

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

LA RESPUESTA INMUNE CELULAR *IN VIVO* EN EL ENFERMO ALCOHOLICO CRONICO *

MARÍA DE LOS ANGELES BERNAL-MADRAZO,† MARIO SALAZAR-MALLÉN,† CÉSAR A. RIVAS-GONZÁLEZ,†
VICENTE B. CERECEDO-CORTINA,† OSCAR LARRAZA-HERNÁNDEZ† y JORGE ALBORES-SAAVEDRA||†

Se estudiaron 33 pacientes alcohólicos crónicos, 26 con cirrosis hepática, que habían ingerido bebidas alcohólicas días antes de su estudio y siete sin daño hepático demostrable que no habían ingerido bebidas alcohólicas de seis meses a seis años antes del estudio. El diagnóstico de alcoholismo crónico se estableció utilizando el cuestionario de Swenson de la Clínica Mayo, modificado por los autores. Se aplicó dinitroclorobenceno (DNCEB) y se hicieron pruebas cutáneas intradérmicas tardías (PPD y estreptocinasa-estreptodornasa) para valorar la respuesta inmune celular primaria y secundaria respectivamente.

La prueba de sensibilización con DNCEB fue positiva en solamente 21.74 por ciento de los pacientes cirróticos, en todos los alcohólicos sin daño hepático demostrable y en 84.37 por ciento del grupo testigo. Al PPD fueron positivos 90.91 por ciento del grupo testigo, 82.61 por ciento de los cirróticos y todos los alcohólicos sin daño hepático demostrable. Con estreptocinasa-estreptodornasa, respondieron positivamente todos los alcohólicos sin daño hepático demostrable, 84.85 por ciento del grupo testigo y 65.22 por ciento de los cirróticos.

Se concluye que la respuesta inmune celular primaria está seriamente afectada en los pacientes alcohólicos con cirrosis, en tanto que es adecuada en los alcohólicos sin daño hepático demostrable. La respuesta inmune celular secundaria se conserva dentro de límites normales en los pacientes cirróticos, y es muy buena en los alcohólicos sin daño hepático.

En la actualidad, el alcoholismo crónico es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad,¹ hecho que ha modificado el concepto tradicional de considerar a este padecimiento como un vicio, un hábito o un antecedente personal no patológico.

* Trabajo subvencionado por el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF) y el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México.

† Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

‡ Académico titular. Fallecido.

|| Académico numerario.

Se sabe que el alcohol etílico se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y que gracias a su difusibilidad a través de las membranas y los capilares se distribuye por todo el organismo y atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria.^{2,3} Daña a la célula, modificando la permeabilidad de su membrana, sus mecanismos enzimáticos y de transporte y lesiona a la mitocondria y al retículo endoplásmico. Al modificar el metabolismo celular, el etanol ocasiona alteraciones fisiológicas y morfológicas, inmediatas y mediatas, en casi todos los sistemas y aparatos del organismo.²

Se sabe también que tanto en infecciones como en el cáncer, los mecanismos de defensa del organismo, específicos e inespecíficos, juegan un papel muy importante. Algunos autores han asociado el alcoholismo con la susceptibilidad a las infecciones y al cáncer.^{4,5} Ya Roberto Koch había observado que si se administraba alcohol a cobayos, éstos se infectaban más fácilmente con el bacilo del cólera.⁶ En humanos, se ha observado que la neumonía no sólo es más frecuente en pacientes alcohólicos, sino que su recuperación es más lenta;⁴ algo semejante ocurre en los pacientes con tuberculosis pulmonar.⁷ Además, algunos estudios sugieren que el carcinoma epidermoide de faringe, laringe, cavidad bucal y esófago es más frecuente en pacientes alcohólicos.^{5,8,9}

Por todo lo anterior, se justifica el interés de conocer la respuesta inmune celular primaria y secundaria *in vivo*, de pacientes alcohólicos crónicos, lo que constituye el objetivo del presente trabajo.

Material y métodos

Población estudiada

Se estudiaron 33 pacientes alcohólicos crónicos y 33 sujetos de la población general, que se dividieron para su estudio en tres grupos:

Grupo I. Alcohólicos crónicos activos. Veintiséis pacientes que habían ingerido bebidas alcohólicas días antes de su estudio, que fueron internados en el Pabellón 10 de Medicina Interna del Hospital General de México, por presentar además cirrosis hepática. Sus edades fueron de 28 a 59 años, con promedio de 41.96 ± 8.16 años. El tiempo de evolución del alcoholismo varió de 4 a 38 años, con promedio de 26.35 ± 9.12 años.

