

## DESCRIBEN MECANISMOS DE TOLERANCIA EN ALERGIA

Davos, Suiza.

**La comprensión de los mecanismos que intervienen en la inducción de tolerancia de las células T, particularmente en forma extratímica, es esencial en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en alergia.**

*Allergy* (57):762-768, 2002

**Autor:**

Schmidt-Weber CB y Blaser K

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, Davos, Suiza

**Título original:**

[T-cell tolerance in allergic response]

**Título en castellano:**

Tolerancia de Células T en la Respuesta Alérgica

**Introducción**

Las enfermedades alérgicas son alteraciones inmunológicas originadas por la activación de subpoblaciones de linfocitos T productores de interleuquina (IL) 4, IL-5 e IL-13. La regulación de los linfocitos T específicos para alérgenos es una de las estrategias en el control de la patología. Los esteroides, ampliamente utilizados, no son alérgenos específicos y suprimen la actividad de las células inmunológicas sólo temporalmente.

En cambio, la inmunoterapia (IT) específica (IT) puede restaurar la inmunidad normal. La IT exitosa se caracteriza por la inducción de tolerancia periférica de células T.

La tolerancia linfocitaria es un mecanismo complejo, esencial en el balance normal de reactividad frente a lo propio y lo extraño.

Los linfocitos autorreactivos son eliminados durante su desarrollo tímico (tolerancia central). Las células que escapan a este control están reguladas por diversas formas de tolerancia periférica. La tolerancia de los linfocitos es un proceso dinámico que se adapta a los distintos momentos del desarrollo.

**Alteración de la tolerancia T como causa de alergia**

Las respuestas inmunes normales frente a alérgenos están sujetas al balance de la actividad de los linfocitos T (Th) que expresan citoquinas supresoras (Th3 o Tr), por un proceso que aún no se conoce con exactitud. Sin embargo, se sabe que ciertas citoquinas supresoras, como la IL-10 y el factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) son esenciales en el proceso. Los modelos experimentales mostraron que la interferencia funcional con las moléculas T regulatorias -como TGF- $\beta$ - induce síntomas símil alérgicos y enfermedades autoinmunes.

Existen diferencias marcadas en la regulación de la tolerancia periférica entre el hombre y el ratón. En este último, la expresión del gen de IL-10 está ligada al *locus* de IL-4 y puede estimularse con la exclusiva presencia de IL-4 aún sin participación del receptor específico de células T (TCR). En cambio, en el hombre, la IL-10 también puede expresarse en células Th1 y no es inducida por la IL-4 en ausencia de estimulación del TCR.

La IT específica con veneno de abejas parece actuar mediante la expresión de citoquinas supresoras por las células T específicas del alérgeno, monocitos y linfocitos B. En el caso de alérgenos que ingresan al organismo por vía mucosa, el TGF- $\beta$  interviene en forma esencial. La IT específica contra ácaros también se asocia con la producción de IL-10 y de TGF- $\beta$ , cuya consecuencia es la menor proliferación de células específicas de alérgeno y menor producción de citoquinas. Además, estos factores modifican el perfil de producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B, hacia la secreción de IgA e IgG4, ambas supresoras de IgE. En forma llamativa, los individuos que han sido picados múltiples veces por abejas están hiperinmunizados contra el veneno. La IT exitosa en

pacientes con alergia al veneno reduce considerablemente el riesgo de anafilaxia ante una nueva picadura.

## **Mecanismos de tolerancia T**

### **Hipótesis de las dos señales**

A pesar de los notables avances en la comprensión de la IT aún se desconoce el mecanismo por el cual dosis elevadas de alérgenos pueden inducir la síntesis de IL-10 por los linfocitos.

La falta de respuesta de las células T (anergia) puede inducirse *in vitro* cuando las mismas se incuban con péptidos en ausencia de células presentadoras de antígenos (CPA). En estas condiciones es posible que las células T se estén presentando el antígeno a sí mismas, sin la participación de las señales de coestimulación imprescindibles para la activación y proliferación. Los autores recuerdan que para que ocurra estimulación exitosa se requieren dos señales y la presencia de sólo una de ellas se asocia con el desarrollo de anergia. Este estado puede revertirse con el agregado de IL-2 o de IL-15, lo cual demuestra que la anergia es transitoria y superable.

La función efectora varía y puede depender en gran medida del estímulo anergizante. Recientemente se ha demostrado que las células T CD25+ poseen actividad supresora. La coexpresión del CD62 y de la molécula de superficie CTLA-4 podría ser de ayuda en la identificación de esta subpoblación de células T CD25+ con actividad supresora. Es posible, también, que el tratamiento con péptidos induzca secreción de IL-10 y expresión de la subpoblación supresora de células T CD25+, que muestran características de células anérgicas. De hecho, la evidencia en conjunto apunta a que las células anérgicas y las supresoras comparten algunas características e, incluso, podría tratarse de la misma población celular.

Aunque en términos generales no hay duda acerca de la existencia de células T supresoras, su origen es incierto. Es posible que se originen de una vía alternativa de diferenciación (Th3) a partir de una célula nativa que luego se desvía hacia la producción predominante de IL-10 en presencia de ciertas señales, como interferón alfa (IFN- $\alpha$ ). Sin embargo, también hay evidencia de que en cualquier respuesta T se produce IL-10, aunque en diferentes momentos.

### **Supresión**

Las células T, para su activación plena, requieren un conjunto de señales que derivan de las CPA. Las células dendríticas-residentes en los ganglios linfáticos y en tejidos periféricos- son las CPA más potentes. La capacidad de presentación antigénica puede reducirse en presencia de citoquinas supresoras; además, la IL-10 puede afectar o evitar la diferenciación a CPA maduras.

Otra forma de presentación ineficiente ocurre cuando participan CPA no profesionales, como las células endoteliales que pueden utilizar otras moléculas coestimuladoras capaces de inducir tolerancia.

### **Supresión directa de las células T**

Aunque el efecto directo de las citoquinas supresoras sobre los linfocitos T se discutió durante mucho tiempo, los estudios recientes confirmaron que la IL-10 y el TGF- $\beta$  suprimen directamente a los linfocitos T en ausencia de CPA. La delección genética de los genes de IL-10 y de TGF- $\beta$  se asocia con reacciones inflamatorias graves.

