

RESÚMENES DE PUBLICACIONES

PROTECTIVE EFFECT OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) VACCINATION IN CHILDREN WITH EXTRA-PULMONARY TUBERCULOSIS, BUT NOT THE PULMONARY DISEASE. A CASE-CONTROL STUDY IN ROSARIO, ARGENTINA.

BONIFACHICH E, CHORT M, ASTIGARRAGA A, DÍAZ N, BRUNET B, PEZZOTTO SM, BOTTASSO O.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el Hospital de Niños VJ Vilela de Rosario, Argentina, para evaluar la protección conferida por la vacuna BCG hacia la tuberculosis (TB). El estudio incluyó 148 casos de reciente diagnóstico de TB (75 niños y 73 niñas, edad media 3.34 ± 2.97 años, DS), 134 de ellos con TB pulmonar y 14 casos con formas extra-pulmonares. Los controles (425 niños y 357 niñas, 3.39 ± 2.98 años) se seleccionaron al azar entre los niños que concurrían al Hospital y que no presentaban ni enfermedades respiratorias u otra patología infecciosa. La información acerca de la vacunación con BCG se obtuvo en base a la presencia de cicatriz o carnet de vacunación. Los participantes eran negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana y pertenecían a clases sociales baja y medio-baja, sin diferencias en lugares de residencia características étnicas. La proporción de niños vacunados fue del 92.6% para los casos y 94.5% para los controles (3.4% y 3.9% de ellos sin cicatrices, respectivamente). Respecto del total de casos, la asociación entre BCG y protección no alcanzó significado estadístico, al igual que para las formas pulmonares. Entre los casos con formas extra-pulmonares, la efectividad de la vacuna fue estadísticamente significativa [79 % (IC 95% = 26-94)], independientemente del sexo, edad, o estado nutricional. La vacunación con BCG ejerció un efecto beneficioso en la TB extra-pulmonar, aun en los niños con desnutrición no severa.

Vaccine 24: 2894-9, 2006.

HLA CLASS II DRB1 POLYMORPHISM IN ARGENTINIANS UNDERGOING CHRONIC *TRYPANOSOMA CRUZI* INFECTION.

GARCÍA BORRÁS S, DIEZ C, COTORRUELO C, PELLIZON O, BIONDI C, BELOSCAR J, BOTTASSO O, RACCA A.

Se efectuó la tipificación del ADN de los alelos HLA-DRB1 en 35 personas con serología positiva para *T. cruzi* y en 41 controles sanos. El alelo *DRB1*0409* fue significativamente más prevalente en los seropositivos con una tendencia para los alelos *DRB1*0701* y *DRB1*1503*. Este último también apareció con más frecuencia en los casos con cardiomiopatía pero sin alcanzar significado estadístico.

Ann Clin Biochem 43: 214-6, 2006.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC CHAGAS´ DISEASE ARE ASSOCIATED WITH A DIFFERENT PROFILE OF PUTATIVE HEART-PATHOGENIC ANTIBODIES.

DIEZ C, GEA S, MARCIPAR I, PEZZOTTO STELLA, BELOSCAR J, PELLIZZON O, MARCIPAR A, BOTTASSO O.

Dado que los factores de riesgo cardiovascular (FRC) como el tabaquismo, alcoholismo e hipertensión, pueden contribuir al desarrollo de lesión cardíaca, decidimos estudiar la relación entre presencia de FRC, cardiomiopatía, y anticuerpos potencialmente patogénicos en la enfermedad de Chagas, en sujetos con infección crónica con *Trypanosoma cruzi*. Los blancos de estos anticuerpos eran antígenos del *T. cruzi* como cruzipaína (Cz), antígeno P ribosomal (P2), y un componente de las vainas de mielina también presentes en el *T. cruzi* (sulfátido). Los individuos se clasificaron en 4 grupos según la serología específica y la presencia de FRC, sujetos con infección con *T. cruzi* y FRC; aquellos con serología positiva sin FRC; seronegativos con FRC; y seronegativos sin FRC. Los seronegativos o seropositivos con FRC mostraron una mayor presencia de afectación cardíaca (Rx de tórax y/o anomalías electrocardiográficas). Los seropositivos con FRC presentaron mayores niveles de anticuerpos anti-sulfátidos, respecto de los demás grupos y concentraciones más elevadas de anticuerpos hacia Cz y P2 comparado con los seropositivos sin FRC. Los valores aumentados de anticuerpos anti-P2 y anti-sulfátido se registraron en los seropositivos con mayor afectación cardíaca. La presencia de FRC está asociada con un perfil diferente de respuesta de anticuerpos y mayor compromiso miocárdico.

