sociedad Chilena
de Alergia e Inmunología



Sociedad Paraguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Peruana
de Inmunología y Alergia



Sociedad Uruguaya
de Alergia, Asma e Inmunología



Sociedad Latinoamericana
de Alergia, Asma e Inmunología



AAIC

Editores

Dr. C. Martín Bozzola, Dr. Juan C. Ivancevich

Editores Asociados

Dra. Mirna Biglione, Dr. Ledit R. F. Arduoso

Secretaría de Redacción

Dra. Débora Seigelshifer, Dra. Gabriela Rosenberg, Dr. Gabriel Gattolin,
Dr. Marcelo Strass, Dr. Jorge S. Álvarez, Dr. Jorge Molinas

Comité de Redacción

Dra. Marilyn Valentín Rostán (Uruguay), Dr. Jaime A. Guggiare (h) (Paraguay),
Dra. María Antonieta Guzmán (Chile), Dr. José Mori San Román (Perú),
Dra. Sara E. Fantin (Argentina), Dr. Fernán Caballero Fonseca (Venezuela)

Comité Consultivo

Presidente: Prof. Dr. Carlos E. Baena-Cagnani (Córdoba, Argentina)

Oscar Bottasso (Rosario, Argentina)

Carlos D. Crisci (Rosario, Argentina)

Víctor Hugo Croce (Córdoba, Argentina)

Rubén Cuttica (Buenos Aires, Argentina)

Alicia De Falco (La Plata, Argentina)

Kumiko Eiguchi (Buenos Aires, Argentina)

Ramón Fernández Bussy (Rosario, Argentina)

Carlos Alberto Fossati (La Plata, Argentina)

Alfredo Gandur (Mendoza, Argentina)

Edgardo Jares (Buenos Aires, Argentina)

Adriana Marcipar (Rosario, Argentina)

Jorge F. Máspero (Buenos Aires, Argentina)

Juan Carlos Muiño (Córdoba, Argentina)

Hugo E. Neffen (Santa Fe, Argentina)

Marcelo Ocampo (La Plata, Argentina)

Luisa Beatriz Rey (Buenos Aires, Argentina)

Ricardo Saranz (Córdoba, Argentina)

Anahí Yáñez (Buenos Aires, Argentina)

Gustavo Zabbert (Neuquén, Argentina)

Mario Zernotti (Córdoba, Argentina)

Magda Carneiro Sampaio (San Pablo, Brasil)

Charles Naspitz (San Pablo, Brasil)

Cándida Rizzo (San Pablo, Brasil)

Nelson Rosario (Curitiba, Brasil)

Dirceu Solé (San Pablo, Brasil)

Mario Calvo Gil (Chile)

Rubén Guarda (Santiago, Chile)

Luis Caraballo (Cartagena, Colombia)

Ignacio Ansotegui (España)

Consuelo Martínez-Cóccera (Madrid, España)

José M. Negro-Álvarez (Murcia, España)

Santiago Quirce Gancedo (Madrid, España)

María Luisa Sanz Larruga (Pamplona, España)

Ricardo Sorensen (Nueva Orleans, EE.UU.)

Sergio Bonini (Nápoles, Italia)

Clara Gorodezki (México DF, México)

Juan Rodríguez Tafur (Lima, Perú)

José Rosado Pinto (Portugal)

Federico Montealegre (San Juan, Puerto Rico)

Gustavo Rodrigo (Montevideo, Uruguay)

Juan F. Schuhl (Montevideo, Uruguay)

Mario Sánchez Borges (Caracas, Venezuela)

Esta publicación es propiedad de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.
Director: Carlos Crisci.

Publicación indexada en LILACS y LATINDEX

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Fundada el 11 de mayo de 1949.

Personería Jurídica Insp. de Justicia N° C.594*

Afiliada a la International Association of Allergology and Clinical Immunology, a la Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología y a la European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Moreno 909 CI091AAS Buenos Aires

Tel: +54-11-4334-7680/4331-7356

Fax: +54-11-4334-7680

archivos@alergia.org.ar

http://www.archivos.alergia.org.ar

La Revista "Archivos de Alergia e Inmunología Clínica" tiene frecuencia trimestral y publica trabajos relacionados con la alergia y la inmunología en su más amplio sentido. El contenido de los artículos es responsabilidad directa de sus autores y no necesariamente refleja la opinión del Consejo Editorial. En la elección del material publicado se provee información correcta y actualizada, pero la continua evolución de la medicina hace que el médico en última instancia sea quien evalúe si ella es válida y adecuada para un paciente.

Tampoco se asume ningún tipo de responsabilidad científica o jurídica de los productos o servicios publicitados ni se responderá a quejas realizadas por los responsables de los mismos.

Producción editorial, comercial y gráfica PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.

Dr. Ramón Carrillo 294 | CI275AHF Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina | Tel/fax (5411) 4305-3310 | E-mail: info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

Sumario

EDITORIAL

Asma bronquial. Un problema que necesita una evaluación completa en Argentina 149

Bronchial Asthma. A problem that needs a complete evaluation in Argentina

Anahí Yáñez

REVISIÓN

Inmunopatogenia de la diabetes mellitus tipo I 151

Immunopathology of the diabetes mellitus type I

Carolina Díaz Gallardo, M. Antonieta Guzmán

ORIGINAL

Prevalencia de sibilancias en adultos de Gdor. Virasoro, Corrientes, Argentina 161

Prevalence of wheezings in adults from Gobernador Virasoro, Corrientes, Argentina

Marcelo D. Strass, Gustavo Zabert, Roberto Jossen, Sebastián Croce

COMUNICACIÓN RÁPIDA

Prevalencia de diagnóstico de asma y EPOC en población adulta del Gran Mendoza 166

Asthma and COPD diagnosis prevalence in adult population of Gran Mendoza

Gandur A, Brandi A

SERIE DE CASOS

Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Relato de casos 168

Antibody deficiency with normal immunoglobulins. Report review

Orlei Kantor Junior

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Efectos preventivos de la inmunoterapia sublingual en niños: un estudio abierto, aleatorizado y controlado 172

Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study

Comentario de María Soledad Crisci González

Terapias farmacológicas para dejar de fumar: metaanálisis de estudios aleatorizados controlados 174

Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials

Comentario de Roberto Gustavo Serrano

Morbilidad psiquiátrica y calidad de vida en pacientes con urticaria crónica idiopática 176

Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria

Comentario de Pedro Ricardo Vucovich

Asma bronquial. Un problema que necesita una evaluación completa en Argentina

Bronchial Asthma. A problem that needs a complete evaluation in Argentina

Las enfermedades respiratorias crónicas están aumentando en prevalencia. Cientos de millones de personas de todas las edades sufren de enfermedades respiratorias crónicas que incluyen el asma y las alergias respiratorias, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades pulmonares ocupacionales y la hipertensión pulmonar. Más de 500 millones de pacientes viven en países en desarrollo o en poblaciones desfavorecidas [1].

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel mundial, a veces fatal, independientemente del grado de desarrollo del país considerado. Su prevalencia ha aumentado en los últimos 20 años, especialmente en niños [2]. La enfermedad representa una carga significativa en términos no sólo de la reducción de la calidad de vida sino también de los costos sanitarios. Recientes comparaciones de datos internacionales de prevalencia del asma, en particular los de la Comunidad Europea (ECRHS), en adultos [4], y del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) [3], han dado lugar a una mayor comprensión en el mundo de la distribución del asma.

En cuanto a antecedentes de investigación en población adulta, los datos son escasos. El estudio ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) informó una prevalencia general de sibilancias en edades comprendidas entre 20 y 44 años del 20,7% (realizado mayoritariamente en Europa, con participación de EE.UU., Argelia, India y Oceanía) y las diferencias entre los centros fueron similares a las halladas por el estudio ISAAC. La prevalencia del diagnóstico de asma fue de 4,5% y la de alergia nasal del 20,9% [5]. A su vez, se demostró una muy buena correlación entre ECRHS e ISAAC [6]. En nuestro país, Patiño y cols. realizaron un estudio en la ciudad de Córdoba en individuos de entre 18 y 88 años, y el resultado fue que el 16% de los encuestados ha tenido síntomas compatibles con asma bronquial [7].

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad obstructiva crónica, el estudio PLATINO, realizado en 5 ciudades de países de Latinoamérica (Brasil, Venezuela, Chile, México y Uruguay) mostró una prevalencia de EPOC de 14,3% en personas de 40 a 65 años (que oscila entre 7,8% en Ciudad de México y 19,7% en Montevideo). El diagnóstico de EPOC se realizó por medio de la evaluación del test de función pulmonar [8].

En este número de *Archivos* se presentan dos trabajos acerca de la prevalencia de sibilancias en adultos y EPOC en dos ciudades geográficamente diferentes de Argentina. Ambas publicaciones pertenecen al estudio multicéntrico *Prevalencia de sibilancias en adultos de Argentina* desarrollado en 8 ciudades de la República Argentina en 2006, bajo la dirección del Comité de Asma y Vías Aéreas Inferiores de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. En Mendoza, A. Gandur y cols, y en Gobernador Virasoro, provincia de Corrientes, M. Strass y cols, utilizando una encuesta basada en los estudios ISAAC y ECRHS reflejan datos de alta prevalencia en las patologías estudiadas con características particulares en cada región.

Es aún necesario realizar una evaluación global de todo el país, con seguimiento de datos por períodos constantes, para poder establecer el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas respiratorias en adultos.

Anahí Yáñez

Director del Comité de Asma y Enfermedades de las Vías Aéreas Inferiores

Bibliografía

1. Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *Allergy* 2007;62:216-223. This article is co-published in the February issue of the European Respiratory Journal (*Eur Respir J* 2007; 9:233-239).
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISSAC. *Lancet* 1998; 351:1225-1232.
3. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-335.
4. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1994;7:954-960.
5. Janson C, Anto J, Burney P, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001;18: 598-611.
6. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, et al, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 2000;16:420-426.
7. Patiño CM, Fernández AM, Minervini MC. Asthma prevalence in adults in Córdoba, Argentina. *Am Rev Respir Dis* 2000;161:A798.
8. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, López MV, Valdivia G, et al. PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-1881.

Inmunopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1

Immunopathology of the diabetes mellitus type 1

Carolina Díaz Gallardo¹, M. Antonieta Guzmán²

¹ Residente Programa de Inmunología Clínica, Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Médica Inmunóloga, Jefe Sección Inmunología y Alergias, Hospital Clínico Universidad de Chile

Dra. María Antonieta Guzmán. Santos Dummont 999, Independencia, Santiago, Chile. Fono: 56-2-9788567, Fax: 56-2-7375916

e-mail: mguzman@redclinicauchile.cl

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(4):151-160

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) es el resultado de la destrucción de las células β pancreáticas secundaria a un proceso autoinmune específico. Los autoantígenos, macrófagos, células dendríticas (DCs), linfocitos B y T han demostrado estar involucrados en la patogénesis de la DM-1. Los autoantígenos son liberados desde las células β , secundarios a un recambio o daño celular, siendo éstos procesados y presentados a las células T helper por las células presentadoras de antígenos. Los macrófagos y las DCs son las primeras en infiltrar los islotes pancreáticos. Los linfocitos TCD4+ vírgenes circulantes y ubicados en los linfonodos, incluyendo los pancreáticos, pueden reconocer el complejo mayor de histocompatibilidad y los péptidos presentados por las DCs y macrófagos en los islotes. Estos LTCD4+ pueden ser activados por la interleuquina (IL)-12 liberada desde los macrófagos y DCs. Mientras este proceso ocurre, LTCD8+ específicos de células β son activados por la IL-2 producida por los LTH1 CD4+ activados, diferenciándose en LT citotóxicos, los que son reclutados en los islotes pancreáticos. Éstos, junto con los LTH1 CD4+ T activados, están involucrados en la destrucción de las células β . Adicionalmente, las células β son dañadas por granzimas y perforinas liberadas desde los LTCD8+ citotóxicos y por los distintos mediadores solubles, como citoquinas y moléculas reactivas derivadas del oxígeno, liberados desde macrófagos activados a nivel de los islotes. Es así como los macrófagos activados, los LTH1 CD4+ y CD8+ actúan sinérgicamente destruyendo las células β , desencadenando la DM-1.

Palabras claves: inmunopatogenia, diabetes mellitus autoinmune, linfocitos T, macrófagos, células dendríticas, autoantígenos, células β .

Abstract

Type 1 diabetes results from the destruction of pancreatic β cells by a specific autoimmune process. β cell autoantigens, macrophages, dendritic, B and T cells have been shown to be involved in the pathogenesis of diabetes mellitus 1. The autoantigens are released from β -cells by cellular turnover or damage and are processed and presented to T helper cells by antigen-presenting cells. Macrophages and dendritic cells (DCs) are the first cell types to infiltrate the pancreatic islets. Naive CD4+ T cells that circulate in the blood and lymphoid organs, including the pancreatic lymph nodes, may recognize major histocompatibility complex and β -cell peptides presented by dendritic cells and macrophages in the islets. These CD4+ T cells can be activated by interleukin (IL)-12 released from macrophages and DCs. While this process takes place, β cell antigen-specific CD8+ T cells are activated by IL-2 produced by the activated TH1 CD4+ T cells, differentiate into cytotoxic T cells and are recruited into the pancreatic islets. These activated TH1 CD4+ T cells and CD8+ cytotoxic T cells are involved in the destruction of β cells. In addition, β cells can also be damaged by granzymes and perforin released from CD8+ cytotoxic T cells and by soluble mediators such as cytokines and reactive oxygen molecules released from activated macrophages in the islets. Thus, activated macrophages, TH1 CD4+ T cells, and cell-cytotoxic CD8+ T cells act synergistically to destroy β cells, resulting in type 1 diabetes.

Key words: immunopathology, autoimmune diabetes mellitus, T cells, macrophages, dendritic cells, auto-antigens, β cells

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad compleja, caracterizada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, que determina hiperglucemia, y por una alteración

en el metabolismo de la glucosa, proteínas y lípidos. Estas disfunciones metabólicas se asocian patológicamente con complicaciones en la macrovasculatura y la microvasculatura, secundarias al acelerado proceso de aterosclerosis [1]. La DM corresponde a un **grupo de patologías** con base

genética, clínicamente muy heterogéneas. Éstas fueron clasificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuatro grupos, sobre la base de la patogenia y los requerimientos de insulino-terapia: DM tipo 1 (DM-1), DM tipo 2 (DM-2), diabetes gestacional y diabetes secundaria a otras condiciones [1].

Aproximadamente, el 85% de los casos corresponden a **DM-2**; la que se presenta predominantemente en adultos y es el resultado de un mal funcionamiento o defectos en la utilización de glucosa en distintos tejidos [2]. En contraposición, la **DM-1** se inicia clásicamente durante la niñez, correspondiendo a una patología de tipo autoinmune, órgano-específica, caracterizada por la destrucción progresiva de las células β pancreáticas (mediada por células inmunes) y que finalmente determina la dependencia absoluta de aportes externos de suplementación de insulina [1].