La IL-10 parece suprimir la proliferación linfocitaria antes de la participación del TCR. En cambio, el TGF- $\beta$  actuaría también sobre células T ya activadas porque, durante la estimulación de dichas células, las moléculas que participan en la cascada de señalización a partir de la interacción con el TGF- $\beta$  aumentan su expresión.

Asimismo, hay evidencia de que las citoquinas supresoras intervienen en la diferenciación de las células T. La estimulación repetida en presencia de dichas citoquinas aumenta la expansión de células productoras de IL-10 y de TGF- $\beta$ . A su vez, el IFN $\alpha$  en combinación con IL-10 promueve también la diferenciación a células productoras de IL-10. Este hecho es importante, señalan los autores. El IFN $\alpha$  comparte con la IL-12 el mecanismo de activación pero, a diferencia de ésta última, es seguro en el tratamiento sistémico de las enfermedades alérgicas.

Además, el IFN $\alpha$  *per se* regula en forma negativa a las células T posiblemente al reducir la expresión del TCR y del CD28.

### **Mecanismos intracelulares en la supresión de células T**

La regulación de la tolerancia periférica y de la supresión está ligada a la coestimulación de estas células. La fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) interviene en forma crucial en este proceso. La IL-10 suprime la asociación de la PI3K con la molécula accesoria CD28 e inhibe directamente la señal de

coestimulación. La PI3K transforma el fosfatidilinositol 2 fosfato a fosfatidil inositol 3 fosfato (PIP2 a PIP3).

Uno de los blancos más importantes del PI3K es la quinasa Akt que regula diversos procesos celulares, como la proliferación y apoptosis. La PI3K también es blanco de señales mediadas por factores de crecimiento, como la IL-2 y la IL-4. Por lo tanto, los niveles de PI3K pueden afectar múltiples señales en el ambiente de las células T que pueden influir en los mecanismos supresores.

#### **Supresión de las respuestas alérgicas**

Las respuestas alérgicas se caracterizan porque las células específicas de alérgenos son Th2 y porque la mayoría de los alérgenos se reconoce a nivel de mucosa. En ratones, la IL-4 producida por los Th2 también promueve la producción de IL-10 (aún en ausencia de la participación del TCR) y la diferenciación a células productoras de TGF- $\beta$ . Este último actúa sinérgicamente con la IL-4 en la inducción de Th1, independientemente de la presencia de IL-12. Es posible que estos mecanismos en conjunto controlen la tolerancia periférica.

En el contexto de las respuestas alérgicas, las células efectoras -células cebadas, basófilos y eosinófilos- liberan proteasas, citoquinas, leucotrienos, histamina y prostaglandinas cuando el alérgeno se pone en contacto con la IgE unida a la superficie de las células. Estos factores pueden modular las respuestas de las células T. Recientemente se ha visto que la histamina induce proliferación de Th1 e inhibe la de Th2. Además, la histamina interviene en la diferenciación de las células dendríticas maduras a un fenotipo productor de IL-10.

Las prostaglandinas (PG) también han sido involucradas en el desarrollo de anergia. En combinación con esteroides, la PGE2 induce anergia de las células T cuando estas son estimuladas con antiCD3. A su vez, la PGE2 puede inducir anergia *per se* cuando las células T fueron estimuladas con el antígeno.

El aumento de la expresión de la PGD sintetasa-en animales transgénicos -promueve la liberación de citoquinas Th2 y regula negativamente la producción de IFN-gamma. En conjunto, la evidencia sugiere que la histamina y la PGE2 en forma combinada desvían la expresión de citoquinas y afectan la tolerancia periférica a alérgenos.

Los autores recuerdan que el TGF- $\beta$  es abundante en los tejidos en reparación, particularmente cuando se sintetiza matriz extracelular ya que el TGF- $\beta$  regula la síntesis de colágeno. Las células T que infiltran la piel tienen protección contra la supresión de este factor mediante la expresión de la endoglina, CD105. Aunque aún se desconoce en gran parte esta y otras formas de regulación negativa de las vías de supresión, es evidente que todos estos mecanismos son importantes en la inducción de tolerancia periférica en patología alérgica. En el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, todos estos procesos deberán ser específicamente considerados.

#### **Autoevaluación de Lectura**

¿Cuál de los siguientes factores es esencialmente supresor de respuestas inmunes y alérgicas?

- A. Interleuquina (IL) 10.
- B. IL-2.
- C. IL-4.
- D. Factor transformante de crecimiento alfa (TGF- $\alpha$ ).

[Respuesta Correcta](#)

## UTILIDAD DE LA PRUEBA DE PROVOCACION BRONQUIAL CON 5'-MONOFOSFATO DE ADENOSINA

Groningen, Países Bajos

**La hiperreactividad bronquial es un hallazgo característico en pacientes con asma; la cantidad de adenosina necesaria para reducir el flujo espiratorio forzado puede brindar importante información sobre el estado inflamatorio subyacente.**

**Clinical Experimental Allergy 32:824-830, 2002**

**Autores:**

van den Berge M, Kerstjens AM y Postma DS

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Pulmonology, University Hospital Groningen, Groningen, Países Bajos

**Título original:**

[Provocation with Adenosine 5'-Monophosphate as a Marker of Inflammation in Asthma, Allergic Rhinitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease]

**Título en castellano:**

Provocación Bronquial con 5'-Monofosfato de Adenosina como Marcador de Inflamación en Asma, Rinitis Alérgica y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

### **Introducción**

La hiperreactividad bronquial (HRB) y la inflamación de la vía aérea son características de la enfermedad asmática. La histamina y la metacolina actúan directamente sobre el músculo liso bronquial y se emplean para determinar la existencia y gravedad de la HRB según la contracción muscular. Sin embargo, la inflamación también tiene una importante participación en la reactividad de la vía aérea; de ahí que la estimulación con una sustancia que actúa indirectamente, al activar células inflamatorias, podría ser más útil para establecer el nivel de inflamación bronquial. La adenosina provoca un estímulo de este tipo, dado que actúa esencialmente a través de la liberación de mediadores inflamatorios por células cebadas previamente "preparadas" (*primed*). La adenosina ejerce broncoconstricción dependiente de la dosis en sujetos asmáticos, pero no en normales. En la práctica se utiliza el nucleótido relacionado 5'-monofosfato de adenosina (AMP), debido a que es más hidrosoluble. Una vez inhalado, el AMP es rápidamente degradado a adenosina por la 5'-nucleotidasa. La respuesta a la inhalación de AMP se manifiesta en un lapso similar al observado en los casos de provocación con histamina o metacolina.

