

Pandemia severa en 2009 de influenza H1N1 debida a complejos inmunes patogénicos

Monsalvo AC, Batalle JP, Lopez MF, Krause JC, Klemenc J, Hernandez JZ, et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes. *Nature Med* 2010; 17: 195-199.

Las cepas estacionales del virus de la influenza causan enfermedad más severa en niños y en ancianos; sin embargo, históricamente las cepas pandémicas del virus de la influenza han causado la enfermedad debilitante es en adultos jóvenes. Un estudio publicado por Monsalvo y colaboradores presenta una explicación a esta paradoja.

Con el fin de estudiar los mecanismos por los cuales las cepas pandémicas del virus causan enfermedad, los autores caracterizaron las muestras de pacientes que fueron infectados tanto por el virus estacional como por el virus pandémico. Se ha propuesto que las cepas pandémicas del virus de la influenza causan la enfermedad induciendo una “tormenta de citoquinas”; no obstante, las secreciones nasofaríngeas de los pacientes con influenza estacional y pandémica contienen niveles muy similares de citoquinas inflamatorias. Aún más, los monocitos de donantes saludables muestran un patrón de inducción de citoquinas similar al ser cultivados con hemaglutinina 1 (HA1) de los virus de la influenza pandémicos y estacionales. Posteriormente, los autores midieron los niveles de anticuerpos específicos contra la HA1 en individuos saludables de todas las edades. Los anticuerpos específicos anti-HA1 no se encontraron en los niños pero sí en los adultos jóvenes y en los ancianos. Sin embargo, a pesar de que los anticuerpos específicos contra la HA1 provenientes de los ancianos tenían la capacidad de neutralizar y proteger contra las cepas del virus de la pandemia de 2009, los anticuerpos de los adultos jóvenes mostraron menor avidez y no tenían la capacidad de neutralizar el virus. Esto a pesar de que los anticuerpos de los adultos jóvenes mostraron mayor avidez por el virus de la influenza estacional. Los adultos jóvenes que sufrieron enfermedad grave durante el 2009 mostraron niveles séricos más altos de IgG específicos contra HA1 que aquellos que desarrollaron una enfermedad leve, pero los anticuerpos específicos contra la HA1 de los que tuvieron la enfermedad más severa mostraron una avidez menor para la cepa del virus de 2009. Estos datos sugieren que los niveles altos de anticuerpos de baja afinidad, los cuales fueron probablemente generados durante infecciones estacionales previas, fueron los responsables de generar la enfermedad severa durante la pandemia de la influenza en el 2009.

Las respuestas de los anticuerpos de baja avidez se han asociado con enfermedad mediada por complejos inmunes, y de acuerdo con esto, se encontraron depósitos del componente del complemento C4d en los pulmones de los adultos jóvenes que murieron durante la pandemia de 2009. Además,

a pesar de que se detectaron complejos inmunes en las secreciones de pacientes con influenza pandémica, prácticamente no se encontraron en las secreciones de pacientes con influenza estacional. Finalmente, se encontraron depósitos de C4d en los cortes histológicos de pulmones de los adultos que murieron durante la pandemia de influenza de 1957, indicando que muy posiblemente una enfermedad mediada por complejos inmunes contribuyó con los casos fatales durante esta pandemia.

Estos hallazgos ofrecen una posible explicación a la distribución tan inusual de los casos severos que se presentan durante las pandemias de influenza. Es más probable que los adultos jóvenes saludables tengan anticuerpos pre-existentes contra cepas estacionales del virus de la influenza, y que estos anticuerpos reaccionen en forma cruzada con la cepa pandémica pero que no sean protectores. En vez de esto, los anticuerpos de baja afinidad podrían promover el depósito de complejos inmunes en el pulmón, llevando a una enfermedad respiratoria severa, a veces fatal.

Estatinas y desarrollo de artritis reumatoide

Chodick G, Amital H, Shalem Y, Kokia E, Heymann AD, Porath A, et al. Persistence with statins and onset of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2010; 7(9): e1000336. doi:10.1371/journal.pmed.1000336.

La evidencia que han mostrado las estatinas de tener efecto antiinflamatorio e inmunomodulatorio, lo cual se manifiesta por una disminución de los niveles de proteína C reactiva (PCR), ha llevado a pensar que estos medicamentos pudieran representar un tratamiento efectivo en los pacientes con artritis reumatoide. Esto ha llevado a que varios grupos realicen investigaciones acerca de la posibilidad de que las estatinas puedan prevenir el riesgo de desarrollar artritis reumatoide.

El presente estudio incluye el análisis retrospectivo de más de 200.000 pacientes y sugiere que el uso continuo de estatinas puede tener un efecto protector contra la artritis reumatoide. Con el fin de minimizar un posible sesgo en los individuos saludables, se calculó también el efecto del uso de las estatinas en la aparición de osteoartritis, una enfermedad poco probable que sea afectada por el uso de estos medicamentos. Se encontró que la tasa de incidencia de artritis reumatoide entre los participantes que no utilizaron las estatinas de manera permanente fue 51% mayor que en los que sí usaban las estatinas de forma constante. Después de hacer los ajustes para las variables de confusión, se encontró que los que utilizaban las estatinas de forma permanente tenían una razón de riesgo de desarrollar artritis reumatoide de 0,58 (IC 95%; 0,52-0,65) en comparación con los que no utilizaban las estatinas de manera permanente. Para efectos de comparación, la razón de riesgo de desarrollar osteoartritis fue de 0,85 (IC 95%; 0,81-0,88) en los participantes que utilizaron estatinas de forma permanente.

Los autores concluyen que estos hallazgos muestran la necesidad de otros estudios prospectivos, controlados para sustentar esta asociación significativa negativa encontrada entre el uso continuo de estatinas y la prevención del desarrollo de artritis reumatoide.

Niveles bajos de testosterona predicen la mortalidad de eventos cardiovasculares en las mujeres

Sievers C, Klotsche J, Pieper L, Schneider HJ, März W, Wittchen HU, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 699-708.

Los niveles bajos de testosterona se asocian con un aumento en la mortalidad por todas causas y por eventos cardiovasculares en una cohorte de mujeres alemanas, de acuerdo con el estudio de Sievers y colaboradores.

Los hombres tienen un riesgo más aumentado de morbilidad y mortalidad cardiovascular que las mujeres; por lo tanto, niveles altos de testosterona en las mujeres deberían tener también efectos adversos en las mujeres. Sin embargo, el valor predictivo del nivel de testosterona en el riesgo cardiovascular no ha sido evaluado en cohortes grandes.

En el presente estudio prospectivo de cohortes, los autores analizaron el riesgo cardiovascular, la enfermedad cardiovascular y la muerte por cualquier causa en 2.914 mujeres con edades entre 18 y 75 años, durante un periodo de seguimiento de 4,5 años. Los autores encontraron que aquellas pacientes con los niveles más bajos de testosterona (0,24 ng/mL) tenían el mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa, de manera independiente de los riesgos tradicionales.

Los investigadores sugieren dos hipótesis para explicar sus hallazgos. La primera sería que los niveles bajos de testosterona pueden causar o empeorar una enfermedad pre-existente, llevando a un aumento en las tasas de mortalidad. La otra hipótesis, sería que los niveles bajos de testosterona pudieran ser un marcador de enfermedad. Los autores concluyen que este estudio debe ser reproducido en otras poblaciones y se deben explorar los mecanismos subyacentes en modelos animales o *in vitro*.