Epidemiología

La DM-1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes durante la pubertad. Se presenta principalmente en individuos caucásicos; la mayor incidencia corresponde a Finlandia (>40 por 100 mil personas/año), seguido de Cerdeña (>30 por 100 mil personas/año), mientras que Corea, Japón y China poseen la menor incidencia (0,7 por 100 mil personas/año) [3]. Estas diferencias no sólo se explican por las obvias diferencias genéticas, sino que son el resultado de la combinación de estos factores con los de tipo ambiental.

Clasificación de las DM-I

Debemos considerar a la DM-1 como una enfermedad heterogénea, que se subdivide en dos subgrupos: la **DM-1A o inmuno-mediada** y la **DM-1B o idiopática**. El 80% de los pacientes pertenece al primer grupo, cuyo diagnóstico se basa en la detección de autoanticuerpos contra múltiples autoantígenos presentes en las células β ubicadas en los islotes pancreáticos [4]. Es importante recordar que el páncreas está compuesto por dos tejidos diferentes; la mayor parte está constituida por tejido exocrino, conformado por células acinares pancreáticas secretoras de enzimas liberadas en el intestino para facilitar la digestión de los alimentos. Dispersos por todo el tejido exocrino existen varios grupos de células endocrinas, conocidas como **islotos de Langerhans**. En el islote, las **células α** producen glucagón; las **células β** , insulina; las **células γ** , somatostatina, y las **células δ** , polipéptido, todos los cuales son liberados a la circulación general.

Un número creciente de autoanticuerpos (ac.) antiislotes han sido descritos; aquéllos que han demostrado ser relevantes en el diagnóstico son los ac. **antidecarboxilasa del ácido glutámico (GAD)**, ac. **anti antígeno 2 asociado con insulino-ma (IA-2)** y los ac. **antiinsulina (IAA)**. La detec-

ción de al menos uno de éstos avala un proceso autoinmune en curso; sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico, clasificándose esta diabetes como idiopática.

Historia natural de la DM-I

La DM-1 se caracteriza por presentar una disminución progresiva de la secreción endógena de insulina, lo que determinará en el largo plazo deficiencia total de esta hormona. La pérdida de la tolerancia inmunológica a las células β es un proceso constante, con destrucción sucesiva de las células productoras de insulina [3]. Inicialmente, la disminución de la capacidad secretora de insulina es asintomática, pero pueden detectarse distintos ac. antiislotes ya en **fase preclínica** [3]; esta respuesta inmune (RI) específica puede iniciarse incluso en el período fetal o perinatal, persistiendo durante semanas, meses e incluso años, antes del inicio de la fase sintomática. Este período es especialmente prolongado en los pacientes con un particular subtipo de enfermedad, denominada **LADA** (*latent autoimmune diabetes in adults*). La **fase clínica** se presenta luego de la destrucción de al menos el 90% de los acinos pancreáticos [1].

Genética de la DM-I

Si bien la etiología de la DM-1 está sólo parcialmente caracterizada, se reconoce la participación de factores genéticos y ambientales en su desarrollo. Diversos estudios han demostrado que loci de las moléculas **HLA-II** se asocian fuertemente con el riesgo de desarrollar DM-1, dando cuenta de cerca del **40-50% de agregación familiar** descrita para esta patología [1,3,6]. Esta región de genes HLA es denominada de forma colectiva como **IDDM1**.

Los **haplotipos predisponentes** más comunes en la población caucásica son HLA-DRB1, HLA-DQB1 y HLA DQA1 [6]; sin embargo, más de 20 genes predisponentes ya han sido identificados, pertenecientes tanto a *genes HLA clásicos*, *HLA no clásicos*, como **no-HLA (Tabla 1)** [1,3,7-9].

Una de las explicaciones de esta asociación es que se ha evidenciado **mimetismo molecular** entre el HLA-DQB y secuencias de los autoantígenos ICA-512/IA-2, lo que desencadena la patología en individuos genéticamente susceptibles. La presentación de estos péptidos a nivel tímico produce la selección positiva de LTCD4 potencialmente autorreactivos. Además, una infección viral, por ejemplo por Coxsackie-virus, que presenta epítopes similares, pueden facilitar la expansión clonal precipitando, de este modo, el proceso autoinmune [3].

Recientes estudios de la región HLA demuestran que los genes pueden influir no solo en la iniciación del proceso autoinmune, sino también en etapas más tardías de la enfermedad, determinando la tasa de destrucción de las células β y la edad a la cual la patología se desarrolla [3].

Tabla 1. Loci IDDM para la DM-1. Además de los genes HLA y no-HLA incluidos en esta tabla, otros genes descritos incluyen el gen de PTPN22 (cromosoma 1p13) y el de la IL-18 (cromosoma 11q22).

IDDM	Locus	Gen candidato
IDDM1	6q21.3	HLA-II
IDDM2	11p15	VNTR de la insulina
IDDM3	15q26	
IDDM4	11q13	LDL-receptor-related protein 5
IDDM5	6q25	SUMO 4
IDDM6	18q12-q21	
IDDM7	2q31-q33	
IDDM8	6q27	
IDDM9	3q22-q25	CD80 o CD86
IDDM10	10p11-q11	
IDDM11	14q24-q31	
IDDM12	2q33	CTLA-4
IDDM13	2q34	
IDDM14	-	
IDDM15	6q21	
IDDM16	14q32.3	
IDDM17	10q25	
IDDM18	5q31-q33	IL-12p40

Por su parte, los haplotipos DRB1*1501-DQB1*0602 confieren una fuerte **protección** contra el desarrollo de la enfermedad [3]. Éstos se encuentran en <1% de los niños diabéticos, en contraposición al 20% de la población general [6]. Es importante mencionar que los **alelos predisponentes** están asociados con la activación principalmente de los LT helper tipo 1 (**LTh1**) y la respuesta celular citotóxica, mientras que los **alelos protectores** están asociados con la estimulación de los LT helper tipo 2 (**LTh2**) [3].

Factores ambientales involucrados en la DM-1

La concordancia incompleta en la incidencia de la enfermedad DM-1 entre gemelos monocigotos claramente sugiere la participación de factores ambientales en su patogenia. La hipótesis más aceptada sobre el quiebre de la autotolerancia es la participación de un **agente viral**, el cual jugaría un rol catalítico en este proceso. Sin embargo, el rol de otros factores ambientales no puede ser excluido.

Agentes infecciosos

Diversos virus han sido implicados en el proceso patogénico, dado que comparten epítopes aminoacídicos con proteínas específicas de las células β . Por ejemplo, existen similitudes entre el **virus coxsackie** (proteína P2C) y **GAD65**, el **citomegalovirus** y la **proteína mayor unidora de DNA**, el **rotavirus** e **IA-2** y la **rubéola** y el **antígeno de 52 kDa** [3,10,11].

La infección viral conduce a la presentación de péptidos virales a los LTCD8 en el contexto de moléculas HLA-I, mientras que las células presentadoras de antígenos (CPA) fagocitan viriones y presentan péptidos virales a los LTCD4 en el contexto de moléculas HLA-II. Los LTh secretan distintas citoquinas (IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF- α y β), las que estimulan el efecto citotóxico de los LTCD8. Sin embargo, la RI contra estas proteínas afecta también a péptidos presentes en las células β (**mimetismo molecular**), determinando su destrucción citotóxica.

Por otro lado, **virus pancreatotrópicos**, como enterovirus y el de la parotiditis, pueden **afectar directamente a las células β** . La infección de los islotes pancreáticos hace **accesible epítopes** normalmente expresados en las células β , pero inaccesibles para la RI (dado la existencia de la barrera endotelial). Estos agentes virales también pueden **modular el procesamiento antigénico** (por ejemplo, inducen proteasas celulares), lo cual devela **epítopes crípticos** que finalmente se convierten en targets para LT específicos. Este mecanismo daría cuenta del incremento del pool de autoantígenos provenientes de los islotes pancreáticos. Así, las células β infectadas son susceptibles de ser atacadas por LT citotóxicos con acción antiviral y también por macrófagos [3].

Agentes químicos

Drogas como la **estreptozocina** (medicamento habitualmente utilizado en el cáncer de islotes) y la **pentamidina** poseen acción citotóxica directa sobre las células β , causando diabetes tanto en animales de experimentación como en humanos [12].

Factores dietarios

Constituyentes alimentarios también han sido asociados al desarrollo de DM-1. Entre ellos, se ha descrito que la **leche de vaca** acelera la aparición de la enfermedad en crías de ratones NOD (ratones no obesos propensos al desarrollo de DM) y BB (Bio-Breeding) [12]. El mecanismo subyacente sería la existencia de **mimetismo molecular** entre un péptido de 17 aminoácidos de la albúmina sérica bovina (péptido ABBOS) y el antígeno 69 de las células de los islotes. A pesar de que existe una fuerte correlación entre naciones con alto consumo de leche de vaca y la incidencia de diabetes en niños, el papel de ésta en la patogenia de la DM-1 en humanos resulta aún controversial. Recientemente se ha informado también que la incidencia de DM-1 en niños se correlaciona directamente con el promedio de ingesta diaria de **carne de vacuno** (la cual contiene albúmina sérica) y es inversamente proporcional a la ingesta de alimentos vegetales [13].

Compuestos nitrogenados, derivados de la conversión de los nitratos provenientes de verduras y carne a nivel intestinal, se han involucrado en el desarrollo de la enfermedad. Aunque varios estudios indican que existe una rela-

ción entre la ingesta de nitratos y la incidencia de DM-1, todavía se requiere nuevas investigaciones [13].

Algunos estudios sugieren la existencia de una correlación entre la administración de suplementos de vitamina D en la primera infancia y el riesgo de DM-1. En este sentido, recientemente se ha descrito un **polimorfismo en los receptores de la vitamina D** con consecuencias funcionales, que se asocia al desarrollo de esta enfermedad. Este polimorfismo se relaciona con los niveles de RNAm y de proteínas de los receptores de la vitamina D, así como con la capacidad secretora de insulina. La forma activa de vitamina D3 es un potente modulador de la diferenciación y maduración de las DCs, causando la redirección a DCs antiinflamatorias (*down-regulation* o regulación negativa de la expresión de HLA-II en DCs y menor activación LT), capaces de alterar la producción de citoquinas pro-inflamatorias (Th1). En conjunto, estos datos proporcionan pruebas de que la alteración de los receptores de la vitamina D3 es un factor asociado con el riesgo de desarrollar DM-1 [10].

Mecanismos inmunológicos involucrados en la pérdida de células pancreáticas

En términos generales, y para presentar una visión general, podemos decir que la activación del SI celular en individuos genéticamente susceptibles determina la infiltración linfocítica de los islotes pancreáticos (insulinitis), así como también la activación de una respuesta de tipo humoral, con producción de autoanticuerpos contra uno o más autoantígenos derivados de las células β .

La destrucción de los islotes es gatillada por el desarrollo de LT fenotípicamente cada vez más agresivos y por un desbalance en la relación Th1-Th2, con predominio de Th1. Sin embargo, actualmente se ha demostrado cierta asociación patogénica con otra subpoblación Th, Th17 [10,12-14]. Una vez destruido cerca del 80-90% de los islotes, se desencadena la sintomatología. Últimamente se ha detectado regeneración de islotes al inicio de la enfermedad, lo que explicaría el fenómeno conocido como **luna de miel** (caída transitoria en el requerimiento de insulina asociado a una mejoría en la función de las células β) [12].

Como es bien conocido, existen mecanismos involucrados en la mantención de la tolerancia periférica, como la presencia de LT reguladores CD4+CD25+Foxp3+, los que son capaces de controlar la función de los LTCD4 y CD8. Se ha observado alteraciones a este nivel en pacientes con DM-1 [1].

A continuación se analizará en profundidad cada uno de los componentes de la RI antiislotes pancreáticos.

Rol de los LB y autoanticuerpos en la patogenia de la DM-1

En los últimos años se ha incrementado el interés por estudiar las funciones de los LB y los autoanticuerpos en la pa-

togenia de esta enfermedad [15]. Los autoanticuerpos han sido asociados con DM-1 desde hace mucho tiempo; de hecho, el reconocimiento del rol fundamental del SI en la patogenia de esta enfermedad estuvo basado en la detección de éstos, estando presentes ya en los estados prediabéticos y en los pacientes con diagnóstico reciente. Es así como se ha logrado demostrar que la presencia de **autoanticuerpos** es el **mejor marcador de un proceso autoinmune** en curso y, además, la **mayor herramienta predictora** de una futura DM-1 [15]. Sin embargo, estos anticuerpos **no son patogénicos** en sí mismos; no reaccionan contra la superficie celular o antígenos de la matriz, como ocurre en la anemia hemolítica autoinmune o en el púrpura trombocitopénica idiopática, y tampoco causan enfermedad por la formación y depósito de complejos inmunes. De hecho, es posible el desarrollo de DM-1 en pacientes con hipogammaglobulinemia de Bruton [15]. Sin embargo, si bien los autoanticuerpos pueden no ser una condición *sine qua non* para desencadenar la patología, no es posible descartar el rol de los LB en el desarrollo de DM-1 en pacientes sin deficiencias inmunológicas [15].

Autoantígenos en DM-1

Los autoantígenos identificados en humanos, ratones NOD y ratas BB incluyen epítopes de células ubicadas en los islotes pancreáticos, que poseen la característica de ser glicolípidos ricos en ácido siálico. Se destacan en este grupo la **insulina** y su **receptor**, una **proteína de 52 kDa**, una de **69 kDa**, **GAD**, **IA-2**, la proteína de shock térmico 65 (**HSP65**), la **carboxipeptidasa H**, el **transportador de glucosa** y un autoantígeno de **38 kDa** [16].

a) **GAD**. Se cree que éste es uno de los principales autoantígenos; su función es la biosíntesis del neurotransmisor inhibitorio GABA. Para determinar su rol en DM-1, se suprimió de manera selectiva su expresión en las células β de ratones NOD, lo que se tradujo en la prevención del proceso autoinmune, mientras que cualquier nivel de expresión de GAD en las células β provocó el desarrollo de DM-1. Estos resultados indican que GAD puede ser un autoantígeno desencadenante de la enfermedad, al menos, en ratones NOD [16].

b) **Insulina**. Candidato lógico como autoantígeno principal, ya que es el **único antígeno específico** derivado de las células β actualmente conocido. Algunos trabajos han comprobado que la ingesta oral de insulina retarda la progresión de la enfermedad en ratones NOD como resultado de la inducción de LT reguladores (LTreg). Por otro lado, la inyección intratímica así como la administración intranasal o subcutánea de la cadena B de la insulina en ratones NOD impide el desarrollo de esta patología. En contraposición, clones de LTCD4 específicos para la cadena B de la insulina identificados en ratones NOD aceleran la enfermedad.

c) IA-2. Éste es un recién descubierto miembro de la familia de las tirosín-fosfatasas y se considera también uno de los principales autoantígenos de la DM-1. Autoanticuerpos anti-IA-2 han sido detectados en el 70% de los individuos diabéticos.