En este artículo, los autores analizan la evidencia disponible sobre el uso de este estudio no invasivo como marcador de inflamación bronquial.

### **Mecanismo del AMP inductor de broncoconstricción**

Si bien todavía no se conoce precisamente el mecanismo de acción, la evidencia apunta al estímulo sobre las células cebadas que liberan mediadores inflamatorios, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e interleuquinas (IL). Además, se ha observado que la instilación endobronquial de AMP se asocia con un aumento inmediato del nivel de histamina y triptasa (la cual es específica de células cebadas) en el lavado broncoalveolar. Es más probable que la histamina tenga su origen en células cebadas -y no en basófilos-, dado que el cromoglicato de sodio y el albuterol inhiben la broncoconstricción causada por el AMP pero no tienen efecto sobre la histamina liberada por los basófilos. La terfenadina y el astemizol, potentes antihistamínicos, inhiben la respuesta al AMP en más de un 80%, lo cual sugiere que la histamina de las células cebadas es el principal mediador involucrado en la reactividad de la vía aérea al nucleótido. La activación de vías neurales también podría contribuir a la respuesta broncoconstrictora al AMP. Aunque originariamente se sugirió la participación de un reflejo vagal colinérgico en la respuesta al AMP, la falta de bloqueo con el uso de bromuro de ipratropio descartó esta posibilidad. Sin embargo, aún hay controversia en este sentido. También se ha indicado que el AMP ejercería su efecto mediante neuropéptidos contráctiles presentes en las terminales nerviosas sensitivas. Asimismo, se ha observado que la estimulación bronquial repetida con bradiquinina inhalada se asocia con pérdida rápida de la respuesta broncoconstrictora al AMP. Sin embargo, la inhibición de la endopeptidasa neutra, que bloquea el efecto broncoconstrictor de una variedad de neuropéptidos, no incrementa el efecto constrictor bronquial del AMP.

### **Receptores de AMP**

Se han reconocido al menos 4 tipos de receptores a AMP: A1, A2A, A2B y A3. Los A2B parecen muy importantes en la respuesta bronquial. Es improbable que la vía de la adenilatoclasa-AMP cíclico

intervenga en la liberación de las células cebadas, puesto que el efecto no se inhibe con el tratamiento con KT5720 que bloquea por completo la actividad de la proteínquinasa dependiente del AMP cíclico.

Una vez inhalado, el AMP puede actuar sobre los receptores A1, A2A y A3, identificados en neutrófilos, eosinófilos y macrófagos.

Su activación es causa de importantes acciones proinflamatorias y antiinflamatorias.

**Reducción del flujo espiratorio en un 20% (PC<sub>20</sub>) con AMP como marcador de la inflamación de la vía aérea en asma** Varias investigaciones han sugerido que la PC<sub>20</sub> de AMP tiene una asociación más estrecha con la inflamación de la vía aérea en comparación con la PC<sub>20</sub> de metacolina o histamina. En primer lugar, la PC<sub>20</sub> de AMP mejora más notoriamente luego del tratamiento con esteroides. En segundo término, la mejoría funcional en sujetos con asma que permanecen un mes en un ambiente hipoalergénico, a gran altitud, puede valorarse mediante la PC<sub>20</sub> de AMP pero no con la de metacolina. Por último, algunos estudios demostraron que la PC<sub>20</sub> de AMP se asocia directamente con la inflamación bronquial, reflejada en el porcentaje de eosinófilos en sangre y esputo. Se constató, más recientemente, que la mejoría en la PC<sub>20</sub> de AMP inducida por esteroides refleja mejor la reducción de la inflamación en la vía aérea que la PC<sub>20</sub> de metacolina. Las observaciones mencionadas indicarían que la PC<sub>20</sub> de AMP podría representar un mejor marcador del estado actual de inflamación en asma.

Sin embargo, señalan los expertos, la prueba también tiene algunas limitaciones. Se sabe que un porcentaje considerable de enfermos no responde al AMP; además, la cantidad exacta de AMP como punto de corte aún es arbitraria porque no se han efectuado estudios poblacionales al respecto. Aun así, Oosterhoff y colaboradores han sugerido que una cantidad de 160 mg/ml puede discriminar adecuadamente entre sujetos asmáticos y normales.

Todavía no se sabe si los sujetos que no responden están clínicamente estables o no, hecho particularmente importante cuando la reactividad al AMP se utiliza para ajustar el tratamiento con esteroides. No obstante, los autores observaron que los pacientes que no respondían al AMP antes del tratamiento con corticoides tenían un nivel de inflamación bronquial más bajo que los que respondían, según el número de eosinófilos en esputo.

Luego del tratamiento con corticoides, los enfermos sin respuesta también presentaban un menor grado de inflamación en términos de eosinófilos y de proteína catiónica de eosinófilos en esputo y sangre, en comparación con los sujetos que no respondían a la prueba con metacolina. En función de estos hallazgos, los autores proponen que la incorporación de la prueba con AMP podría ser útil para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con asma.

### **Células cebadas**

Un mayor número de células activadas se asocia con mayor grado de inflamación, por mayor producción de citoquinas y de otros mediadores inflamatorios que reclutan y activan otras células, entre ellas las células cebadas. La provocación con AMP puede poner de manifiesto una mayor cantidad de mediadores liberados por las células cebadas (esto no ocurre con metacolina). Además, las células cebadas producen y liberan diversas citoquinas, entre ellas IL-5, que recluta y activa eosinófilos.

Si bien durante los últimos años se había prestado menor atención a la participación de las células cebadas como células efectoras en asma, observaciones más recientes volvieron a generar interés, por lo que se deberán reconsiderar varios puntos. En particular, el descubrimiento de que las células cebadas son una fuente importante de citoquinas sugiere que cumplen un papel importante en el desarrollo y persistencia de la inflamación en asma. Se ha observado que las células cebadas pueden producir IL-4 e IL-13 y que ambas estimulan la producción de IgE por los linfocitos B; estas células también podrían contribuir a la elevación de la IgE total en pacientes con asma intrínseca. Este hecho tiene importancia, dado que se ha observado que la elevación sérica de la IgE se asocia con menor funcionalidad pulmonar en sujetos con asma, independientemente del estado atópico. En su conjunto, la evidencia avala la importancia de estas células en asma alérgica y no alérgica; en este contexto, la prueba con AMP parece ser un excelente marcador de su número y actividad.