Grupo II. Alcohólicos crónicos no activos. Siete pacientes que no habían ingerido bebidas alcohólicas de seis meses a seis años antes del estudio, sin daño hepático demostrable por métodos clínicos y de laboratorio, del grupo "Alcohólicos Anónimos". Sus eda-

Cuadro 1 Principales bebidas alcohólicas que ingerían 33 pacientes alcohólicos activos y no activos

Bebidas alcohólicas	Casos No.	%	Cantidad por día (ml.)	Promedio (ml.)	Desviación estándar (ml.)
Pulque	18	54.55	500 a 5 000	4 860.00	2 700.00
Cerveza	12	36.36	355 a 3 550	1 270.90	997.55
Alcohol de 96°	10	30.30	100 a 1 500	535.00	397.95
Tequila	9	27.27	50 a 1 000	419.44	281.12
Aguardiente de caña	3	9.09	50 a 750	366.67	354.73

Cuadro 2 Las cinco preguntas que se consideraron más significativas para catalogar a los sujetos como alcohólicos crónicos. El asterisco junto al resultado significa que la respuesta *sí* o *no* corresponde al dato positivo de alcoholismo.

Pregunta	Contestación	
	Sí	No
¿Acostumbra beber en la mañana?	31* 93.94%	2 6.06%
¿Ha sentido la necesidad de dejar de beber?	28* 84.85%	5 15.15%
¿Sus amigos o familiares lo consideran borracho?	28* 84.85%	5 15.15%
¿Tiene la necesidad de "curarse la cruda"?	27* 81.82%	6 18.18%
¿Ha tenido visiones o siente que le caminan animalitos en el cuerpo?	26* 78.79%	7 21.21%

des eran de 21 a 57 años, con promedio de 39.83 ± 14.29 años. El tiempo de evolución del alcoholismo varió de 4 a 44 años, con promedio de 19.86 ± 13.03 años.

El tiempo de evolución del alcoholismo se comparó mediante la prueba "t" de Student en los dos grupos anteriores, obteniéndose un valor de "P" de 0.2, es decir, no significativo.

Interesa señalar que la edad en que los sujetos iniciaron la ingestión de bebidas alcohólicas fue de 5 a 39 años, con promedio de 16.76 ± 6.9 años. Llegaban a la embriaguez, desde diario hasta cada 15 días, con promedio de 3.5. Las bebidas alcohólicas así como la cantidad ingerida se muestran en el cuadro 1.

Grupo III. Grupo testigo. Treinta y tres sujetos de la población general, sin antecedentes alcohólicos, ictericos, hepáticos o de desnutrición, cuya edad fue de 21 a 65 años, con promedio de 37.38 ± 11.12 años, siendo 24 mujeres y nueve hombres.

Métodos

Para establecer el diagnóstico de alcoholismo crónico, se utilizó un cuestionario basado en el de Swenson de la Clínica Mayo,¹⁰ que constó de 30 preguntas, de las cuales se seleccionaron las cinco que se consideraron más significativas (cuadro 2).

Se practicó un examen clínico cuidadoso, así como estudios de laboratorio, que incluyeron: química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático, que fueron realizados en el Centro Automatizado de Análisis Clínicos (CADAC) de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. Se practicó biopsia hepática a 15 pacientes.

Para valorar la respuesta inmune celular primaria, se utilizó el 2,4, dinitro-cloro-benceno (DNCB), según el método de Catalana.¹¹

Se practicaron pruebas cutáneas tardías con PPD¹² (donado por la SSA) y estreptocinasa-estreptodornasa* (SK-SD), por vía intradérmica, para valorar la respuesta inmune celular secundaria. La dosis inicial de PPD fue de 2 U.I. en 0.1 ml. de solución salina; si no había respuesta, se aplicaban 5 U.I. y si persistía la prueba negativa, se llegaba a la dosis de 10 U.I. La SK-SD se aplicó a la dosis de 10 U.I. de estreptocinasa y 2.5 U.I. de estreptodornasa en 0.1 ml. de solución salina. La lectura se efectuó a las 48 horas y se consideró que la prueba era positiva cuando la reacción de induración fue por lo menos de 5 mm. de diámetro.

Resultados

La prueba de DNCB resultó positiva en 84.37 por ciento de los sujetos del grupo testigo y en 100 por ciento de los pacientes alcohólicos no activos, lo cual contrasta notablemente con el grupo de alcohólicos activos con cirrosis hepática que solamente dio positividad del 21.74 por ciento. Al compararse los resultados obtenidos en el grupo testigo y en el de alcohólicos activos con cirrosis mediante la prueba de X², se obtiene un valor de "P" mayor de 0.001, lo que resulta estadísticamente muy significativo (cuadro 3).

En el cuadro 4 se presentan los resultados que se obtuvieron con las pruebas cutáneas tardías. Los alcohólicos no activos respondieron positivamente tanto al PPD como a SK-SD. Del grupo testigo, se obtuvo respuesta positiva a PPD en 90.91 por ciento y en 84.85 por ciento a SK-SD. En cambio, de los alcohólicos activos con cirrosis hepática mostraron prueba positiva a PPD 82.61 por ciento y a SK-SD, 62.22 por ciento. Al comparar, mediante la prueba de X², los resultados del grupo testigo con los obtenidos en el grupo de alcohólicos activos con cirrosis hepática, se obtuvo un valor de "P" menor de 0.5 para PPD y para SK-SD, un valor de "P" de 0.05.

* Varidasa (Cyanamid).