Uso de los anticuerpos antiislotos como predictores del desarrollo y curso clínico de DM-1

Los primeros estudios realizados en parientes de primer grado de individuos diabéticos, seguidos en el tiempo, demuestran que los **autoanticuerpos antiislotos pueden predecir el desarrollo de DM-1** [17]. Sin embargo, la búsqueda para identificar el anticuerpo con la mejor capacidad predictora de enfermedad ha fracasado, porque, hasta el momento, se desconoce el orden de aparición de éstos. Por el contrario, varios estudios sugieren que el **número de autoanticuerpos** circulantes es **mucho mejor predictor** que el orden de aparición [18]. Lo anterior es especialmente cierto en niños pequeños, demostrándose que tanto la **edad** como el **sexo** afectan la expresión de los autoanticuerpos antiinsulina y anti-IA-2 [19], la sensibilidad diagnóstica de estos dos autoanticuerpos disminuye al aumentar la edad; aunque IAA tienen mayor sensibilidad diagnóstica en niños menores de 10 años (50-60%), los anticuerpos anti-GAD65 permanecen constantes independiente de la edad [20].

Un gran estudio en EE.UU., the *Diabetes Prevention Trial* (DPT-1), analizó cuatro autoanticuerpos (ICA, AAI, GAD65Ab e IA-2Ab) con el fin de evaluar el riesgo de desarrollar DM-1. Se logró demostrar que el 98% de los parientes sanos de primer grado que llegaron a padecerla tenían uno o más autoanticuerpos y que el 80% de éstos tenían al menos dos. Los individuos con dos o más autoanticuerpos presentaron un riesgo de 68% en 5 años de desarrollar DM-1, mientras que el riesgo estimado con tres anticuerpos era de 100% [21].

Los anticuerpos anti-IA-2 disminuyen rápidamente al aumentar la duración de la enfermedad, lo que sucede con los anti-GAD65, éstos tienden a permanecer en títulos altos a pesar de la evidencia de que el paciente ha dejado de producir el péptido C. Esta observación es desconcertante, ya que a menudo se postula que los niveles de anticuerpos se mantienen sólo si se repite la estimulación antigénica. Lamentablemente, los anti-IAAs no pueden ser estudiados en el transcurso del tiempo, porque el desarrollo de ac. antiinsulina puede ocurrir muy rápidamente (7-10 días posinicio de terapia) [21].

En relación con el **curso clínico**, en el momento del diagnóstico clínico es importante conocer el **número de anticuerpos positivos**, ya que si un niño posee **tres o más** autoanticuerpos, tiene un **mayor ritmo de pérdida** del péptido C en comparación con aquellos que presentan sólo uno o dos [21].

Efectos de los autoanticuerpos en la presentación antigénica
Uno de los roles potenciales importantes de los **anticuerpos** en la DM-1 es su efecto sobre el **procesamiento antigénico** y la **presentación en HLA-II**. Las CPA pueden capturar el antígeno para su presentación al SI, tanto a través de mecanismos específicos como inespecíficos. Los receptores específicos de los LB y los receptores Fc de monocitos, macrófagos y células dendríticas (DCs) incrementan la eficiencia para capturar antígenos por las CPA y, por tanto, reducen el umbral para una respuesta mediada por LT [21]. Varios experimentos han demostrado que, **en presencia de autoanticuerpos, la respuesta de los LT a autoantígenos es mayor** [19]. Esto ha llevado a plantear la hipótesis de que el proceso de internalización de antígenos mediado por anticuerpos altera el transporte posendocítico y el procesamiento de ellos, resultando en la presentación de diferentes epítopes T y, potencialmente, desenmascarando antígenos crípticos, lo cual manipula la respuesta de los LT. En resumen, dependiendo de la presencia o ausencia de autoanticuerpos, la presentación de un antígeno o de un complejo antígeno-anticuerpo puede afectar la generación de una respuesta de células T patogénicas y determinar el consecuente proceso autoinmune [21]. Aunque los autoanticuerpos son una herramienta útil en la predicción, clasificación y pronóstico de la enfermedad, proporcionan limitada información sobre el proceso de la enfermedad a nivel celular. Como se mencionó, la presencia de tres autoanticuerpos proporciona el valor predictivo más alto para DM-1; sin embargo, debido a que éstos aparecen en forma sucesiva, el período de tiempo necesario para tener los tres puede ser contraproducente si nuestro objetivo es la prevención (debemos considerar que la supresión de la insulinitis tan pronto como sea posible es una de las claves para el éxito terapéutico). Un sistema de predicción basado en un solo autoanticuerpo sería, por lo tanto, beneficioso.

Isotipos de los autoanticuerpos en DM-1

Sabido es que diferentes isotipos de anticuerpos llevan a cabo diferentes funciones; por ejemplo, la IgG puede penetrar a los tejidos, activando el complemento, además de unirse a los receptores Fc en los macrófagos y células NK para inducir citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Debido a su capacidad de activar múltiples sistemas efectores, autoanticuerpos de tipo IgG presentan un mayor riesgo que los de tipo IgM. Este riesgo es ejemplificado por el hallazgo relativamente común de autoanticuerpos de tipo IgM, pero no IgG, en sueros de individuos sanos.

Los datos que describen la participación de los diferentes isotipos en la progresión de la DM-1 son muy controvertidos. Hay informes que indican que los principales isotipos asociados a esta enfermedad son los de tipo **IgG1 e IgG3**. Una investigación reciente exploró los isotipos en individuos genéticamente susceptibles (HLA-DQB1), eviden-

Tabla 2. Evidencias que sustentan el rol de los LT en la patogenia de la DM-1.**Evidencias que sustentan el rol de los LT en la patogénesis de la DM-1**

- Presencia de lesión inflamatoria (insulinitis).
- Retardo en la progresión de la enfermedad al utilizar fármacos inmunosupresores.
- Preservación de las células β en el inicio clínico de la patología luego de la terapia con anticuerpos monoclonales anti-CD3.
- Destrucción selectiva recurrente de las células β en el páncreas trasplantado de un gemelo monocigoto no diabético a uno diabético.
- “Transferencia adoptiva” de DM-1 en pacientes no diabéticos trasplantados de médula ósea (con depleción incompleta de LT) desde un donante diabético.
- Presencia de LT autorreactivos circulantes en individuos con DM-1.
- Concordancia entre la falla del trasplante de islotes y el incremento de los LT autorreactivos.
- Ausencia de beneficios con el uso de plasmaféresis e IGIV.
- Desarrollo de la enfermedad en pacientes con ausencia de LB y anticuerpos.

ciándose que los niños en quienes progresaba la enfermedad presentaban con mayor frecuencia anticuerpos del tipo IgG3 en comparación con los que no padecían dicha progresión [21].

La información anterior se resume en la siguiente hipótesis: la respuesta inicial preventiva, tanto en sujetos diabéticos como sanos sin riesgo de desarrollar DM-1, es de tipo IgM; luego del período inicial, la producción de autoanticuerpos en las personas diabéticas cambia a una respuesta de tipo IgG (*switch* isotípico). Por el contrario, la mayoría de los autoanticuerpos en individuos sanos no sufren este cambio de isotipo, desapareciendo durante el seguimiento.

Rol de los macrófagos en la patogenia de la DM-1

Desde hace un tiempo se conoce que las poblaciones predominantes que infiltran los islotes de ratas BB durante la primera etapa de la insulinitis son LT, células NK y LB. Sin embargo, mediante microscopía electrónica se ha revelado que la mayoría de las células corresponden a **macrófagos**, demostrándose que su inactivación en ratones NOD y ratas BB se traduce en la casi total prevención de la insulinitis y diabetes. De lo anterior lógicamente se desprende que los macrófagos juegan un papel importante en el desarrollo de insulinitis y DM-1, al menos en estos modelos animales. Además, los LT en ratones NOD carentes de macrófagos no poseen el potencial citotóxico característico, lo que nos indica que estos LT en un ambiente sin macrófagos pierden su capacidad de diferenciarse en células citotóxicas; sin embargo, recuperan su potencial citotóxico cuando los macrófagos son reincorporados. Lo anterior se debería a un cambio en el equilibrio inmunitario, específicamente, a una disminución en la respuesta de tipo Th1, con un consecuente aumento de la Th2, secundario a la reducción de la

expresión de citoquinas derivadas de macrófagos, como la IL-12 [16,22]. Ésta puede activar a los LTCD4 y, posteriormente, la IL-2 y el IFN- γ secretados por estos últimos ayuda a maximizar la activación de los LTCD8 [16]. La expresión de IL-1 β , TNF α e IFN- γ es significativamente menor en ratones NOD carentes de macrófagos en comparación con los controles y estas citoquinas, liberadas por macrófagos activados, son tóxicas para las células β , ya que inducen la producción de radicales libres derivados del oxígeno (las células β son muy sensibles a los radicales libres, porque poseen una muy baja capacidad *scavenger*) [13,16].

Además, se observa que en ausencia de macrófagos existe un déficit en la activación de los LT, evidenciado por una disminución significativa en la expresión de Fas-ligando y perforina [16,22].

Rol de los LT en la patogenia de la DM-1

A modo de definición podemos decir que la DM-1 es una enfermedad inmuno-mediada, **dependiente de células T**, en la cual las células β pancreáticas son destruidas [10]. La primera prueba de esta idea se obtuvo a partir de muestras histológicas pancreáticas de individuos recién diagnosticados con DM-1; se demostró que los LT están presentes únicamente en la lesión inflamatoria (insulinitis), comprometiendo sólo a las células β , lo que implica que la infiltración es un proceso inducido sólo por éstas. Lo anterior se ve reforzado con el uso de fármacos inmunosupresores, en particular con aquéllos dirigidos específicamente contra los LT, ya que han demostrado retrasar la progresión de la enfermedad [10].

Se ha evidenciado también la existencia de destrucción selectiva recurrente de las células β en un segmento trasplantado de páncreas entre gemelos monocigotos (desde el gemelo no diabético al diabético), proporcionado una fuerte evidencia de la existencia de **memoria inmunológica de células T islote-específica**. Estudios recientes demostraron la posibilidad de “transferencia adoptiva” de DM-1 a pacientes no diabéticos inmunocomprometidos tras un trasplante de médula ósea, en el cual no se eliminaron completamente los LT del donante diabético (**Tabla 2**).

Rol de los LT en la destrucción de los islotes pancreáticos

Las células Th1 que infiltran los islotes pancreáticos secretan importantes cantidades de IFN- γ y TNF- β . Estas citoquinas activan a las células endoteliales, que reclutan un mayor número de linfocitos circulantes al sitio inflamatorio [3]. Las células portadoras de antígenos son eliminadas por **macrófagos activados** mediante un proceso de apoptosis mediado por **radicales libres derivados del oxígeno**. Paralelamente, los LTh1 estimulan a linfocitos citotóxicos antígeno-específicos, mientras que la persistente secreción de IFN- γ en los islotes inflamados determina una mayor **expresión de moléculas HLA-I** en las células β , poten-

ciando aún más su destrucción. Altas concentraciones locales de IL-1, IFN- γ , TNF- α y β tienen un efecto patogénico directo sobre las células β .

Estudios en ratones NOD pusieron de manifiesto que los **LTC8D8** son probablemente el principal factor participante en la destrucción de células β , siendo considerados los **efectores finales** en este proceso, actuando en colaboración con los LTC4D4 y con los macrófagos. Como en toda reacción autoinmune, diversos mecanismos inmunológicos se combinan en el proceso destructivo, tales como la citotoxicidad celular, la dependiente de anticuerpos, la hipersensibilidad retardada y la activación del complemento, lo que tiene como consecuencia el deterioro funcional de las células β y el desarrollo manifiesto de DM-1.

Rol de los LTh2 en la patogenia de la DM-1

Dado que los **LTh2** antagonizan las funciones de los LTh1, es un hecho generalmente aceptado que, frente a antígenos pancreáticos, la respuesta de tipo Th2 tendría un **efecto protector** contra la enfermedad.

La aparición de DM-1 en ratones NOD ocurre de forma género-dependiente; aunque el 70-90% de las hembras desarrollan la enfermedad en un plazo de 6 meses, sólo el 10-20% de los machos se convertirá en diabéticos. Es así como se ha evidenciado que los linfocitos infiltrantes presentan un fenotipo Th1 en las ratonas y, principalmente, Th2 en los ratones [12]. Por su parte, la secreción de IL-4 e IL-10, por células NKT CD4-CD8 $\alpha\beta$ +, también juega un papel en la protección contra la DM-1 [12].

Sobre la base de las observaciones anteriores, se ha logrado establecer que la **protección contra la DM-1** en ratones NOD es posible mediante: (i) la expresión selectiva de IL-4 y TGF- β 1 en las células β , (ii) administración exógena de IL-4 y (iii) expresión de TGF- β 1 en las células pancreáticas α bajo el control del promotor de glucagón. Dentro de los mecanismos responsables de la abolición de la enfermedad en estos ratones, se evidenció una polarización de los LT autorreactivos a LT protectores (de perfil Th2).

La función protectora de la respuesta Th2 se estudió también en humanos, mediante el análisis de los LT de sangre periférica y/o pancreáticos, tanto de pacientes diabéticos como de gemelos discordantes para esta patología. Los estudios indican que los **diabéticos** presentan una **baja secreción de citoquinas Th2**. Mientras que las células de los hermanos no diabéticos secretan tanto IL-4 como INF- γ , las células de los pacientes diabéticos sólo secretan INF- γ .

Sin embargo, la generalidad de esta conclusión debe ser revisada a la luz de los nuevos informes que documentan el fracaso del uso de LTh2 como modificadores de la progresión de la DM-1, demostrándose que pueden incluso precipitarla [23]. Pruebas que implican a las células Th1 y Th2 y, en particular, a sus respectivas citoquinas, en la mediación de la destrucción de las células β es un reflejo de la **doble**

función de éstas en la patogénesis de la DM-1. Por ejemplo, se demostró que la DM-1 puede ser impedida por la inducción de células Th2 o con el uso de citoquinas tipo Th2 (IL-4 e IL-10), que, a su vez, bloquean la producción de citoquinas Th1. Sin embargo, la suplementación con IL-10 agrava la enfermedad, ya que facilita la infiltración pancreática por células mononucleares, así como también acelera la necrosis de los islotes. Esto llevó a la conclusión de que la **DM-1** es una **enfermedad autoinmune mediada por Th1 y Th2** [23].

Rol de los LTh17 en la patogenia de la DM-1

Los **LTh17**, población descrita últimamente, se caracteriza por la producción de **IL-17** y el papel de estas células en la patología autoinmune ya ha sido reconocido, asignándoseles un rol en eventos que previamente se consideraban como patologías de tipo Th1 [24]; niveles elevados de IL-17 se encuentran en la esclerosis sistémica, psoriasis y artritis reumatoide, catalogadas de manera inicial como patologías tipo Th1. A su vez, dos modelos catalogados clásicamente como Th1 (artritis inducida por colágeno y la encefalomiелitis inducida experimentalmente) han sido reclasificadas como Th17.