### **érgica**

La respuesta a la prueba con AMP (no así a la metacolina) se asoció con inflamación del tracto respiratorio inferior en sujetos con rinitis alérgica en quienes se excluyó específicamente el diagnóstico de asma. Si bien la rinitis alérgica y el asma son enfermedades distintas, hay evidencia clínica y epidemiológica firme de la asociación entre ambas. La rinitis alérgica habitualmente precede al asma y, a la vez, es considerada un factor de riesgo de esta última. Los individuos con rinitis alérgica y sin evidencia clínica de asma pueden presentar HRB; aunque el mecanismo no ha sido

totalmente comprendido, es probable que esté involucrado un estado inflamatorio y de activación celular. Este estado, que se refleja por la presencia de eosinofilia periférica y bronquial y por HRB, aumenta el riesgo de desarrollo de asma.

#### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

El AMP puede inducir broncoconstricción en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La reactividad acrecentada al AMP es de mayor prevalencia y gravedad en pacientes fumadores con EPOC, lo cual concuerda con una mayor concentración de triptasa e histamina observada en el LBA de sujetos fumadores.

Aunque las células cebadas por lo general no están asociadas con el proceso inflamatorio en EPOC, varios estudios han hallado un mayor número de estas células. Además, la HRB al AMP se acompaña de un mayor porcentaje de eosinófilos en esputo. La inflamación de la vía aérea puede contribuir con la limitación del flujo aéreo en un subgrupo de enfermos con EPOC y la presencia de inflamación eosinofílica predice la respuesta a los corticoides.

En ausencia de alergia parece racional suponer que las células cebadas contribuyen a la elevación de la IgE total en pacientes con EPOC; a su vez, se ha encontrado un número elevado de linfocitos B en los bronquios de estos enfermos.

Se ha sugerido que la reactividad al AMP podría ser una buena manera de distinguir entre asma y EPOC, dado que los ex fumadores con EPOC tienen una respuesta significativamente menor al AMP que los asmáticos no fumadores.

#### **Conclusión**

El AMP es un estímulo indirecto para determinar la HRB, puesto que actúa principalmente mediante la liberación de mediadores inflamatorios liberados por las células cebadas. La PC<sub>20</sub> de AMP tiene una asociación más estrecha con la inflamación de la vía aérea que la respuesta a la metacolina, y produce un mejor reflejo de los cambios que se manifiestan en respuesta al tratamiento con esteroides o a la permanencia en una región hipoalérgica. En definitiva, la reactividad al AMP podría ser un mejor parámetro para el monitoreo de la inflamación y la terapia en asma.

#### **Autoevaluación de Lectura**

**¿Cuál es el mecanismo de acción de la adenosina en la valoración de la hiperreactividad bronquial en sujetos con asma?**

- A. Reclutamiento de eosinófilos.*
- B. Liberación de Triptasa de neutrófilos.*
- C. Liberación de histamina de células cebadas.*
- D. Liberación de proteína catiónica de eosinófilos.*

[Respuesta Correcta](#)



## ANALIZAN LA ASOCIACION ENTRE DIVERSOS FACTORES Y ASMA INFANTIL

São Paulo, Brasil

**Las infecciones respiratorias y el asma en niños se asociaron con la presencia de padres atópicos pero no con 2 o más pruebas cutáneas positivas. Tampoco se relacionaron con la convivencia con padres fumadores.**

*São Paulo Medical Journal 120(4): 109-112, 2002*

**Autores:**

Ribeiro SA, Furuyama T, Schenkman S, De Brito Jardim, JR

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil

**Título original:**

[Atopy, Passive Smoking, Respiratory Infections and Asthma among Children from Kindergarten and Elementary School]

**Título en castellano:**

Atopia, Tabaquismo Pasivo, Infecciones Respiratorias y Asma en Niños de Jardín de Infantes y de la Escuela Primaria

**Introducción**

El tabaquismo es un problema importante de salud pública. Se ha demostrado que la exposición al humo del cigarrillo (tabaquismo pasivo, TP) aumenta la incidencia de tos y de otitis y se la ha asociado con el desarrollo de asma e hiperreactividad bronquial, bronquiolitis aguda, infecciones del tracto respiratorio inferior y neumonía. Asimismo, se observó una correlación lineal entre el tabaquismo en madres y la incidencia de enfermedad respiratoria en sus hijos.

El TP puede afectar a los infantes en forma directa al disminuir la función de los pulmones e, indirectamente, al aumentar la exposición a enfermedades infecciosas, ya que los sujetos que fuman desarrollan estas infecciones con mayor frecuencia.

Tres estudios de cohorte realizados en Israel, Reino Unido y Nueva Zelanda demostraron un incremento en la incidencia de enfermedad respiratoria y de internaciones en niños de padres fumadores.

La presencia de adultos fumadores en la familia aumenta la longitud del tiempo en cama y de restricciones en la actividad habitual de los niños. A su vez, la duración de la enfermedad parece estar relacionada con la cantidad de cigarrillos que se fuma en el hogar.

En el trabajo actual, los autores analizan la asociación entre la presencia de padres fumadores y la incidencia de infecciones respiratorias y de ataques de asma, durante los tres meses anteriores al estudio, en niños de jardín de infantes y de la escuela primaria. Además, determinan la influencia del estado socioeconómico, de la sensibilización alérgica, de la alimentación a pecho, de la atopía en sus padres, del tiempo de permanencia en la escuela y de la presencia de mascotas en la casa.

**Métodos**

Se incluyeron 183 niños de 4 a 9 años. Los padres completaron un cuestionario estandarizado de 31 secciones que permitió conocer las características del hábito de fumar, el número de hermanos, si los niños fueron alimentados a pecho y la frecuencia de infecciones respiratorias, de ataques de asma y de bronquitis en los tres meses previos al estudio, entre otros factores. En niños de más de 4 años se efectuaron pruebas cutáneas con distintos componentes del polvillo doméstico.