FEMS Immunol Med Microbiol 48: 26-3, 2006.

ENDOGENOUS GLUCOCORTICOIDS CAUSE THYMUS ATROPHY BUT ARE PROTECTIVE DURING ACUTE TRYPANOSOMA CRUZI INFECTION.

ROGGERO E, PÉREZ AR, TAMAE-KAKAZ M, PIAZZON I, NEPOMNASCHY I, BESEDOVSKY HO, BOTTASSO OA, DEL REY A.

La estimulación a través de las citocinas del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) es de relevancia para la supervivencia durante la endotoxemia y ciertas infecciones virales. Existe, sin embargo, muy poca información en cuanto a los efectos de los glucocorticoides endógenos en enfermedades parasitarias. Hemos estudiado esta cuestión en base a la utilización de un modelo de infección con *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas, en ratones C57Bl/6 y Balb/c. Estas dos cepas difieren en la susceptibilidad a la infección tripanosomiasica. A las 3 semanas de inducida la infección, se observó una intensa estimulación del eje HPA en ambas cepas de ratones, aunque los niveles de glucocorticoides presentaron un aumento de 2-3 veces en la cepa menos susceptible (Balb/c) ya en la primera semana post-infección (pi). El bloqueo de los receptores para glucocorticoides por medio del antagonista RU486 a partir de día 10 pi, revirtió parcialmente la atrofia tímica y la consecuente caída de timocitos CD4+CD8+, sin afectar la parasitemia y el número de focos inflamatorios en el miocardio. No obstante ello, los niveles de FNT??aparecieron más aumentados en ambas cepas tras el tratamiento con RU486. El bloqueo de los receptores de GC acortó el tiempo de supervivencia de los ratones C57Bl/6J y causó un 100% de letalidad en los animales Balb/c. Los resultados obtenidos representan la primera evidencia de que la respuesta endócrina del huésped acoplada a la respuesta inmune puede afectar significativamente el curso de una enfermedad parasitaria.

J Endocrinol 190: 495-503, 2006.

DECREASED IFN- γ PRODUCTION BY MYCOBACTERIA-STIMULATED PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS FROM RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS.

RONDELLI FM, MAHUAD CV, GENTILETTI A, GOÑI M, PONS-ESTEL B, BOTTASSO O, STANFORD JL, BAY ML.

Se analizó la respuesta proliferativa de las células periféricas mononucleares de 32 pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) –sin tratamiento con esteroides o metotrexato– y 34 controles sanos, ante la estimulación con extractos ultrasonificados de 14 especies diferentes de micobacterias, un extracto de *Candida albicans* y 2 mitógenos. Las células también fueron incubadas durante 96 horas con o sin *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) sonificado o Concanavalina-A (Con-A), para el estudio de varias citocinas en los sobrenadantes de cultivo. Los linfocitos de los pacientes fueron menos reactivos que los controles a todos los extractos micobacterianos, pero no a los mitógenos. La estimulación de las células de los pacientes con sonificado de *M.tb* indujo niveles significativamente mejores de interferón- γ (IFN- γ), factor de necrosis tumoral- α e interleucina-10 pero mayor producción de factor transformante de crecimiento- β respecto de los controles. La estimulación con Con-A provocó incluso mucho menos producción de IFN- γ en los pacientes comparados con los controles. La combinación de respuestas deprimidas a los antígenos micobacterianos y la baja producción de citocinas tipo 1 por el sonificado de *M.tb*, sugiere una respuesta reducida a los antígenos micobacterianos comunes grupo 1. Los presentes resultados no apuntan a una participación de las micobacterias en la etiología de la enfermedad, pero proveen nueva información en torno a las anomalías inmunopatológicas, que podrían explicar la mayor susceptibilidad a las micobacterias en los pacientes con AR.

Cell Mol Biol 52: 59-64, 2006.