Lo anterior es consecuencia de que la **IL-17** estructuralmente se caracteriza por ser una citoquina heterodimérica, compuesta por las sub-unidades **p40** y **p19**. La primera está presente también en la IL-12. Por su parte, los receptores de IL-23 e IL-12 comparten también una subunidad, la IL-12R β 1; ésta se combina con la subunidad IL-23R conformando el receptor de IL-23. El hecho de compartir esta subunidad pudo haber sido fuente de confusión en la asignación inicial del rol de la IL-12 y la RI tipo Th1 en determinadas patologías autoinmunes. Los primeros estudios sugerían que la regulación hacia abajo de la respuesta inflamatoria observada tras el bloqueo de la subunidad p40 con anticuerpos monoclonales demostraban la participación de la IL-12 en la patogénesis de esas enfermedades. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que el bloqueo específico de la IL-23 determina una reducción significativa de la RI en diversas patologías, mientras que la falta de IL-12, en algunas situaciones, exacerba la inflamación [14,24].

Actualmente existe aún poca información en relación al papel de la IL-17 y de los LTh17 en la DM-1. Se ha observado que la **IL-17** posee la capacidad de inducir la expresión de la **óxido nítrico sintetasa inducible** en los islotes pancreáticos, mientras que un rol potencial de los LTh17 en la exacerbación de la DM-1 es sugerida por la observación de que la IL-23 induce diabetes en ratones si se co-administran múltiples inyecciones en dosis sub-diabetogénicas de estreptozotocina. Si los LTh17 y la citoquinas IL-23 e IL-17 juegan un papel en la aparición espontánea de la DM-1 permanece aún en estudio [24].

Rol de los LT reguladores en la patogenia de la DM-1

La respuesta inmune (RI) es regulada por diversos mecanismos encaminados a controlar la hiperactividad y a prevenir la autodestrucción. Por lo tanto, es concebible que cualquier disregulación en los LT autorreactivos posiblemente conduzca al desarrollo de DM-1. Lo anterior está contrarrestado por la RI supresora y ésta podría ser una de las explicaciones de que la sola presencia de LT autorreactivos no es sinónimo de enfermedad autoinmune.

La actividad autoinmune determina la progresión de la enfermedad en un período de tiempo relativamente largo y durante este período existen distintos *check-points* que tienen como objetivo frenar este proceso [25]. Se ha comprobado que en el páncreas de ratones no diabéticos, alrededor de la 2^{da} semana posnacimiento, se produce una ola de muertes de células β que da lugar a la presentación de antígenos pancreáticos a nivel de los ganglios linfáticos pancreáticos. En ratones NOD esto conduce a la estimulación de los LT autorreactivos. El inadecuado control del inicio de la autorreactividad, específico en las cepas NOD, se considera como un fracaso en el primer *check-point*. Poco después, a la 3^{ra}-4^{ta} semana de edad, los leucocitos entran en el páncreas de los ratones NOD como producto de la insulinitis, las células continúan acumulándose alrededor de los islotes. La transformación desde este estado benigno a la infiltración invasora y destructiva de las células β se considera como una alteración del segundo *check-point*. Así, cuando más del 90% de los islotes han sido destruidos y la producción de insulina es demasiado baja para regular la glucemia, la diabetes se precipita, lo que se produce alrededor de la 12^{da} semana de edad. A la 25^{ta}-30^{ma} semana de vida, alrededor del 80% de las ratonas NOD ya se encuentran afectadas.

Las funciones de los diferentes tipos de LTreg en el control de las enfermedades autoinmunes están bien establecidas, incluso en ratones NOD con DM-1. Existe evidencia que avala la función reguladora de los LT $\gamma\delta$, LTCD4+CD25+ y LTCD4+CD62L+ [25]. La progresión de la DM-1 en ratones NOD depende tanto de la **reducción de actividad reguladora supresora de los LTCD4+CD25+**, así como del **aumento de la patogenicidad de los LTCD4+CD25-**. Los LTCD4+CD25+ se caracterizan por una reducción progresiva de la capacidad para inhibir la proliferación de los LTCD4+CD25-, asociado a una disminución creciente de la secreción de IL-10. Paralelamente, los LTCD4+CD25 patogénicos se acumulan progresivamente en el páncreas sintetizando mayores cantidades de IFN- γ , lo que se asocia con la mayor frecuencia de expresión de CD54.

De lo anterior se desprende que la DM-1 en ratones NOD es el resultado de un proceso complejo, observándose un desequilibrio entre los linfocitos patogénicos y los supresores. El restablecimiento del equilibrio de estos dos subconjuntos celulares podría ser la clave del éxito de la inmunoterapia en esta patología [27].

Recientemente, también las células **NKT-CD1d restringidas** han sido implicadas en la regulación de la DM-1, tanto en modelos murinos como en humanos [25]. Los últimos informes han puesto en evidencia la presencia de un **número reducido de NKT** en ratones NOD, demostrándose incluso que las NKT remanentes presentan una **producción disminuida de IL-4 e INF- γ** [25]. Como esta población se encuentra numérica y funcionalmente disminuida, se supuso que la ablación genética de la expresión de CD1d no debiese tener efectos devastadores en esta cepa. A pesar de lo anterior, tres estudios realizados en ratones carentes de esta molécula evidencian que éstos presentan un aumento en la incidencia, además de un inicio acelerado de la enfermedad [25]. El gran aporte de estos estudios es la demostración de que el uso de estas células corresponde a una nueva herramienta terapéutica, con resultados hasta el momento prometedores.

Adicionalmente, los LT CD1 restringidos pueden modular la diferenciación de las DCs y éstas son capaces de inducir tolerancia en los LT, siendo razonable prever que las **NKT pueden actuar como supresoras del proceso autoinmune vía DCs**. La administración de α -galactosilceramida (α GalCer) determina la acumulación de NKT invariantes (iNKT) y DCs mieloides (MDC) en los linfonodos pancreáticos en ratones NOD, y estas MDC, al ser aisladas e inyectadas, son protectoras en hembras NOD. La supresión mediada por iNKT inducidas con α GalCer se logra a través del reclutamiento de MDC tolerogénicas en los ganglios pancreáticos. Lo anterior resultaría en el incremento de la tolerancia de los LT autorreactivos en este sitio. Las iNKT previenen el desarrollo de células efectoras auto-agresivas, sin un concomitante viraje hacia una respuesta Th2.

Las **NKT** también interfieren en la **destrucción pancreática in situ**, por ejemplo, a través de la muerte directa de las células efectoras o por supresión de sus funciones efectoras. Las células endoteliales de los vasos sanguíneos en el páncreas expresan CD1d, lo que sugiere que las NKT podrían entrar en el tejido al reconocer estas moléculas en las paredes vasculares. La proporción relativa de iNKT en comparación con los LT disminuye cuando el infiltrado se convierte de periislote a uno de tipo invasor. En contraste, los ratones NOD machos, que tienen una menor incidencia de la enfermedad, poseen una mayor cantidad de iNKT en los islotes en comparación con las hembras NOD [25].

Rol de las células dendríticas en DM-1

Un estudio australiano recientemente publicado comprobó que, en niños con DM-1 (en fase de reciente diagnóstico así como en fase estable), el **recuento absoluto de DCs** circulantes (tanto mieloides –MDC– como plasmocitoides –PDC–) se encuentra **reducido** en comparación con el grupo control. La disminución del número de DCs podría desempeñar un papel en la patogénesis de la DM-1.

Sin embargo, no se han detectado alteraciones en el fenotipo así como tampoco en la función de las DCs en estos individuos. La ausencia de diferencias en la producción de citoquinas por las DCs entre estos pacientes y los controles no permite descartar la posibilidad de que la cantidad de citoquinas secretadas a nivel pancreático pueda estar afectada.

Es posible que la disminución del número de DCs sea el resultado de un defecto primario en la generación de estas células. Consistente con lo anterior, se ha reportado un deterioro en la producción de DCs desde precursores monocitarios en pacientes con mayor riesgo de desarrollar DM-1. Sin embargo, la alteración puede deberse también a defectos a nivel de la diferenciación desde precursores CD34 a DCs, a la pobre sobrevivencia de estas últimas, o al aumento del *homing* de las DCs a los tejidos.

Independientemente de si la reducción de las DCs precede a la aparición clínica de la autoinmunidad o es una característica adquirida tempranamente en la patogénesis de la DM-1, la generación de una RI adecuada para autoantígenos pueden verse gravemente comprometida en la presencia de un número reducido de DCs [28,29].

Conclusiones

La DM-1 es una enfermedad autoinmune de etiología multifactorial, por lo que una clara comprensión de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad no es fácil. Modelos animales, como ratones diabéticos no obesos (NOD) y ratas BioBreeding (BB), que espontáneamente desarrollan esta patología en forma similar a la DM autoinmune humana, han sido utilizados para estudiar los mecanismos inmunopatogénicos de esta enfermedad.

Los autoantígenos derivados de las células β , los macrófagos, DCs, LB y LT juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad en ratones NOD. Entre los **autoantígenos** identificados, GAD y la insulina se consideran los más importantes. Sin embargo, el papel de éstos no se ha determinado completamente aún.

Los **LB** juegan un rol claramente relevante como CPA, en particular de autoantígenos pancreáticos. Los macrófagos, que se infiltran en los islotes en la etapa temprana de la insulinitis, se consideran los contribuyentes primarios a este entorno inmunológico propicio para el desarrollo y activación de los **LT citotóxicos específicos** para células β pancreáticas. Ambos LT, tanto **CD4** como **CD8**, desempeñan una función como efectores de la destrucción de las células β .

Aunque los modelos animales estudiados no desarrollan un síndrome idéntico al humano, la información obtenida a través de estos estudios posee un incalculable valor para la comprensión de los mecanismos patogénicos de la DM-1 en humanos y para el desarrollo de futuras estrategias profilácticas y terapéuticas.

Bibliografía

1. Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 Diabetes and potencial relevante to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:554-564.
2. Adorini L, Gregori S, Harrison L. Understanding autoimmune diabetes: insight from mouse models. *Trends in Molecular Medicine* 2002;8(1): 31-38.
3. Abel M, Krokowski M. Pathophysiology of Immune-Mediated (type 1) Diabetes Mellitus. *Biodrugs* 2001;15 (5):291-301.
4. Wicker L.S. Genetic control of autoimmune diabetes in the NOD mouse. *Annu. Rev. Immunol.*1995;13:179-200.
5. Kaufman D. Murder mysteries in type 1 diabetes. *Nature Medicine* 2003; 9(2):161-62.
6. Kim M, Polychronakos C. Immunogenetics of type 1 Diabetes. *Hormone Research* 2005;64:180-188.
7. Barker J. Clinical Review: Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1210-1217.
8. Onengut-Gumusc S, Concannon P. Recent advances in the immunogenetics of human type 1 diabetes. *Curr Opin Immunol* 2006;18:634-638.
9. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Seminars in Immunology* 2006;18: 207-213.
10. Roep B. The role of T-cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: From cause to cure. *Diabetologia* 2003;46:305-321.
11. Atkinson M, Maclaren N. The pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *NEJM* 1994;331(21):1428-1436.
12. Casares S, Brumeanu T. Insights into the pathogenesis of type 1 Diabetes: A hint for novel immunospecific therapies. *Curr Molecular Med* 2001;1: 357-378.
13. Afzali B, Lombardi G, Lechler R, Lord G, Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas M, Cabral A, Weaver C, Harrington L, Mangan P, Gavioli M, Murphy K, Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom T, Oukka M, Weiner H, Kuchroo V.: The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007;148:32-46.
14. Harrington L, Mangan P, Weaver C.: Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 349-356.
15. Wong S, Wen L. B cells in autoimmune diabetes. *Rev Diabetic Stud* 2005; 2:121-135.
16. Yoon J, Jun H. Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann NY Acad Sciences* 2001;928:200-211.
17. Riley W, Maclaren N, Krischer J, Spillar R, Silverstein J, Schatz D, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C, Rotter J. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *NEJM* 1990;323:1167-1172.
18. Gardner S, Gale E, Williams A, Gillespie K, Lawrence K, Bottazzo G, Bingley P. Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies: is it inevitable? *Diabetes Care* 1999;22:2049-2054.
19. Gilliam LK, Palmer J, Lernmark Å. Autoantibodies and the disease process of type 1 diabetes mellitus. In *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. 3rd ed. LeRoith D, Taylor SI, Olesfsky JM, Eds. Philadelphia, Lippincott, 2004, p. 499-518.
20. Lo J, Clare-Salzer M. Dendritic cell subsets and type 1 diabetes: Focus upon DC-based therapy. *Autoimmunity Rev* 2006;5:419-423.
21. Pihoker C, William L, Hampe C, Lernmark A. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes* 2005;54(S2):S52-S61.
22. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007;19:281-286.
23. Almawi W, Tamim H, Azar S. T Helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type I (Insulin-Dependent) Diabetes. *J Clin Endocr & Metab* 1999;84:1497-1502.
24. Cooke A. Th17 cells in inflammatory conditions. *Rev Diabetic Stud* 2006; 3:72-75.

25. Cardell S. The natural killer T lymphocyte: a player in the complex regulation of autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Clin Exp Immunol* 2005;143:194-202.
26. Tang Q, Bluestone J. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunological Rev* 2006;212:217-237.
27. Saxena V, Ondr J, Magnusen A, Munn D, Katz J. The Countervailing Actions of Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells Control Autoimmune Diabetes in the Nonobese Diabetic Mouse1. *J Immunol* 2007;179: 5041-5053.
28. Vuckovic S, Withers G, Harris M, Khalil D, Gardiner D, et al. Decreased blood dendritic cell counts in type 1 diabetic children. *Clinical Immunology* 2007;123: 281-288.
29. Jacques-Eric Gottenberg a,b, Gilles Chiochia. Dendritic cells and interferon-mediated autoimmunity. *Biochimie* 2007;89:856-871.
30. Creusot R, Fathman C. Gene therapy for type 1 diabetes: a novel approach for targeted treatment of autoimmunity. *J Clin Invest* 2004;114:892-894.
31. Wucherpfennig K, Eisenbarth G. Type 1 diabetes. *Nature Immunology* 2001;2(9):767-768.
32. Bach J, Cahtenoud L. Tolerance to islet autoantigens I type 1 diabetes. *Ann Rev immunol* 2001;19:131-161.
33. Hormann D, von Herrath M. Regulatory T cells and type 1 diabetes. *Clin Immunol* 2004;112:202-209.
34. Bresson D, von Herrath M. Moving towards efficient in type 1 diabetes: To combine or not to combine? *Autoimmunity Rev* 2007;6:315-322.
35. Fairweather D, Rose N. Type 1 diabetes: virus infection or autoimmune disease?. *Nature Immunology* 2002;3(4):338-340.
36. Cooke A, Phillips J, Parish N. Tolerogenic strategies to halt or prevent type 1 diabetes. *Nature Immunology* 2001;2(9):810-815.
37. von Boehmer H. Type 1 diabetes: focus on prevention. *Nature Medicine* 2004;10(8):783-784.
38. von Herrath M, Bach J. Juvenile autoimmune diabetes: A pathogenic role for maternal antibodies? *Nature Medicine* 2002;8(4):331-333.