**Resultados**

En el 37.8% de los hogares ambos progenitores eran fumadores y en el 47.2% de las viviendas había otro individuo fumador. Sólo en el 15% de las casas no se fumaba.

La mayoría de los niños compartía su habitación con otra persona y aproximadamente el 40% tenía animales en la casa, más frecuentemente perros. La mayoría de las familias tenía un buen nivel socioeconómico.

El 92.3% de los niños había sido alimentado a pecho y, en la mitad de ellos, la lactancia materna había durado por lo menos 4 meses. El 76.1% de los niños permanecía en el colegio todo el día mientras que el resto sólo estaba unas horas diarias.

No hubo diferencias en relación con la incidencia de infecciones respiratorias y asma y la cantidad de horas de permanencia en la escuela. Asimismo, la incidencia de infecciones respiratorias y de crisis de asma no se asoció con la exposición al TP.

El 53.4% de los niños tuvo pruebas cutáneas negativas. En aquellos con evidencia de sensibilización alérgica, los alérgenos más comúnmente involucrados fueron el epitelio de perro y el polvo doméstico. Hubo antecedente de atopía en al menos uno de los progenitores en el 20% de los casos.

Se comprobó una relación sustancial entre atopía en los padres y ataques de asma e incidencia de infecciones respiratorias en los infantes en los tres meses previos al estudio.

El 51% de los infantes había tenido uno o más episodios infecciosos en ese lapso, el 25.7% había tenido asma y el 52.1% había experimentado uno o más ataques de asma en los 3 meses anteriores.

### **Discusión**

Se comprobó una elevada prevalencia de padres fumadores. El promedio de cigarrillos fumados por día fue similar al de la población de Brasil. La mayoría de las familias vivía en buenas condiciones y su estado socioeconómico se consideró satisfactorio en comparación con el del resto de la población del país.

Asimismo, se constató una elevada prevalencia de lactancia materna, tal como ocurre habitualmente en dicha región.

La atopía en los padres se asoció con las crisis de asma y con episodios respiratorios infecciosos en los niños, en los tres meses precedentes. En cambio, no hubo relación entre la presencia de dos o más pruebas cutáneas positivas y asma. La exposición al humo del tabaco no pareció relacionarse con mayor riesgo de ataques de asma o de infecciones respiratorias.

Actualmente se acepta que los niños de madres que fuman tienen mayor probabilidad de desarrollar asma, independientemente de otros factores. A su vez, se ha visto que la presencia de otros factores, como atopía en los padres, aumenta considerablemente el riesgo y la incidencia de infecciones respiratorias en niños de madres que fuman, particularmente durante el primer año de vida.

La falta de asociación entre la incidencia de infecciones y las crisis de asma en los infantes expuestos al TP podría atribuirse a que se evaluaron niños de más edad y de un buen nivel socioeconómico. Además, la permanencia en la escuela durante muchas horas pudo haber reducido la posibilidad de exposición doméstica. Asimismo, la población analizada fue pequeña y el tiempo considerado-3 meses- fue breve. Sin embargo, añaden los expertos, cuanto más largo es el período, mayor es la posibilidad de información errónea. Finalmente, el estudio se llevó a cabo en un área de elevada contaminación ambiental, lo cual pudo representar un factor adicional de confusión

### **Autoevaluación de Lectura**

**¿Con qué factor se asoció la incidencia de ataques de asma en niños de 4 a 9 años, en Brasil?**

- A. Con la exposición al humo del cigarrillo.*
- B. Con la presencia de pruebas cutáneas positivas.*
- C. Con atopía en los padres.*
- D. Con ninguno de ellos.*

[Respuesta Correcta](#)



## ANAFILAXIA Y REACCIONES ANAFILACTOIDEAS

EE.UU.

**La anafilaxia y las reacciones anafilactoideas son respuestas inmunológicas adversas que requieren intervención precoz para evitar consecuencias a veces fatales. Los autores comentan las causas más importantes.**

**Postgraduate Medicine 111(5):101-114, 2002**

**Autor:**

Rusznak C y Peebles RS

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, East Tennessee State University, Johnson City, EE.UU.

**Título original:**

[Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. A guide to prevention, recognition and emergent treatment]

**Título en castellano:**

Anafilaxia y Reacciones Anafilactoideas. Guía para la Prevención, Reconocimiento y Tratamiento de Urgencia

### **Introducción**

La anafilaxia fue originariamente descrita por Portier y Richet hace casi un siglo. Consiste en una reacción inmunológica que se presenta luego de la reexposición al antígeno en cuestión. La anafilaxia verdadera incluye la participación de IgE específica adherida a los receptores en células cebadas y mastocitos tisulares y basófilos circulantes. El contacto del antígeno con la IgE desencadena una cascada de eventos intracelulares que culmina con la desgranulación de las células y la liberación de potentes mediadores inflamatorios. Las reacciones clínicamente iguales a la anafilaxia pero sin participación de la IgE se conocen como reacciones anafilactoideas.

### **Factores epidemiológicos**

La prevalencia exacta de la anafilaxia en la población general es difícil de estimar porque la interpretación del cuadro clínico difiere entre los médicos. Además, el número de los estudios epidemiológicos realizados es escaso.

Se estimó una prevalencia de 3.2 casos por 100 000 personas por año a partir de un registro hospitalario danés. Una investigación epidemiológica reciente evaluó en forma retrospectiva los factores epidemiológicos de anafilaxia en Olmsted County, Minnesota, entre 1983 y 1987. El índice de ocurrencia de anafilaxia fue de 30 casos por 100 000 personas por año. En el 53% de los enfermos se constató antecedente atópico y se identificó al presunto alérgeno en el 68% de las situaciones. En un registro británico, uno de cada 1 500 pacientes asistidos en el departamento de urgencias recibió el diagnóstico de anafilaxia.

### **Mecanismos inmunológicos**

El contacto del alérgeno con la IgE específica en la superficie de células cebadas y mastocitos se asocia con desgranulación y liberación de mediadores preformados (histamina y triptasa) y síntesis de nuevos mediadores a partir del ácido araquidónico de la membrana celular (prostaglandinas y leucotrienos).