Cuadro 3 Resultados obtenidos con el DNCB

Grupo	Pacientes	Resultados	
		Positivos	Negativos
I	Alcohólicos activos con cirrosis	5/23 21.74%	18/23 78.26%
II	Alcohólicos no activos	6/6 100%	0/6 0%
III	Grupo testigo	27/32 84.37%	5/32 15.63%

Cuadro 4 Resultados obtenidos con PPD y SK-SD

Grupo	Pacientes	Resultados PPD	Positivos SK-SD
I	Alcohólicos activos con cirrosis	19/23 82.61%	15/23 62.22%
II	Alcohólicos no activos	7/7 100%	7/7 100%
III	Grupo testigo	30/33 90.91%	28/33 84.85%

Comentarios y conclusiones

El cuestionario de Swenson, modificado por los autores, es de gran utilidad en el diagnóstico de alcoholismo o alcoholomanía, pues los parámetros utilizados permiten la fácil y rápida identificación de los pacientes alcohólicos.

La respuesta inmune celular primaria investigada con el DNCB se encuentra seriamente afectada en el paciente alcohólico crónico activo con cirrosis hepática, como lo muestran los resultados, estadísticamente muy significativos. Esto quizá explique en parte la mayor susceptibilidad a la infección en este tipo de pacientes. Estos resultados contrastan con los obtenidos en alcohólicos crónicos no activos sin daño hepático demostrable. Aunque el tamaño de la muestra no es el adecuado para llegar a conclusiones definitivas, los datos obtenidos sugieren que estos sujetos representan una población que inmunológicamente se comporta en forma diferente a los cirróticos. De aquí surgen más preguntas que respuestas, como por ejemplo: ¿una buena respuesta inmune celular primaria, protege al sujeto, así sea parcialmente, contra la cirrosis? Como se sabe que sólo de 20 a 30 por ciento de los alcohólicos llegan a desarrollarla,¹³ ¿qué pasa con el 70 a 80 por ciento restante? Evidentemente algo los está protegiendo; por otro lado, se necesita que un sujeto ingiera alcohol durante 5 a 25 años de manera constante para que se manifieste esta enfermedad.¹⁴ Más aún, el hígado puede permanecer, por periodos variables, en etapa de esteatosis o de hepatitis tóxica y posteriormente desarrollar la cirrosis hepática. Estos periodos variables ¿dependen de una falla en la respuesta inmune celular primaria? ¿Es simplemente la alteración metabólica provocada por el alcohol lo que no permite la sensibilización con el DNCB?

La respuesta inmune celular secundaria, explorada por medio de las pruebas cutáneas con PPD y SK-SD, muestra que el enfermo alcohólico crónico activo con cirrosis y el alcohólico crónico no activo sin daño hepático demostrable conservan lo que se ha llamado "la reserva biológica", es decir, la capacidad de responder a un reto con un antígeno ya conocido por el sistema inmune del sujeto.

Testimonio de agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los doctores Julio Cueva y José Montes, a Xóchitl Juárez, a Virginia Medina y a Juan Hernández del Servicio de Alergia e Inmunología, al doctor Jorge Escotto y al Grupo de Alcohólicos Anónimos, al doctor Eduardo Ortega y al personal del Centro Automatizado de Análisis Clínicos de la S.S.A., por su valiosa colaboración en este trabajo.

REFERENCIAS

1. Sánchez, E.: *La fenomenología psiquiátrica del alcohólico*. En: *Alcoholismo*. Poch, G. F., y Rubio, H. H. (Eds.) Buenos Aires, Argentina. EUDEBA. 1970, p. 101.
2. Williams, K.: *Alcohol and the cell*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:10, 1975.
3. Benavides, G. A.: *Alcoholismo y genética*. Rev. Med. Hosp. Gral. (Méx.) 30:671, 1976.
4. Johnson, W. D.: *Impaired defense mechanisms associated with acute alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:343, 1975.
5. Williams, K.: *Cancer*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:365, 1975.
6. Williams, K.: *Infectious disease*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:342, 1975.
7. Hudolin, V.: *Tuberculosis and alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:353, 1975.
8. Lowenfels, A. B.: *Alcoholism and the risk of cancer*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:366, 1975.
9. Lundy, J.; Raaf, J. H.; Deakins, S.; Wanebo, H. J.; Jacobs, D. A.; Lee, T.; Jacobowitz, D.; Spear, C., y Oettgan, H. F.: *The acute and chronic effects of alcohol on the human system*. Surg. Gynec. Obstet. 141:212, 1975.
10. Swenson, W. M., y Morse, R. M.: *The use of a self-administered alcoholism screening test (SAAST) in a medical center*. Mayo Clin. Proc. 50:204, 1975.
11. Catalona, W. J.; Taylor, P. T., y Chretien, P. B.: *Quantitative dinitrochlorobenzene contact sensitization in a normal population*. Clin. Exp. Immunol. 12:325, 1972.
12. Committee on Diagnostic Skin Testing of the American Thoracic Society: *The tuberculin skin test*. En: *Diagnostic standards and classification of tuberculosis*. Nueva York, NTRDA. 1969, p. 59.
13. Lellich, W. K.: *Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:85, 1975.
14. Lieber, C. S.: *The metabolism of alcohol*. Scient. Amer. 234:25, 1976.