Prevalencia de sibilancias en adultos de Gobernador Virasoro, Corrientes, Argentina

Prevalence of wheezings in adults from Gobernador Virasoro, Corrientes, Argentina

Marcelo D. Strass, Gustavo Zabert, Roberto Jossen, Sebastián Croce

Comité Científico de Asma y Enfermedades Respiratorias de la AAAeC.

e-mail: strass@cableat.net

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(4):161-165

Resumen

Antecedentes. Se han realizado estudios en distintas partes del mundo para determinar la prevalencia de sibilancias en niños y adolescentes (ISAAC) y/o EPOC en adultos (ECRHS, PLATINO, etc.). Estudios previos precisaron la prevalencia de sibilancias en niños y adolescentes de esta localidad, pero se ignoran las cifras en adultos.

Objetivos. Evaluar la prevalencia de sibilancias en adultos residentes en la localidad, correlacionarla con rinitis alérgica y determinar la población fumadora.

Material y métodos. Se encuestaron al azar 460 individuos, 235 (51,1%) de sexo femenino, utilizando un cuestionario personal basado en los estudios ISAAC y ECRHS, en mayo de 2006; los encuestados tenían entre 18 y 65 años (\bar{x} = 36,97; DE \pm 12,56) y eran residentes de Gobernador Virasoro, localidad de 35.000 habitantes del nordeste de Corrientes, Argentina. El estudio a su vez formó parte de uno mayor a nivel nacional. El análisis estadístico se efectuó con EPI INFO.

Resultados. Refirieron sibilancias alguna vez 147 (32%), en los últimos 12 meses 91 (19,8%), diagnóstico previo de asma 52 (11,3%) y sibilancias por ejercicio 81 (17,6%). Manifestaron presentar tos nocturna 135 (29,3%), alergia nasal 217 (47,2%) y ser fumador actual 119 (25,9%), de los que eran fumadores diarios 77 (16,7%). Solamente 188 (40,1%) nunca habían fumado en su vida. Existió comorbilidad rinitis-sibilancias en 268 (58,3%). De 48 (10,4%) con diagnóstico de EPOC, 15 (3,26% del total) eran fumadores actuales.

Conclusiones. Es el primer estudio que se realiza en adultos. Se encontró mayor prevalencia de sibilancias y rinitis que la media nacional, concordando con estudios previos hechos en niños y adolescentes, pero acercándose a las cifras comunicadas por países limítrofes a la región. La comorbilidad de ambas patologías sugiere que la atopia afecta a más de la mitad de la población adulta. Es alto el porcentaje de tabaquismo, aunque menor que la media del país.

Palabras clave: adultos, EPOC, asma, rinitis, tos, tabaquismo.

Abstract

Background: Several studies have been performed in different places of the world to determine prevalence of wheezings in children and adolescents (ISAAC) and/or COPD in adult peoples (ERCHS, PLATINO). We already know the prevalence of wheezings in children and adolescents in this city through previous studies. However, we don't know it in adults.

Objective: To evaluate the prevalence of wheezings in resident adults, to correlate with allergic rhinitis and determine smoker population.

Methods: A personal survey based on questionnaire of ISAAC and ECRHS studies was performed to 460 peoples, 235 (51.1%) of them were female, aged from 18 to 65 years old (\bar{x} =36.97; DS \pm 12.56), all of them live in Gobernador Virasoro, a city with 35000 inhabitants located at northeast of the province of Corrientes, Argentina. This survey was carried out on May 2006 and, in turn was part of a larger national study. Statistical analysis was carried out with EPI INFO.

Results: One hundred forty seven subjects (32%) experienced wheezings ever in the life, 91 (19.8%) in the last 12 months, 52 (11.3%) were diagnosed with asthma and 81 (17.6%) reported exercise-induced wheezings. One hundred thirty five (29.3%) suffered nocturnal cough, 217 (47.2%) nasal allergy and 119 (25.9%) were current smokers. Of them, 77 (16.7%) were daily smokers. Only 188 (40.1%) never smoked. Two hundred sixty eight (58.3%) referred rhinitis-wheezings association. From 48 (10.4%) diagnosed with COPD, 15 (3.26% of total) were current smokers.

Conclusion: This is the first study carried out in adults showing greater prevalence of wheezings and rhinitis than national mean, according to previous studies done in children and adolescents, but near to values of limiting countries. Comorbidity of both diseases suggests that atopy affect around half of the adult population. Percentage of smoking habit is high but less than mean of Argentina.

Key words: adults, COPD, asthma, rhinitis, cough, smoking.

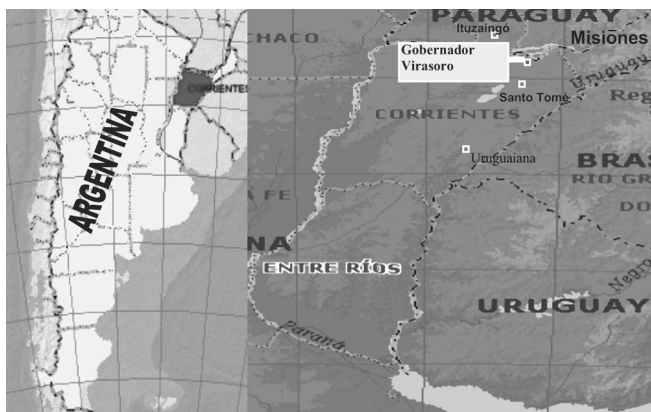


Figura 1. Ubicación geográfica de Gobernador Virasoro, Corrientes, Argentina.

Introducción

Debido a que las enfermedades alérgicas han tenido un aumento sostenido en las últimas décadas, en distintas partes del mundo se han ido realizando estudios con el objeto de determinar la prevalencia de algunas de ellas. Así, se diseñó y aplicó el estudio ISAAC (*International Study on Asthma and Allergies in Childhood*) para determinar la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica en niños y adolescentes. Otros estudios internacionales han determinado la prevalencia de sibilancias y/o EPOC en adultos, como ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) o PLATINO. Mediante ellos, se pudo observar que el asma bronquial tiene un comportamiento variado en cuanto a prevalencia y morbimortalidad a nivel mundial [1-4].

Gobernador Virasoro es una localidad de alrededor de 35.000 habitantes ubicada en el Departamento Santo Tomé, en el nordeste de la provincia de Corrientes, República Argentina (**Figura 1**). La prevalencia de sibilancias en niños y adolescentes de la localidad se conoce la misma gracias a estudios previos, pero no se dispone aún de datos en adultos [5,6].

Objetivos

Evaluar la prevalencia de sibilancias en adultos residentes en la localidad, correlacionarla con rinitis alérgica y determinar población fumadora.

Material y métodos

Población

Se seleccionó al azar a 460 personas, residentes de Gobernador Virasoro, entre los asistentes a un espectáculo de doma a beneficio realizado el 25 de mayo de 2006. Incluyó a 225 (48,9%) de sexo masculino y 235 (51,1%) de sexo femenino, con una edad comprendida entre 18 y 65 años ($\bar{x} = 36,97$; $DE \pm 12,56$).

Tabla 1. Ocupación de los encuestados residentes de Gobernador Virasoro.

Profesión	n	%	IC95%
Ama de casa	99	21,5	17,9-25,6
Estudiante	60	13,0	10,2-16,5
Transportista	9	2,0	1,0-3,8
Empleada doméstica	3	0,7	0,2-2,1
Docente	43	9,3	6,9-12,5
Profesional	21	4,6	2,9-7,0
Empleado de comercio	118	25,7	21,8-29,9
Policía/seguridad	7	1,5	0,7-3,3
Trabajo manual	9	2,0	1,0-3,8
Desocupado	13	2,8	1,6-4,9
Jubilado	10	2,2	1,1-4,1
Empleado público	16	3,5	2,1-5,7
Otros	52	11,3	8,6-14,6
Total	460	100	

Se logró una representación de todos los estratos sociales, como quedó demostrado a través de la ocupación de los encuestados (**Tabla 1**).

Diseño y método

Es un estudio de corte transversal, observacional, que se realizó mediante una encuesta personal utilizando un cuestionario validado basado en los estudios ISAAC y ECRHS. Este estudio, a su vez, formó parte de uno mayor a nivel nacional que en total comprendía a 8 centros de investigación repartidos a lo largo del país.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos a través de los cuestionarios fueron cargados en duplicado utilizando el programa EPI INFO. El cálculo de las proporciones y la asociación con otras enfermedades alérgicas fue realizado a través del test de χ^2 cuadrado y cuando fue requerido, por el test exacto de Fisher, con cálculo del odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se calcularon relaciones con el género sexual y con tabaquismo evaluando el riesgo relativo (RR). En todos los casos, los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Los síntomas nasales fueron más frecuentes que los bronquiales. El 47,3% de los encuestados ($n = 217$) refirió alergia nasal alguna vez, 32% sibilancias alguna vez ($n = 147$) y 19,8% sibilancias en los últimos 12 meses ($n = 91$), pero sólo 11,3% tenían diagnóstico médico de asma ($n = 52$). El 17,6% manifestó presentar sibilancias por ejercicio ($n = 81$) y 29,3% tos nocturna ($n = 135$). El tamaño de la muestra no permitió evaluar la severidad de los síntomas (**Gráfico 1**).

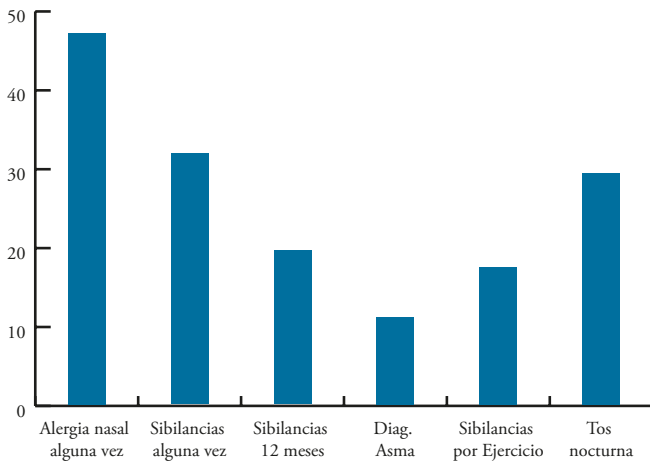


Gráfico 1. Distribución porcentual de los adultos encuestados que respondieron afirmativamente las preguntas referidas a síntomas nasales y bronquiales..

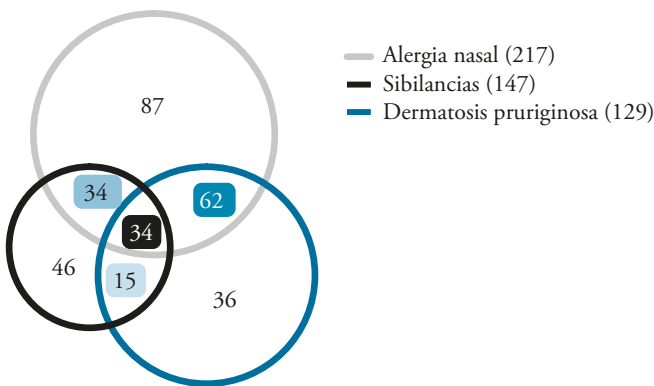


Gráfico 3. Comorbilidad entre sibilancias, rinitis y dermatosis pruriginosa alguna vez (n = 460).

En cuanto al hábito tabáquico, el 25,9% era fumador actual en el momento de realizada la encuesta (n = 119). Entre éstos, 16,7% eran fumadores diarios (n = 77) y 9,1% ocasionales (n = 42). El 22,4% manifestó ser ex fumador (n = 103). Solamente 40,9% nunca fumó en su vida (n = 188). Existió un grupo de 50 personas (10,9%) que se reconoció como fumador de menos de 100 cigarrillos o 20 cigarros o 20 pipas en toda su vida, valor que toma la OMS para definir a un individuo como fumador (**Gráfico 2**).

El promedio de tiempo como fumador fue de 14,08 años con un rango de 1 a 60 años, y la cantidad de cigarrillos fumados por día osciló entre 1 y 90 ($\bar{x}=14,23$).

En el 58,3% existió comorbilidad entre alergia nasal y sibilancias alguna vez (n = 230) siendo esta asociación un probable indicador de atopía (OR = 2,97; IC95%: 1,57-2,79; $\chi^2 = 28,20$; $p \leq 0,00001$). La asociación entre sibilancias y erupción pruriginosa alguna vez fue menor (OR = 1,47; IC95%: 0,95-2,25; $\chi^2 = 3,15$; $p = 0,04$) y no significativa

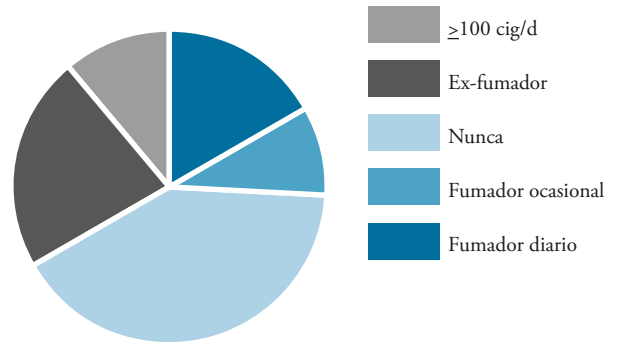


Gráfico 2. Distribución porcentual de los encuestados en relación al hábito de fumar. Fumadores actuales (fumador diario y ocasional): n = 119 (25,9%). No fumadores actuales (nunca fumador, ex fumador y fumador de <100 cigarrillos en su vida): n = 341 (74,1%).

entre síntomas nasales y erupción pruriginosa alguna vez (OR = 1,39; IC95%: 0,92-2,09; $\chi^2 = 2,53$; $p = 0,06$).

De 48 encuestados (10,4%) que autorreferían diagnóstico de EPOC, 15 (3,26% del total) eran fumadores actuales. Contrariamente a lo que se conoce, no se encontró asociación entre tabaquismo y EPOC en este estudio (RR = 1,32; IC95%: 0,74-2,35; $\chi^2 = 0,90$; $p = 0,17$).

Cuando se analizó la relación estadística en función del sexo, no fue significativa tanto para sibilancias alguna vez como para sibilancias en los últimos 12 meses, ni para diagnóstico médico de asma o de EPOC. En cambio, sí se encontró para el sexo femenino con alergia nasal alguna vez (RR = 0,77; IC95%: 0,42-0,87; $\chi^2 = 7,22$; $p = 0,0037$) y con erupción pruriginosa alguna vez (RR = 0,78; IC95%: 0,42-0,96; $\chi^2 = 4,52$; $p = 0,02$).

Discusión

A nivel mundial, la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses (*asma actual*) en niños de 6-7 años registrada en la fase I (realizada entre 1994 y 1998) del estudio ISAAC fue del 11,1% y en la Fase III (realizado entre 1999 y 2004) de 11,6% (promedio de incremento: 0,13% por año). En jóvenes de 13-14 años dicha prevalencia fue de 13,2% en la Fase I y de 13,7% en la Fase III (promedio de incremento: 0,06% por año). Esto significa que el promedio global no ha variado demasiado, pero cuando se analiza geográficamente se comprueba que aumentó en Latinoamérica, África y Asia, y disminuyó –especialmente en adolescentes– en los países de habla inglesa y Europa occidental. Probablemente hay una constelación de factores medioambientales que influyen de manera distinta en los pacientes, variando de un lugar a otro, y que explican las diferencias mundiales [7].