Los mediadores generan producción de moco, prurito, aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso en varios órganos. Aunque en las reacciones anafilactoideas los mediadores que se liberan y, por ende, las manifestaciones clínicas son semejantes, el mecanismo inicial no depende de la IgE y se desconoce en la mayoría de las circunstancias. Se supone que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inducen reacciones anafilactoideas por su efecto inhibitorio sobre la ciclooxigenasa. Los medios de contraste (con iodo, por ejemplo) por su naturaleza hiperosmolar podrían desencadenar en forma directa la desgranulación mastocitaria.

### **Manifestaciones clínicas**

La liberación masiva de mediadores preformados y sintetizados *de novo* puede causar reacción brusca y potencialmente fatal, que involucra inicialmente la piel y progresa a síntomas respiratorios y cardiovasculares graves. Sin embargo, señalan los autores, la anafilaxia no es un evento inevitablemente mortal.

Muy a menudo el cuadro se manifiesta con congestión nasal, rinorrea, conjuntivitis, eritema y prurito. En situaciones más graves hay dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, urgencia miccional y, eventualmente, hipotensión extrema y colapso cardiovascular, con edema laríngeo, obstrucción bronquial grave y asfixia.

Los síntomas usualmente se desarrollan en los 20 minutos que siguen a la exposición al alérgeno. Sin embargo, destacan los expertos, a veces la evolución es bifásica: después de la recuperación inicial reaparece en las horas posteriores, aun sin una nueva exposición al antígeno. Esta reacción tardía puede ser, incluso, más grave que la primera y siempre debe tenerse en cuenta en el momento de dar de alta al paciente. Por lo general, la administración de grandes cantidades de antígeno por vía intravenosa origina anafilaxia con mayor frecuencia que la administración de cantidades pequeñas por otras vías.

### **Causas habituales**

Las causas de anafilaxia son múltiples. Varios estudios han evaluado el origen de la anafilaxia en adultos y en niños y, llamativamente, las causas encontradas difieren poco de un estudio a otro.

Una revisión retrospectiva de la *Mayo Clinic* reveló, entre 179 pacientes con anafilaxia, que los alimentos eran la causa más frecuente (33% de los casos). En el 19% de los enfermos no se pudo identificar el origen, por lo que se la consideró idiopática. El veneno de insectos fue la segunda causa más común (14% de los pacientes), seguida de medicamentos (13%) y ejercicio (7%). En una investigación de diseño parecido, expertos del *Children's Hospital of Philadelphia* evaluaron las causas de anafilaxia en 50 niños y clasificaron los episodios en intrahospitalarios u ocurridos en enfermos externos; el 45% de las reacciones había tenido lugar en el hogar. Al igual que la revisión de la *Mayo Clinic*, los alimentos fueron el factor precipitante más frecuente, seguido por las picaduras de insectos, la anafilaxia idiopática y, por último, la de origen farmacológico. El látex fue causa del 65% de las anafilaxias intrahospitalarias, seguido de la administración intravenosa de fármacos. El 34% de los pacientes refirió un episodio anterior similar; en la mayoría de los casos el agente involucrado era el mismo.

### **Alergia a alimentos**

Hasta el 8% de los niños menores de 3 años y cerca del 2% de los adultos padecen alergia alimentaria. En la población adulta, la alergia a alimentos es mucho menos frecuente de lo que habitualmente se cree, agregan los especialistas. Los alimentos más frecuentemente involucrados con la patología en niños son los huevos, maní, pescado, leche y nueces, mientras que en adultos lo son el maní, nueces, pescados y mariscos. En niños y adultos la alergia alimentaria puede desaparecer cuando el alimento es adecuadamente identificado y eliminado de la dieta durante 1 o 2 años. Sin embargo, la alergia al maní y pescados, entre otros, pueden persistir de por vida.

### **Picaduras de insectos**

La prevalencia se estima en 1% a 3%. Los insectos pertenecen al orden *Hymenoptera* e incluyen avispas, abejas, abejorros y hormigas coloradas. Aunque la picadura de insectos puede ser causa de anafilaxia, la mayoría de las personas responde con una reacción local intensa sin peligro de compromiso sistémico. El interrogatorio del enfermo es esencial y no son necesarias pruebas diagnósticas adicionales a menos que exista evidencia firme de síntomas mediados por IgE. En estos casos está indicada la inmunoterapia específica.

### **Ejercicio**

La anafilaxia inducida por el ejercicio es clínicamente idéntica a la originada por otras causas. Las actividades aeróbicas son las responsables más comunes. La frecuencia de los ataques tiende a disminuir con el tiempo y la mejoría se asocia con la modificación de la actividad física y la eliminación de alimentos u otros factores desencadenantes. Algunas comidas, por ejemplo pescados, alcohol, frutas, trigo, apio y leche exacerban más frecuentemente los síntomas de anafilaxia inducida por ejercicio, por mecanismos que no se conocen aún.

### **Látex**

Es un factor desencadenante importante de anafilaxia en el contexto hospitalario y es una causa frecuente de alergia ocupacional. El personal de salud, los trabajadores de ciertas industrias de manufactura de látex y los niños con espina bífida son grupos de más riesgo. La evitación del alérgeno es la única medida preventiva eficaz, y en la actualidad cada vez son más los servicios que reemplazan sus materiales por elementos sin látex.

### **Fármacos**

Los antibióticos betalactámicos y las sulfas son los que más comúnmente inducen reacciones inmunológicas. Las drogas con grupo azol y las quinolonas también han sido involucradas y, menos frecuentemente, insulina y sulfato de protamina. Las reacciones a los anestésicos locales, aunque pueden simular anafilaxia, no son mediadas por IgE. La estreptoquinasa puede iniciar reacciones

anafilácticas. Asimismo, ciertos agentes empleados en la anestesia general, como tiopental sódico, pueden ser causa de anafilaxia. Otros (bloqueantes neuromusculares) pueden inducir reacciones anafilácticas y anafilactoideas. Los analgésicos opiáceos parecen estimular en forma directa la desgranulación de los basófilos y mastocitos. La aspirina, otros AINE, medios de contraste y fluoresceína también pueden ser responsables de reacciones anafilactoideas.