ENDOCRINE AND CYTOKINE RESPONSES IN HUMANS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.

DEL REY A, MAHUAD CV, BOZZA V, BOGUE C, FARRONI MA, BAY ML, BOTTASSO OA, BESEDOVSKY HO.

Las respuestas endócrinas durante infecciones crónicas como la tuberculosis pulmonar están poco caracterizadas. Los cambios hormonales pueden ocurrir a raíz de que algunas citocinas producidas durante la enfermedad podrían afectar los mecanismos endócrinos que, a su vez, influyen sobre el curso de procesos infecciosos/inflamatorios. El principal objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la respuesta endócrina que involucra a las hormonas hipofisarias, adrenal, gonadal y tiroideas en paralelo con los niveles de IFN- γ , IL-10, e IL-6 en pacientes tuberculosos con diferente grado de compromiso pulmonar. También se estudió si los productos derivados de las células inmunes circulantes de los pacientes afectaban la producción *in vitro* de esteroides adrenales. La población estudiada comprendía a pacientes varones de reciente diagnóstico, HIV negativos, con tuberculosis pulmonar no tratada leve, moderada, o avanzada, y controles sanos similares. Los pacientes denotaron niveles aumentados de IFN- γ , IL-10 e IL-6. Los valores de dehidroepiandrosterona y testosterona aparecieron muy descendidos y los de somatotrofina bien elevados, en paralelo con aumentos moderados de cortisol, estradiol, prolactina, y hormonas tiroideas. Los sobrenadantes de las células periféricas mononucleares de los pacientes, estimuladas *in vitro* con antígenos de *M. tuberculosis* inhibieron en forma significativa la secreción de dehi-

droepiandrosterona por parte de una línea de células adrenales. Estos resultados apoyan la presunción de que algunos cambios endócrinos observados en los pacientes podrían ser mediados por citocinas endógenas. El perfil endócrino de los pacientes tuberculosos favorecería la reducción de la respuesta inmune celular protectora y una exacerbación de la inflamación que llevaría a perpetuar el daño pulmonar y el estado hipercatabólico que caracteriza a esta enfermedad.

Brain, Behavior and Immunity (en prensa)

GALLBLADDER CANCER: SURGICAL RESULTS AFTER CHOLECYSTECTOMY IN 25 PATIENTS WITH LAMINA PROPRIA INVASION AND 26 PATIENTS WITH MUSCULAR LAYER INVASION.

RODRÍGUEZ OTERO JC, PROSKE A, VALLILENGUA C, LUJÁN M, POLETTO L, PEZZOTTO SM, FEIN L., RODRÍGUEZ OTERO J, CELORIA G.

Objetivo: Se ha propuesto que la colecistectomía simple es tratamiento suficiente para todos los pacientes portadores de cáncer de vesícula biliar pT1. Sin embargo otros autores notan la necesidad de llevar a cabo una cirugía extendida cuando hay compromiso del plano muscular.

Método: Una serie consecutiva de carcinomas de vesícula biliar con invasión de la lámina propia o del plano muscular fueron analizadas. Entre julio de 1982 y diciembre de 2000, 51 pacientes con carcinoma de vesícula pT1 fueron tratados con colecistectomía simple (grupo A: 25 pacientes con invasión de la lámina propia; grupo B: 26 pacientes con invasión del plano muscular). Los enfermos con carcinomas intraepiteliales fueron excluidos del estudio.

Resultados: No hubo diferencias entre los grupos en relación al promedio etario, sexo, asociación con otros tumores, tipo histológico, grado de malignidad, tipo de colecistitis, aspectos macroscópicos, estado ganglionar o tratamiento aplicado. Después de un promedio de 6 años de seguimiento ningún enfermo del grupo A y nueve pacientes (34,6%) del grupo B fallecieron debido a carcinoma de vesícula. El estado ganglionar cístico pudo ser estudiado en 5 de estos 9 pacientes y los resultados fueron negativos para metástasis. Se observó invasión venosa o linfática en 5 de estos 9 enfermos.

Conclusiones: De acuerdo a estos resultados, la simple colecistectomía no es suficiente tratamiento para el carcinoma de vesícula con invasión del plano muscular.

J Hepatobiliary Pancreat Surg 13: 562-66, 2006