La prevalencia general en la infancia y adolescencia en América Latina es alta. En la fase I del estudio ISAAC fue de 19,8% en niños de 6-7 años y de 17% en adolescentes, y en la fase III se registraron incrementos anuales de 0,07% y 0,32%, respectiva-

mente. Al igual que lo que sucede a nivel mundial, la prevalencia experimental considerable variabilidad entre los centros de investigación. Tiende a ser más baja en aquellos localizados en latitudes extremas (Cuernavaca, México, y Punta Arenas, Chile) con tasas más altas en latitudes tropicales [8].

La prevalencia encontrada en el estudio ISAAC en nuestro país en el año 1998 fue de 17,2% en el grupo de 6-7 años y 11,2% en el grupo de 13-14 años [9]. En la fase III, el grupo de adolescentes pasó a 13,6%, que representa un aumento de 0,18% por año [7]. Con anterioridad, la aplicación del cuestionario ISAAC en tres ciudades del nordeste correntino (Gobernador Virasoro, Ituzaingó y Santo Tomé) arrojó una prevalencia de sibilancias alguna vez (prevalencia acumulada) del 34,2% en niños de 6-7 años y de 28,5% en los de 13-14 años. En cuanto a sibilancias en los últimos 12 meses (prevalencia actual), la prevalencia encontrada fue del 19,5% en el primer grupo y de 15,4% en el segundo [5,6]. Estos valores resultaron superiores a la media del país pero, a su vez, menores que los de países que limitan con la provincia de Corrientes: Brasil (19,9%), Paraguay (20,9%) y Uruguay (17,9%) (ISAAC fase III, grupo de 13-14 años); pero son coincidentes con la media de Latinoamérica [7]. Adicionalmente, por ejemplo, la brasileña ciudad de Uruguaiana, fronteriza con Paso de los Libres y distante unos 250 km de Gobernador Virasoro, informó la cifra mundial más alta del Estudio ISAAC fase II para sibilancias actuales en niños (25,6%) [10].

En cuanto a rinitis alérgica, el mismo estudio en el nordeste correntino mostró una prevalencia de 26,3% para rinitis alguna vez en la vida y del 20,8% para la rinitis en los últimos 12 meses a la edad de 6-7 años, con valores de 50,3% y de 37,2% para ambas, respectivamente, a la edad de 13-14 años. De nuevo, estas cifras fueron superiores a la media de nuestro país pero, en este caso, también mayores que las de los tres países limítrofes. En el estudio actual en adultos, la cifra encontrada para alergia nasal alguna vez (47,3%) volvió a ser superior a la media nacional (44%) [11].

Es de destacar que al comparar las ciudades de Ituzaingó, Santo Tomé y Gobernador Virasoro entre sí, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de síntomas bronquiales y nasales tanto en niños como en adolescentes, sugiriendo que el fenómeno observado no es exclusivo de una localidad en particular sino probablemente similar en, al menos, todo el nordeste de Corrientes. Esto permite pensar que los datos de los adultos de Gobernador Virasoro podrían ser representativos de toda esta región.

En cuanto a antecedentes de investigación en población adulta, el estudio ECRHS informó una prevalencia general de sibilancias en edades comprendidas entre 20 y 44 años del 20,7% (realizado mayoritariamente en Europa, con participación de EE.UU., Argelia, India y Oceanía) y diferencias entre los centros, similares a las halladas por el estudio ISAAC. La prevalencia de diagnóstico de asma fue de 4,5% y la de alergia nasal del 20,9% [12]. A su vez, se demostró una muy buena correlación entre ECRHS e ISAAC [13]. El estudio PLATINO en 5 ciu-

dades de Latinoamérica mostró una prevalencia de EPOC de 14,3% en personas de 40 a 65 años (oscilando entre 7,8% en Ciudad de México y 19,7% en Montevideo). El diagnóstico de EPOC se realizó en base a evaluación espirométrica [14].

En nuestro país, se realizó un estudio en la ciudad de Córdoba a individuos de entre 18 y 88 años de edad, obteniendo como resultado que un 16% de los encuestados ha tenido síntomas compatibles con asma bronquial [15].

La prevalencia general en adultos de la República Argentina fue de 14,2% para sibilancias actuales y de 26,1% para sibilancias alguna vez [11]. En el presente estudio de Gobernador Virasoro –que fue uno de los centros participantes del estudio nacional– ambas fueron mayores a la media del país y, curiosamente, muy similares a los porcentajes obtenidos en su momento en niños de 6-7 años, aunque con el reparo de que fueron realizados con 5 años de diferencia. Estas cifras podrían estar reflejando la historia natural del asma en esta región del globo, es decir, alta prevalencia de sibilancias en la niñez con disminución en la adolescencia y posterior recrudescimiento en la adultez. Distinto comportamiento tiene la rinitis, que ya presenta una prevalencia alta en la niñez pero se incrementa en la medida que el individuo crece. Coincidente con la teoría de la vía aérea unificada, la asociación de ambas sugeriría que la atopia afecta a más de la mitad de los adultos residentes de la localidad.

Un alto porcentaje de la población adulta está expuesto al tabaquismo, aunque las cifras de fumadores actuales o fumadores diarios sean menores a la media del país (25,9% y 16,7% *versus* 32 y 28%, respectivamente) [11]. Probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra, en el presente estudio no se encontró asociación entre tabaquismo y diagnóstico de EPOC, pero también pudiera ocurrir que los médicos den ese diagnóstico a sus pacientes como sucedáneo de asma, tal como sucede con los términos *broncoespasmo*, *alergia bronquial*, *bronquitis alérgica*, etc.

Conclusiones

Este es el primer estudio que se realiza en adultos de la localidad de Gobernador Virasoro, Corrientes, arrojando alta prevalencia de sibilancias con respecto a la media nacional, pero también de rinitis, datos que son coincidentes con los encontrados en estudios previos realizados en niños y adolescentes. Los resultados se asemejan a los informados por centros de países limítrofes a la provincia, confirmando que las cifras se elevan en la medida que nos acercamos al trópico.

La comorbilidad especialmente de rinitis y sibilancias sugiere que la atopia afectaría a más de la mitad de la población adulta. El grado de tabaquismo es alto, aunque menor que la media del país.

Agradecimientos

Al Dr. Maximiliano Gómez y a Fernando M. Strass por su inmensa colaboración en la realización de este estudio.

Bibliografía

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISSAC. *Lancet* 1998; 351:1225-1232.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-335.
3. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1994;7:954-960.
4. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, et al, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 2000;16:420-426.
5. Strass MD, Arduso LRF, Crisci CD. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2001;32 (Supl 2):s70.
6. Strass MD, Crisci CD, Arduso LRF, Molinas J, Muñoz E. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2002;33 (Supl 1):s36-37.
7. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758-766.
8. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30(6):439-444.
9. Salmún N, Fabiani J, Cortigiani L y cols. Prevalence of asthma in Argentine Children – A multicenter study. *ACI International* 1999;11(3):79-81.
10. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, et al, ISAAC Phase Two Study Group. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):565-574.
11. Méndez A, Gandur A, Zabert G, Strass M, Jossen R, Salmón N, Molinas J, Croce S, Gómez M. Sibilancias en adultos de Argentina: Reporte preliminar. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2007;38(3):122.
12. Janson C, Anto J, Burney P, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001;18: 598-611.
13. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorkstein B, Burr M, Keil et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 200;16:420-426.
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881.
15. Patiño CM, Fernández AM, Minervini MC. Asthma prevalence in adults in Córdoba, Argentina. *Am Rev Respir Dis* 2000;161:A798.

Prevalencia de diagnóstico de asma y EPOC en población adulta del Gran Mendoza

Asthma and COPD diagnosis prevalence in adult population of Gran Mendoza

Gandur A, Brandi A

Unidad de Alergia, Servicio de Inmunología, Hospital Central de Mendoza. Mendoza, Argentina.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(4):166-167

Antecedentes

La presente investigación forma parte del estudio multicéntrico *Prevalencia de sibilancias en adultos de Argentina* desarrollado en 8 ciudades de la República Argentina, en 2006, bajo la dirección del Comité de Asma Bronquial y Enfermedades Respiratorias de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.

Trabajos internacionales multicéntricos realizados en niños y adolescentes (ISAAC) [1] han mostrado que el asma bronquial varía en su prevalencia y morbimortalidad en diferentes regiones del mundo, pero que, pese a los adelantos en las metodologías diagnósticas y estrategias terapéuticas, es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia continúan en aumento.

En la población adulta, los datos son más escasos. En el estudio europeo ECRHS [2] (*European Community Respiratory Health Survey*) se determinó que la prevalencia en dicho grupo etario es del 5%.

En Latinoamérica, el estudio PLATINO [3] que evaluó la prevalencia de EPOC en adultos mayores de 40 años en 5 centros urbanos importantes de Brasil, Venezuela, Chile, México y Uruguay, mostró que aun entre países similares en cuanto a su grado de desarrollo económico y cultural, la prevalencia de dicha enfermedad iba desde 7,8% en la Ciudad de México al 19,7% en Montevideo, y que probablemente las variables altitud sobre el nivel del mar, condición genética y etnia inducirían un mayor crecimiento de la vía aérea en relación al tamaño del pulmón dando un mayor rango FEV1/CVE.

En Argentina, ISAAC evidenció que entre los 6 a 7 años la prevalencia de asma es del 17,2% y desciende al 11% entre los 13 a 14 años.

Resultan evidentes las discrepancias entre los datos epidemiológicos obtenidos de estudios en diferentes grupos etarios y en diferentes lugares, como también la necesidad de tener datos referidos a la población adulta en la República

Argentina en relación a EPOC y asma, considerando además las diferencias regionales y el efecto de otras variables importantes como el consumo de tabaco. La presente investigación epidemiológica es la primera de estas características que se realiza en el oasis norte de la Provincia de Mendoza, en el área que comprende el Gran Mendoza.

Objetivos

- Determinar la prevalencia de diagnóstico médico de asma y EPOC.
- Analizar la presencia de factores de riesgo asociados.

Material y métodos

Estudio de corte transversal, utilizando un cuestionario validado previamente en los estudios ISAAC y ECRHS para determinar diagnóstico médico de asma y EPOC en la población adulta de ambos sexos (entre 18 y 65 años). Se investigó además la presencia de enfermedades asociadas, tales como rinitis alérgica, eccema atópico y condición de fumador.

Dicho cuestionario fue realizado a todos los participantes voluntarios, los que fueron reclutados al azar en organismos públicos del Gran Mendoza (personas que concurrían a realizar trámites en las Municipalidades de Capital, Las Heras, Guaymallén y Godoy Cruz, así como en las sucursales del Banco Nación respectivas) no pertenecientes a la red sanitaria, por colaboradores previamente entrenados en la confección de las planillas. Fueron excluidas de la encuesta aquellas personas que manifestaran reticencia a contestar las preguntas, refirieran trabajar en un centro sanitario de cualquier categoría o tuvieran impedimentos físicos o intelectuales para comprender y/o responder el cuestionario.

En el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa Epi Info, y todos los análisis estadísticos descriptivos e inferenciales fueron realizados en *Statistical Package for the So-*

cial Sciences (SPSS). Para cada respuesta se utilizó una regresión lineal; se consideraron variables dependientes a edad, sexo, condición de fumador y atopía. El test de χ^2 se usó para comparar proporciones y odds ratio como medida de asociación.

Resultados

De los 400 participantes reclutados, 369 fueron válidos para el análisis. 47,7% masculinos y 52,3% femeninos, con una edad promedio de 35,22 años. El 10,1% refirió diagnóstico de asma y el 4,1% diagnóstico de EPOC. El 24,2% informó tener rinitis alérgica y el 17,4% eccema atópico. El 16,8% de los participantes fuma a diario, el 8,7% en forma ocasional y el 74,5% no fuma.

La rinitis alérgica estuvo asociada con un riesgo 20 veces mayor de diagnóstico de asma (OR = 19,61; IC95%: 8,22-46,79), mientras que la condición de fumador no fue determinante en el diagnóstico de EPOC (OR = 0,71; IC95%: 0,19-2,57).

Conclusiones

La prevalencia de asma y EPOC en la población del Gran Mendoza, tanto como las condiciones asociadas (rinitis

alérgica, eccema atópico, tabaquismo), tienen un significativo impacto en la salud, que las autoridades sanitarias no deberían soslayar.

En nuestro estudio, podemos ver la alta asociación entre rinitis alérgica y asma, lo que refuerza la teoría de la vía aérea única y la importancia que de ello se desprende en relación a un diagnóstico y tratamiento temprano de la rinitis en el curso de la marcha atópica.

La asociación no significativa entre EPOC y la condición de fumador en nuestra población de análisis podría explicarse por las características del propio diseño del estudio (corte transversal) y por la edad promedio de los participantes.

Son necesarios nuevos estudios que permitan confirmar estas conclusiones preliminares.

Bibliografía

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma allergic rhino conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
2. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1994;7:954-960.
3. Menezes AM, Perez Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin America cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-1881.

Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Relato de casos

Antibody deficiency with normal immunoglobulins. Report review

Orlei Kantor Junior

Médico neumopediatra del PAG-Pediatría. Hospital de Clínicas/ UFPR. Curitiba. PR. Maestro en Pediatría.

Correspondencia: Orlei Kantor Junior. Rua: Nunes Machado 695, Curitiba. PR. 80250-000. Tel./fax: 55(0XX41) 3323-3940

E-mail: orleikantorjr@ufpr.br

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2008;39(4):168-171

Resumen

Objetivo. Relatar 9 casos de deficiencia de anticuerpos para gérmenes encapsulados (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* y *N. meningitidis*) con inmunoglobulinas normales.

Métodos. Evaluación clínica observando los criterios de Fundación Jeffrey-Modell y Cruz Roja Americana para inmunodeficiencias primarias. Evaluación en laboratorio con la investigación de anticuerpos antineumococos.

Resultados. Hubo en el grupo estudiado una predominancia de infecciones de vías aéreas superiores y otitis. Las traqueobronquitis y las neumonías fueron frecuentes y hubo un caso de meningitis neumocócica. En 3 pacientes se utilizaron antibióticos profilácticamente y uno de ellos necesitó gammaglobulina.

Conclusiones. Llamamos la atención del pediatra sobre esta inmunodeficiencia primaria de anticuerpos, con inmunoglobulinas generalmente normales, que puede explicar el por qué de las infecciones de repetición. La evaluación complementaria para esta deficiencia es laboriosa y costosa, pero importante porque define el diagnóstico y la terapéutica que se utilizará.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria, deficiencia de anticuerpos, Fundación Jeffrey-Modell, infección neumocócica, antígenos polisacáridos del neumococo.

Abstract

Objective: To report on 9 cases of antibody deficiency for encapsulated bacteria (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* e *N. meningitidis*) with normal immunoglobulins.

Methods: Clinical evaluation observing the Jeffrey-Modell criteria for primary immunodeficiencies. Laboratory evaluation with research on anti-pneumococcal antibodies.

Results: In the group studied, there was a prevalence of infections of the upper respiratory tract, and otitis. Tracheobronchitis and pneumonias were also frequent, and there was one case of pneumococcal meningitis. In 3 patients, antibiotics were used prophylactically, with one requiring gamma globulin.