### **Causas infrecuentes**

Investigaciones recientes refieren que la gelatina es causa de anafilaxia, pero la verdadera incidencia de reacciones adversas graves se desconoce. La gelatina se usa no sólo en alimentos sino también en vacunas y medicamentos. Se había supuesto que la alergia a ciertas vacunas tales como la triple viral contra sarampión, rubéola y paperas (*measles, mumps, and rubella*, MMR) era consecuencia de su producción en huevos, pero un reciente estudio japonés reveló que 24 de 26 niños con hipersensibilidad inmediata a las vacunas presentaban IgE frente a la gelatina.

Otros fármacos (como eritropoyetina) también contienen gelatina, que puede originar anafilaxia. El mismo fenómeno podría estar involucrado en las reacciones que siguen a la ingesta de ciertas cápsulas o a la colocación de supositorios.

Durante mucho tiempo se consideró que la alergia al huevo era contraindicación para recibir vacunas producidas en ellos. Sin embargo, estudios más recientes mostraron que tales vacunas pueden aplicarse con seguridad ya que sólo contienen muy pequeñas cantidades de proteínas de huevo. Por ello, según la *Academia Americana de Pediatría*, es factible la aplicación de una dosis de MMR a niños con alergia al huevo, sin ninguna prueba diagnóstica previa.

Durante la inmunoterapia con alérgenos cabe la posibilidad de desarrollo de anafilaxia, por lo que el enfermo debe ser adecuadamente controlado; además, es necesario que permanezca al menos 20 minutos en el consultorio después de la inyección. La inmunoterapia no debería ser administrada a pacientes con asma grave o medicados con beta bloqueantes.

La alergia al fluido seminal es extremadamente rara. Se presenta en mujeres durante o después de la relación sexual. Finalmente, se han descrito algunos casos de anafilaxia relacionada con la menstruación, por mecanismos que no se comprenden aún.

### **Diagnóstico y tratamiento**

La historia clínica es la piedra angular del diagnóstico. En casos particulares son útiles las pruebas *in vivo* e *in vitro* para poner de manifiesto la presencia de IgE específica.

La anafilaxia y las reacciones anafilactoideas son situaciones de urgencia que requieren tratamiento inmediato. La terapia es idéntica en ambos casos. Los pacientes con antecedente de una reacción grave no deben ser tratados con beta bloqueantes.

El primer paso en el tratamiento consiste en eliminar el agente involucrado, cuando es posible. La droga de primera línea en el tratamiento de la anafilaxia es la epinefrina (clorhidrato de adrenalina), eficaz para bloquear todas las manifestaciones inducidas por los mediadores. La dosis de epinefrina es de 0.3 a 0.5 mL de una solución diluida 1:1000, administrada cada 10 minutos como sea necesario. Es preferible la inyección intramuscular en el muslo que la subcutánea o intramuscular en el brazo. Los beneficios de la epinefrina superan ampliamente los riesgos o complicaciones y su aplicación no debe demorarse. En pacientes que no responden puede ser necesaria la administración de epinefrina por vía intravenosa. Los niños pequeños requieren dosis más bajas que las que tienen los dispositivos para autoinyección, por lo que los padres deben ser correctamente entrenados.

Otras medidas terapéuticas incluyen beta agonistas inhalados del tipo del albuterol que puede ser de utilidad para revertir el broncoespasmo; oxígeno para casos de hipoxemia y antagonistas de histamina (antiH1) y antiH2, como cimetidina y ranitidina. Los antihistamínicos como la difenhidramina tienen un papel secundario en la anafilaxia; se la utiliza en casos de urticaria a la dosis de 1 a 2 mg/kg o 25 a 50 mg por vía parenteral.

Los corticoides se indican con la finalidad de bloquear una posible reacción tardía. Deben administrarse dosis elevadas al inicio de la reacción aunque los efectos no se hagan evidentes hasta horas después.

Todo paciente con historia de anafilaxia debe ser instruido para aplicación de epinefrina con jeringas especiales. La epinefrina puede administrarse a través de las ropas y nunca debe aplicarse en un dedo por el riesgo de vasoconstricción y necrosis. Sin embargo, aún existen barreras legales para el uso de epinefrina en muchos lugares y esto dificulta enormemente el manejo adecuado de pacientes con anafilaxia, señalan por último los autores

## Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la droga de elección en el tratamiento de la anafilaxia?

- A. Beta bloqueantes.
- B. Corticoides.
- C. Antihistamínicos.
- D. Epinefrina

[Respuesta Correcta](#)

---

## ANALIZAN LA RELACION ENTRE INFECCIONES RESPIRATORIAS Y ASMA

Wisconsin, EE.UU.

**Las infecciones virales, especialmente aquellas causadas por rinovirus, son causa frecuente de exacerbaciones asmáticas. La comprensión de los mecanismos que participan es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.**

**American Journal of Medicine 112(6A): 19S-27S, 2002**

**Autor:**

Gem JE.

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Pediatrics, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin, EE.UU.

**Título original:**

[Rhinovirus Respiratory Infections and Asthma]

**Título en castellano:**

Infección Respiratoria por Rinovirus y Asma

### Introducción

Los rinovirus son la causa más frecuente de infecciones respiratorias virales (IRV). Se ha visto que estos virus originan más del 50% de los resfríos estacionales. Sin embargo, un aspecto esencial de las infecciones por rinovirus tiene que ver con el desarrollo de exacerbaciones asmáticas, en niños y en adultos.

### Epidemiología del asma y de las infecciones por rinovirus

Los estudios iniciales estuvieron limitados por la falta de una técnica adecuada para el diagnóstico de infecciones por rinovirus. El desarrollo de una reacción de amplificación genética -reacción en cadena de polimerasa reversa (RT-PCR)- ayudó a esclarecer el papel de los virus en general y de los rinovirus en particular. Sin embargo, el estudio aún es una herramienta en investigación no aplicable en la práctica diaria.

Con pruebas diagnósticas convencionales, Johnston y colaboradores demostraron que las infecciones virales eran la causa del 80% al 85% de las exacerbaciones asmáticas en niños de 9 a 11 años de edad. En el estudio, los picornavirus representaron el 66% de los virus aislados. En forma similar, Nicholson y su grupo comprobaron que el 80% de los episodios de exacerbaciones asmáticas en adultos se relacionaban con síntomas de resfrío.