Conclusions: We draw the attention of the pediatrician to this primary antibody immunodeficiency, with generally normal immunoglobulins, which may explain repeated infections in patients. The complementary evaluation for this deficiency is laborious and time-consuming, but important, because it drives the diagnosis and therapy to be used.

Key words: primary immunodeficiency, antibody deficiency, Jeffrey-Modell Foundation, pneumococcal infection, pneumococcal polysaccharide antigens.

Introducción

La deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales se caracteriza por: infecciones bacterianas recurrentes; ausencia o disminución de respuesta para la mayoría de los antígenos polisacáridos; niveles séricos normales o hasta un poco disminuidos o elevados de inmunoglobulinas y de subclases de IgG; y pro-

ducción de anticuerpos adecuada ante los antígenos proteicos (sarampión, rubéola, etc.) en individuos mayores de 2 años. Todos los niños menores de 2 años presentan un defecto fisiológico en la respuesta a los antígenos de polisacáridos [1-10]. El diagnóstico clínico se debe basar en los criterios de la Fundación Jeffrey-Modell y la Cruz Roja Americana, puesto que se trata de una de las inmunodeficiencias primarias humerales [1-4,7-13].

Tabla 1. Exámenes en laboratorio.

Exámenes	Pacientes/edad																		
	IMS/7	GFG/7			GA/4			EG/3		CAP/9		NAP/5		CHK/9		MLPS/4		JGLPR/5	
FL*	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Igs	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Def. IgA
SIgG	N	N	N	N	Def. IgG4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
IgE#	112,2	22	3,3	36	18	6,0	326	132	47										
Hem	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
CH50	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Isoh A y B	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n/r
Rubéola IgG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

*FL: fenotipificación de linfocitos. Igs: inmunoglobulinas A, G y M. SIgG: subclases de IgG. IgE: inmunoglobulina E (#UI/ml). Hem: hemograma. CH50: complemento. Isoh A y B: isohemaglutininas anti A y B. Rubéola IgG. N: normal para la edad. n/r: no realizado.

Tabla 2. Pacientes con deficiencia de anticuerpos para gérmenes encapsulados.

Paciente/edad	IMS/7			GFG/7			GA/4			EG/3			CAP/9			NAP/5			CHK/9			LPS/4			JGLPR/5			
	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	pre	pos	rel	
IgG anti-PS1	2,5	3,7	<4X	0,2	3,4	≥4X	1,0	1,6	<4X	0,2	1,3	≥4X	0,8	4,9	≥4X	1,1	4,8	≥4X	1,1	0,9	<4X	0,7	3,5	<4X	0,7			
IgG anti-PS3	0,6	0,7	<4X	0,9	0,8	<4X	0,9	1,0	<4X	0,2	0,2	<4X	1,8	1,7	<4X	0,8	1,3	<4X	2,6	1,3	<4X	0,7	0,8	<4X	0,6			
IgG anti-PS5	0,6	3,0	≥4X	0,4	1,7	≥4X	1,5	2,1	<4X	0,3	0,8	<4X	3,0	4,9	<4X	2,1	3,6	<4X	3,6	4,5	<4X	1,0	1,5	<4X	0,9			
IgG anti-PS6	0,5	0,6	<4X	11,4	12,9	<4X	1,3	0,9	<4X	0,1	0,2	<4X	1,1	1,1	<4X	4,1	3,7	<4X	2,0	0,7	<4X	0,9	1,4	<4X	0,4			
IgG anti-PS9	1,0	3,0	<4X	1,7	1,5	<4X	0,3	0,2	<4X	0,1	0,1	<4X	0,7	1,9	<4X	0,7	5,4	≥4X	0,9	0,4	<4X	0,5	5,2	≥4X	0,3			
IgG anti-PS14	2,0	1,8	<4X	6,1	5,4	<4X	3,9	2,7	<4X	1,7	1,8	<4X	1,9	2,2	<4X	0,8	1,7	<4X	0,9	4,0	≥4X	1,9	2,3	<4X	1,4			

pre: prevacunación 23-valente. pos: posvacunación 23-valente. rel: relación. ≥4X: mayor o igual a 4X la titulación inicial. <4X: menor de 4X la titulación inicial. [Nota del traductor: X = cantidad de veces]

Relato de casos

Caso 1. IMS, femenino, 7 años, infección de vías aéreas superiores (IVAS) y otitis con otorrea de repetición desde 1 año. Rinitis alérgica tratada con fluticasona/ 2 años. Adenoamigdalectomía y tubos de ventilación. 1 episodio de infección del tracto urinario (ITU). Necesidad de la utilización de antibioticoterapia profiláctica durante 2 años con sulfametoxazol y trimetoprima. Desarrollo ponderoestatural (DPE) en el 2° DP+.

Caso 2. GFG, femenino, 7 años, IVAS de repetición desde 1 año con sinusitis agudas infecciosas. 1 episodio de neumonía lobar. DPE en el percentil 50.

Caso 3. GA, masculino, 4 años, IVAS de repetición con hiperreactividad de vías aéreas (HRVA/ tos crónica) tras 6 meses de vida. Tratamiento con corticoterapia inhalatoria / 2 años. Anemia ferropriva tratada por 3 meses con mejoramiento clínico y en laboratorio. DPE en el percentil 50.

Caso 4. EG, femenino, 3 años, IVAS de repetición desde 1 año con sinusopatías. Meningitis neumocócica. Necesidad

de antibioticoterapia profiláctica con amoxicilina durante 2 años. DPE en el percentil 50.

Caso 5. CAP, femenino, 9 años. Prematuridad. IVAS y traqueobronquitis de repetición tras 6 meses. Reflujo gastroesofágico (RGE) tratado hasta 2 años. DPE en el percentil 50.

Caso 6. NAP, masculino, 5 años, IVAS con sinusitis y traqueobronquitis de repetición. DPE en el percentil 50.

Caso 7. CHK, masculino, 9 años, IVAS de repetición desde 1 año. 2 neumonías. Urticaria, rinitis alérgica y alergia a la proteína de la leche de vaca. DPE en el percentil 50.

Caso 8. MLPS, femenino, 4 años, IVAS y otitis de repetición. 3 episodios de sinusitis aguda infecciosa y 6 episodios de traqueobronquitis. RGE tratado hasta 2 años. Rinitis alérgica y alergia a la amoxicilina. Utilización de antibioticoterapia profiláctica durante 1 año con sulfametoxazol y trimetoprima. DPE en el percentil 50.

Caso 9. JGLPR, masculino, 5 años, IVAS y sinusitis de re-

petición. Hipertrofia amigdalina obstructiva y rinosinusitis alérgica. Presentó tres neumonías. Bronquiectasias cilíndricas y atelectasias en lóbulos superiores y lóbulos inferiores confirmadas por tomografía de tórax. Se realizó únicamente la fase posvacunación de la investigación de anticuerpos. Presentó deficiencia parcial de IgA. El paciente utiliza 400 mg/ Kg/ dosis de gamaglobulina EV (IGIV) cada 30 días. DPE en el percentil 2° DP+.

Material y métodos

Se investigaron anticuerpos IgG antineumococo para los serotipos 1 (tipo 1), 3 (tipo 3), 5 (tipo 5), 6B (tipo 26), 9V (tipo 68) y 14 (tipo 14) [1-5,12-14]. Fue utilizado anticuerpo monoclonal y anti-IgG humana. El valor normal prevacunación con la vacuna antineumocócica 23-valente es, al menos, 4 valores mayores o iguales a 1,3 mg/l o 4 veces o más los títulos iniciales en la evaluación posvacunación (**Tabla 2**). En el caso 9 realizó solamente el dosaje posvacunación (**Tabla 2**). El intervalo entre la aplicación de la vacuna y la segunda recolección debe ser de 4 semanas [2,11-16]. En Brasil, es realizado en el Laboratorio de Mucosas / Instituto de Ciencias Biológicas (ICB) / USP / São Paulo. Las inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG y IgE fueron realizadas por nefelometría y las subclases de IgG, por inmunodifusión radial (IDR).

Discusión

Los primeros relatos de inmunodeficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales o discretamente disminuidas datan de los años 60. En Londres (1968), Blecher y cols. describieron el caso de una niña con infecciones de repetición que la llevó al óbito a los 17 meses de vida por bronconeumonía. Presentaba inmunoglobulinas normales, isohemaglutininas ausentes y sin respuesta a los antígenos de la *Salmonella typhi* y *S. paratyphi* [6]. En los EE.UU. (1980), Saxon y cols. describieron a un niño de 10 años con infecciones respiratorias de repetición, inmunoglobulinas normales, pero sin respuesta a los antígenos O y H de la fiebre tifoidea y a los del virus de la poliomielitis [1-3,7-9]. Más tarde, Ambrosino y Sorensen describieron la deficiencia de producción de anticuerpos para gérmenes encapsulados (*H. influenza*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*) que pueden producir infecciones invasivas [1-3,10,15].

El cuadro clínico puede variar ampliamente. Pueden ser asintomáticos o presentar infecciones de repetición de vías aéreas superiores (IVAS, otitis, laringitis, sinusitis y mastoiditis) e inferiores (bronquitis, neumonías y bronquiectasias). Presentan también diarreas crónicas, giardiasis recurrentes, osteomielitis, sepsis y meningitis [3,4,16-20]. Son pacientes que utilizan exceso de antibióticos profilácticos y curativos y pueden desarrollar resistencia bacteriana. Generalmente son adenoamigdalectomizados y por la baja audición son sometidos a tubos auditi-

vos de ventilación sin mejoramiento del cuadro. La asociación de rinoconjuntivitis alérgica y asma atópica es frecuente y aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva [20]. En nuestra pequeña casuística se observaron cuatro pacientes con atopia / alergia, los casos 1, 7, 8 y 9, y de estos apenas el caso 9 no presentaba IgE total sérica elevada. En el histórico había recibido corticoterapia oral por 5 días previamente al examen. Varios estudios demostraron que esta inmunodeficiencia es estadísticamente superior en indios y esquimales cuando comparada a la población normal [16].

La evaluación en laboratorio consiste en los exámenes para investigación de inmunoglobulinas, anticuerpos y su función (**Tabla 1**) y específicamente la investigación de anticuerpos para gérmenes encapsulados (**Tabla 2**).

En el grupo estudiado, el promedio de seguimiento fue de 4 años (rango: 6 meses - 8 años); 3 pacientes necesitaron antibioterapia profiláctica y uno de ellos necesitó gammaglobulina. Todos los pacientes presentaron DPE normal. Aunque todavía es discutible la eficacia plena, todos los pacientes recibieron, tras el diagnóstico definitivo, la vacuna antineumocócica 7-valente [21]. En otro artículo se examinarán las vacunas 7-valente y 23-valente.

Conclusión

Llamamos la atención del pediatra sobre esta inmunodeficiencia primaria que podrá explicar casos clínicos de infecciones de repetición o invasivas. El diagnóstico clínico es difícil, por la coexistencia, a veces, de otras inmunodeficiencias asociadas y requerir la realización de una amplia investigación complementaria en el laboratorio.

Agradecimiento. Agradezco a los Profesores Cristina Miuki Abe Jacob, Antonio Carlos Pastorino, Cristina Arslanian, Mariana Ocenjo (ICr. y Laboratorio de Mucosas / USP) por las orientaciones recibidas.

Bibliografía

1. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the pediatrician's office. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(4):691-714
2. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6): 1225-52
3. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Antibody deficiency in: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. *Immunologic Disorders in Infants & Children*. Ed. Elsevier Saunders. 5ª edición. 2002. p. 356-426
4. Costa Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MM, Solé D, Naspitz C, Leiva LE, Sorensen RU. Transplacental transmission of serotype-specific pneumococcal antibodies in a Brazilian population. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(1):50-4
5. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(4):581-91
6. Blecher TE, Soothill JF, Voyce MA, Walker WH. Antibody deficiency syndrome: a case with normal immunoglobulins levels. *Clin Exp Immunol* 1968; 3:47-56
7. Saxon A, Kobayashi RH, Stevens RH, Singer AD, Stiehm ER, Siegel SC. In vitro analysis of humoral immunity in antibody deficiency with normal

- immunoglobulins. *Clin Immunol Immunopathol* 1980; 17:235-44
8. Ashida ER, Saxon A. Home intravenous immunoglobulin therapy by self-administration. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 6(4):306-9
 9. French MA, Harrison G. Systemic antibody deficiency in patients without serum immunoglobulin deficiency or with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 1984; 56(1):18-22
 10. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. *N Engl J Med* 1987; 316:790-93
 11. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclass and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992; 121:516-22
 12. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 891:110
 13. Zora JA, Silk HJ, Tinkelman DG. Evaluation of postimmunization pneumococcal titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy* 1993; 70:283-8
 14. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. *Ann Allergy* 1996; 76:341-6
 15. Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva LE. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:167-173
 16. Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska native infants. *New Engl J Med* 1990; 323(20): 1393-1401
 17. Siber GR, Santosham M, Reid R, Thompson C, Almeida-Hill J, Morell A, deLange G, Ketcham JK, Callahan E. Impaired antibody response to Haemophilus influenzae type b polysaccharide and low IgG2 and IgG4 concentrations in Apache children. *New Engl J Med* 1990; 323(20):1387-1392
 18. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, Gove J, Bruden DL, Rudolph K, Parkinson A, Butler JC, Schuchat A. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of non-susceptible Streptococcus pneumoniae in Alaska. *J Infect Dis* 2004; 190: 2031-8
 19. Costa-Carvalho BT, Cocco RR, Rodrigues WM, Colla VA, Sole D, Carneiro-Sampaio MM. Pneumonias de repetição em paciente com deficiência de anticorpos e imunoglobulinas normais. *J Pneumol* 2002; 28(3)155-8
 20. Costa-Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, Carneiro-Sampaio MM, Nasipitz CK, Sorensen RU, Leiva L, Solé D. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(6):534-8
 21. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (1998-2006) Review. *Vaccine* 2007; 25(12):2194-2212

Efectos preventivos de la inmunoterapia sublingual en niños: un estudio abierto, aleatorizado y controlado

Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study

Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Di Rienzo Businco A, Canonica GW, Passalacqua G, Tripodi S

Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101(2):206-211.

Comentario de la Dra. María Soledad Crisci González, Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario. Coordinadora del Grupo de Jóvenes Alergistas. Miembro del Comité de Alergenos, Pruebas Diagnósticas e Inmunoterapia
E-mail: mariasoledadcrisci@hotmail.com

Resumen

Objetivos. Evaluar los efectos clínicos y preventivos de la inmunoterapia sublingual (SLIT) con respecto a la aparición de asma persistente, nuevas sensibilizaciones, síntomas clínicos e hiperreactividad bronquial (HRB). Los objetivos secundarios fueron: evaluar la magnitud del efecto clínico y el efecto sobre la HRB; ver la seguridad y adhesión a la SLIT.

Material y métodos. Participaron 216 niños, de ambos sexos, entre 5 y 17 años, pacientes del Hospital Cuasso al Monte, Varese, Italia, con rinitis alérgica de al menos 2 años de evolución, con o sin síntomas de asma intermitente, y con diagnóstico de etiología alérgica confirmado para ácaros, gramíneas, árboles y malezas. Se excluyeron pacientes con asma persistente o VEF1 < 80%, uso previo de inmunoterapia, anomalías anatómicas de las vías aéreas superiores, enfermedades sistémicas crónicas (malignas o autoinmunes) y sensibilizaciones a epitelios y hongos anemófilos.

Para los diagnósticos de rinitis y asma se emplearon las guías actuales (ARIA, GINA). Se realizaron prick test con panel estándar de alérgenos relevantes (ALK Abelló), histamina 1% y control negativo al principio y al final del estudio. Las pruebas de función pulmonar consistieron en espirometría computarizada con cabina pletismográfica y prueba de provocación no específica con metacolina con dosis progresivas desde 30 a 1.290 µg, durante el período de máxima exposición alérgica según sensibilidad de cada paciente, al inicio y al final del estudio. A los pacientes con prueba negativa (descenso del VEF1 < 20%) se los consideraba con diagnóstico de rinitis exclusivamente.

El estudio tuvo un período basal de 1 año de observación y luego una fase de aleatorización de 3 años de tratamiento abierto con dos ramas. Un grupo de pacientes utilizó drogas exclusivamente, y otro grupo drogas más SLIT (con una distribución 1/2). La SLIT usada fue de Anallergo, preparada con solución glicerinada para ser administrada como gotas sublinguales por la mañana en ayunas y mantenidas en la boca por 1 minuto antes de ser ingeridas. El extracto era estandarizado y su potencia se expresó en unidades RAST por mililitro (RU/ml). La aplicación tenía una fase de dosis crecientes de 50 días de duración (de 100 a 3.000 RU/ml) y una de mantenimiento, con 5 gotas del vial de 10.000 RU/ml tres veces por semana.

Las drogas permitidas en el estudio fueron: cromoglicato nasal, antihistamínicos orales (loratadina y cetirizina), beclometasona tópica (2 aplicaciones / 2 por día) y salbutamol a demanda. También se incluyeron medidas de control ambiental para pacientes con sensibilización a ácaros.

Se instruyó a los padres de los pacientes para llevar un diario de síntomas clínicos (prurito nasal, estornudos, rinorrea, bloqueo nasal, tos, sibilancias, prurito ocular y ojo rojo) y de droga utilizada. Para la evaluación de la seguridad y la adhesión se les pidió a los padres que registraran la aparición de reacciones locales o sistémicas luego de la administración.

Resultados. Del total de pacientes, 144 recibieron SLIT (para un solo antígeno) más terapia con drogas y 72 sólo recibieron medicación. Catorce pacientes abandonaron la SLIT (sólo 3 por reacciones adversas, las cuales fueron leves) y 6 el tratamiento medicamentoso.

En el grupo de niños con asma, hubo diferencias entre grupos en cuanto al agravamiento de los síntomas (de intermitente a persistente leve). En el grupo con SLIT sólo 2 de 130 niños (1,5%) y 19 de 66 (28,8%) en el grupo control (OR = 0,04; IC 95% [IC95%]: 0,01-0,17).

Después de 3 años de tratamiento se encontró diferencia significativa en la aparición de asma intermitente y persistente, más frecuente en el grupo control (30/66; 45,4%) que en el grupo con SLIT (17/130; 13,1%) (OR = 5,54; IC 95%: 2,74-11,19). El porcentaje de pruebas con metacolina positivas también demostró diferencia significativa después de los 3 años de tratamiento (OR = 0,24; IC 95%: 0,12-0,47).

La aparición de nuevas sensibilizaciones fue menor en el grupo con SLIT (4 de 130) en comparación con el grupo control (23 de 66) (OR = 0,06; IC 95%: 0,02-0,17).

La evolución en el diario del puntaje de síntomas más medicación demostró que el grupo con SLIT tuvo una disminución significativa tanto de síntomas como de requerimiento de medicación después de 1 año de tratamiento, y esta diferencia se mantuvo luego de los 3 años de tratamiento.

Comentario

Desde su aparición en 1986 [1], la SLIT ha sido una opción prometedora de la inmunoterapia tradicional. Sin embargo, y pese a que su eficacia clínica fue demostrada por muchos estudios controlados y metaanálisis [2,3], su efecto preventivo sigue siendo discutido, ya que los trabajos al respecto incluyeron poco pacientes y su metodología fue cuestionada.

El presente estudio muestra un efecto preventivo concreto tanto para el comienzo de asma persistente leve como para la aparición de nuevas sensibilizaciones. Esto último sugiere que la

SLIT, al igual que la subcutánea (SCIT), actuaría como un modificador de la respuesta biológica. Todos los niños participantes recibieron medicación sintomática, sin embargo, hubo una mejoría significativa en los síntomas nasales y bronquiales del grupo tratado con SLIT respecto del grupo control, aun desde el primer año de tratamiento. La reducción del puntaje de síntomas y el uso de medicación fue mayor del 50%.

En conclusión, este estudio demuestra un efecto preventivo sobre aparición de asma persistente leve y nuevas sensibilizaciones además de un descenso en la HRB no específica, en el puntaje de síntomas y en los requerimientos de medicación. Esto, sumado al satisfactorio perfil de seguridad por la baja ocurrencia de eventos adversos, aun en niños menores a 5 años [4,5], su ya demostrada eficacia en alergias respiratorias y su fácil administración, característica que favorece el cumplimiento por parte del paciente, hacen que la SLIT haya sido incluida en las guías actuales como una alternativa a la SCIT [6].

Bibliografía

1. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483-491.
2. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002893.
3. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
4. Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A, et al. Post-marketing surveillance on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-564.
5. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Passalacqua G. Safety of SLIT in very young children. *Allergy* 2005;60:133.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(suppl):S147-S334.

Terapias farmacológicas para dejar de fumar: metaanálisis de estudios aleatorizados controlados

Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials

Eisenberg MJ, Fillion KB, Yavin D, et al.

CMAJ 2008;179(2):135-144

Comentario del Dr. Roberto Gustavo Serrano, Departamento de Alergia e Inmunología, Clínica Médica, Policlínico Neuquén, Neuquén. Miembro del Comité de Reacciones Adversas a Drogas y del Grupo de Jóvenes Alergistas. E-mail: gusserra@gmail.com

Resumen

Objetivo. Comparar los efectos del tratamiento de 7 formas farmacológicas aprobadas para dejar de fumar.

Materiales y métodos. Fuente y selección de datos: Búsqueda realizada en Enero de 2008 en la base de datos del Centro para Control y Prevención de Enfermedades relacionadas con el tabaco de Estados Unidos, MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane. Restringido a idioma inglés solamente.

Se contemplaron para este trabajo todos los estudios aleatorizados controlados (EAC) que reportaran medidas bioquímicas de abstinencia a 6 y 12 meses (p. ej., cotinina en orina)

De los 622 trabajos potencialmente relevantes, 69 (32.908 pacientes totales) cumplieron los criterios de inclusión (EAC con placebo, ciegos, medición de abstinencia 6 y/o 12 meses con confirmación bioquímica). Los datos fueron obtenidos por dos revisores en forma independiente. Los desacuerdos fueron arreglados por consenso o por un tercer revisor. Cuando fue necesario, se contactó a los autores para mayor información.

Resultados. Encontraron las siguientes chances (odds ratio [OR]) para abandono del hábito tabáquico, en orden de efectividad decreciente: vareniclina (OR = 2,55), spray nasal de nicotina (2,37), inhalador bronquial de nicotina (2,18), bupropión (2,12), parche de nicotina (1,88) y chicle de nicotina (1,65). Todas las diferencias entre el placebo y el tratamiento fueron estadísticamente significativas.

Seis estudios que incluían 1.881 pacientes compararon directamente vareniclina con bupropión y arrojaron resultados a favor de vareniclina (OR = 2,18; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,09-4,08).

Conclusiones. Vareniclina, bupropión y 5 formas de reemplazo nicotínico estudiadas (chicle, parche, spray nasal, tabletas e inhaladores) fueron más efectivos que placebo al promover una terapia para dejar de fumar. A pesar de la eficacia documentada, el número absoluto de pacientes abstinentes a 12 meses es bajo.

Comentarios

Se restringió la búsqueda solamente a estudios en idioma inglés. Los autores no especificaron los criterios de calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis, aunque se limitaron a estudios ciegos, controlados con placebo, y con desenlaces validados por laboratorio, refiriendo que debido a los estrictos criterios de inclusión, esto sugeriría que los estudios incluidos serían de alta calidad metodológica.

A pesar de que tanto en éste como en otros trabajos las chances de abandono del cigarrillo comparando intervenciones farmacológicas *versus* placebo favorecen la utilización de terapias, el índice absoluto de abstinencia fue relativamente bajo, entre un 15 a 20%, en los grupos de intervención a 12 meses.

No está claro por qué no se incluyeron trabajos con anti-depresivos tricíclicos en esta revisión. En otra revisión de la Colaboración Cochrane [1], tanto el bupropión como único tratamiento farmacológico (31 ensayos, OR = 1,94; IC95%: 1,72-2,19) y la nortriptilina (4 ensayos, OR = 2,34; IC95%: 1,61-3,41) duplicaron las probabilidades de abandonar el hábito de fumar.

Con respecto a los efectos adversos, los que se describen para la vareniclina fueron las náuseas, que eran en su mayoría de leves a moderadas y cedieron habitualmente con el transcurso del tiempo, y recientemente la aparición de trastornos psiquiátricos [2].

No de menor importancia es el consejo breve; éste *versus* ningún asesoramiento (o atención habitual) demostró un aumento significativo en las chances del abandono (OR = 1,74; IC95%: 1,48-2,05) [3].

Bibliografía

1. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
2. Cahill Kate, Stead Lindsay F, Lancaster Tim. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
3. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.

Morbilidad psiquiátrica y calidad de vida en pacientes con urticaria crónica idiopática

Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria

Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyüköztürk S, Ozkan S, Colakoğlu B.

Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99:29-33

Comentario del Dr. Pedro Ricardo Vucovich, Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba.
E-mail: psrvuco@arnet.com.ar

Resumen

Objetivos. Determinar la prevalencia de la morbilidad psiquiátrica en los pacientes con urticaria crónica idiopática (UCI); determinar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) en los pacientes con UCI en comparación con controles sanos.

Métodos. Se seleccionaron 350 pacientes con urticaria crónica, entre el 1/01/2005 y 31/04/2005 en el Departamento de Alergia de la Universidad de Estambul, que cumplieran con los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de UCI, con edad de entre 18 y 65 años, sin síntomas psicóticos ni retardo mental, con capacidad cognitiva normal y ausencia de enfermedad comórbida. Como control se eligió un grupo de individuos sanos con características demográficas comunes.

Todos los participantes recibieron información sobre el estudio mediante consentimiento informado.

Se realizó el diagnóstico de UCI descartando, para ello, todas las causas posibles (drogas, químicos, alimentos) mediante dietas de eliminación y con prick tests negativos. Además, se realizaron exámenes de laboratorio: hematología, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas, anticuerpos antinucleares y test del suero autólogo.

Se utilizó una escala visual analógica, además de entrevistas clínicas para medir la severidad de la enfermedad.

Por otra parte, la evaluación psiquiátrica consistió en: entrevistas de forma semiestructurada en donde los participantes completaron un cuestionario de HRQL (resultado de encuesta de salud) de 36 ítems de forma corta (SF-36) y además una entrevista clínica estructurada por el eje

DSM-IV para diagnóstico de enfermedad psiquiátrica en los pacientes con UCI.

Resultados. En este estudio se incluyó a 84 pacientes con UCI y 75 controles sanos. La media de edad \pm desvío estándar fue $36,83 \pm 10,26$. El 84% de los pacientes eran mujeres; la duración media (\pm DE) de la enfermedad fue $6,34 \pm 7,2$ años y los síntomas fueron intermitentes en el 51% de los pacientes.

La entrevista clínica estructurada por las enfermedades del eje DSM-IV (SCID-I) reveló un diagnóstico psiquiátrico en el 60% de los pacientes, y la enfermedad más frecuente fue la depresión, que alcanzó el 40%.

El 81% de los pacientes adjudicó al estrés el origen de su enfermedad. Los resultados del cuestionario (SF-36) fueron significativamente más bajos en los pacientes con UCI que en el grupo control. Tanto la función física, vitalidad, como salud mental (del SF-36) tuvieron resultados inferiores en los pacientes con diagnóstico psiquiátrico.

Conclusión. Estos hallazgos sugieren que la morbilidad psiquiátrica es alta entre los pacientes con UCI, en detrimento de su calidad de vida.

Comentario

La prevalencia de enfermedad psiquiátrica en Turquía es del 10 al 20% [6]. Esta prevalencia es mayor en pacientes con enfermedades crónicas y varía del 29 al 40% [7]; sin embargo, según este estudio, en los pacientes con UCI esta prevalencia fue mucho más alta.

La enfermedad psiquiátrica está subdiagnosticada, y es muy frecuente su incidencia en las afecciones dermatológicas como

el acné, psoriasis, dermatitis atópica y alopecia areata [3]. En este trabajo, la “depresión” fue la de mayor prevalencia. Esta afección provoca profundos cambios inmunológicos (a nivel Th1/Th2) con el consecuente aumento de la inflamación en piel y mucosas [5].

En las últimas décadas se estudia el rol del estrés psicosocial y su papel en el desarrollo de las enfermedades alérgicas, a partir de los conocimientos que nos llegan de la psicoimmunoneuroendocrinología [1]. En este trabajo se evidencian, a través del reconocimiento por parte de los pacientes, los eventos estresores que precedieron el inicio de la enfermedad.

Piccardi y cols. expresan que padecer una enfermedad dermatológica con mala calidad de vida es un muy fuerte predictor de comorbilidad psiquiátrica [2].

La calidad de vida está altamente afectada en los pacientes con UCI, de manera especial en aquellos con enfermedad psiquiátrica [2]. Estos hallazgos han sugerido que la interdisciplina que combina tratamiento médico (antialérgico-psicofármacos) y psicológico [4] es necesaria y los complementa para una terapéutica más eficaz en los pacientes con UCI.

Bibliografía

1. Braheler C, Brosig B, Kupfer J, Braheler E. Sick role and psychoimmunologic parameters during the course of treatment: a quantitative single case analysis of urticaria. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1994;44:323-330.
2. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, et al. Quality of life in patient with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006;154:294-298.
3. Gruta MA. Incidence of psychiatric disorders in dermatological patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:624-626.
4. Hashiro M, Yamatodani Y. A combination therapy of psychotropic drugs and antihistaminics or antiallergics in patients with chronic urticaria. *J Dermatol Sci* 1996;11:209-213.
5. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 2007;21(4):374-383.
6. Kuey L, Ustun TB, Gulec C. A study that examines the epidemiology of psychiatric disorders in Turkey. *Toplum ve Hekim* 1987;44:16-30.
7. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am Psychiatry* 1998;145:976-981.

Se recomienda leer la cita (5), Depressive disorders and immunity: ...; amplía los conocimientos de la depresión y su efecto sobre la inflamación.