Se identificaron virus en el 57% de los enfermos con crisis asmáticas. Nuevamente, los rinovirus fueron los virus aislados con mayor frecuencia. En forma global, la información indica que la gran mayoría de las crisis asmáticas en niños y adultos puede asociarse con infecciones virales. Johnston y colegas observaron, asimismo, una fuerte correlación entre el patrón estacional de infecciones de vías aéreas superiores y el índice de internación por episodios de asma. La relación fue más importante en niños y los rinovirus fueron los patógenos más involucrados con mayor frecuencia.

El experto recuerda que existen numerosos factores que pueden poner al paciente con asma en mayor riesgo de infecciones virales graves y manifestaciones del tracto respiratorio inferior.

Además, la observación de que los rinovirus a menudo son causa de exacerbación asmática sugiere una interacción específica entre las infecciones virales y las alergias respiratorias.

Investigadores de la Universidad de Virginia evaluaron la posible relación entre rinovirus, edad, atopia y marcadores eosinofílicos. Se detectaron rinovirus en más del 80% de los niños de 2 meses a 16 años de edad, con sibilancias. Los rinovirus fueron los agentes más involucrados en pacientes de más de 2 años. Después de esa edad, la interacción más potente se registró en pacientes con IgE

específica frente a alérgenos, eosinofilia nasal y elevación de la proteína catiónica de eosinófilos (PCE) en secreciones nasales. Las observaciones avalan una interacción entre las infecciones por rinovirus y la inflamación alérgica de las vías respiratorias.

El patrón de producción de interleuquinas en enfermos con asma también podría conferir riesgo de exacerbación en presencia de infecciones virales. En un estudio reciente, 22 individuos seronegativos con asma o con rinitis alérgica fueron inoculados con rinovirus, RV16. La cantidad de rinovirus obtenida, durante el período más sintomático, se relacionó en forma inversa con la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). En otras palabras, los enfermos que produjeron una cantidad normal de IFN- $\gamma$  tendieron a eliminar menos virus durante el cuadro infeccioso.

En otro estudio, se evaluó la transcripción de ARN mensajero para IFN- $\gamma$  y para IL-5 en esputo, como indicadores de respuesta inmune colaboradora tipo 1 y tipo 2 (Th1 y Th2, respectivamente), normalmente generada durante infección o inflamación alérgica.

Así, un elevado índice entre IFN- $\gamma$  e IL-5 podría reflejar una fuerte respuesta antiviral. En el estudio se comprobó una relación inversa entre dicho índice y el puntaje máximo de síntomas: los pacientes que produjeron más IFN- $\gamma$  tuvieron menos síntomas. En relación con la eliminación de virus se observó que, los enfermos que habían depurado el virus a los 14 días posinfección tenían un mayor índice entre IFN- $\gamma$  e IL-5. En conjunto, la información apunta a que el patrón Th1 se asocia con una respuesta viral más fuerte, depuración más rápida y menor duración de la enfermedad.

### **Patogenia de la infección viral y asma**

La investigación ha sugerido la existencia de ciertos mecanismos patogénicos particularmente en asma pero también en otras enfermedades alérgicas, que promueven IRV más graves en sujetos con alergia o asma. La pregunta por responder tiene que ver con el mecanismo por el cual los virus, fundamentalmente rinovirus, provocan asma.

En primer lugar, comenta el autor, es posible que los virus, al afectar el epitelio del tracto respiratorio inferior, originen inflamación y broncoespasmo. Además de este mecanismo directo, los virus podrían participar en forma indirecta por reflejo neural o por estimulación de una respuesta inmune sistémica que puede afectar al pulmón con inflamación preexistente.

Se ha visto que la infección por rinovirus y otros agentes virales ocasiona un aumento transitorio en el número de neutrófilos en circulación. El pico de elevación coincide con el pico sintomático. Es probable que algún factor viral actúe de alguna forma sobre la médula ósea induciendo aumento periférico de neutrófilos. El autor y su grupo comprobaron que los niveles de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y de IL-8 (factor estimulante de la producción por médula ósea y factor quimiotáctico, respectivamente) aumentaban significativamente en el exudado nasal de pacientes con asma o rinitis inoculados con RV16. Más aún, la concentración de G-CSF en nariz se correlacionó en forma directa con la de G-CSF en sangre y, esta a su vez, con la cantidad de neutrófilos circulantes. Los resultados avalan la existencia de una respuesta inmune sistémica a la infección viral. Asimismo, los síntomas se relacionaron directamente con la neutrofilia y con el nivel de G-CSF. Seguramente los estudios futuros con inhibidores específicos de los factores que intervienen en el reclutamiento o activación de neutrófilos (IL-8) permitan comprender el o los mecanismos subyacentes en la interacción entre infección viral y neutrofilia.

La hiperreactividad bronquial-mayor predisposición a obstrucción en respuesta a irritantes como histamina, tabaco o alérgenos- es un hallazgo patognomónico de pacientes con asma. Desde hace tiempo se sabe que las IVR aumentan transitoriamente la reactividad bronquial. Grunberg y colaboradores evaluaron, en 27 sujetos no fumadores con asma leve, el impacto de la inoculación de RV16 en la respuesta bronquial a la histamina. El experto recuerda que la concentración de histamina que se asocia con un 20% de reducción de la función pulmonar (PC20) es un indicador de sensibilidad de la vía aérea a irritantes inespecíficos, común en asma. Los pacientes infectados experimentalmente mostraron mayor sensibilidad a la histamina hacia el cuarto día posterior a la infección. La hiperreactividad fue, a su vez, mayor en pacientes con más síntomas. Los cambios se relacionaron también con un incremento en la concentración de IL-8. Así, sería necesaria una infección más grave para alterar la fisiología de la vía respiratoria inferior y, por ende, para originar exacerbación asmática.

Investigaciones más meticulosas revelaron -a partir del aislamiento de rinovirus por RT-PCR e hibridización *in situ* que el virus, al menos en ciertas circunstancias, puede directamente replicar en el tracto respiratorio inferior. Asimismo, se confirmó que los rinovirus pueden crecer en células epiteliales bronquiales. Sin embargo, aún se desconoce si el nivel de virus en replicación en el tracto respiratorio inferior es suficiente para causar inflamación local en pacientes con asma.



El experto recuerda que las células epiteliales infectadas por virus liberan una cantidad importante de citoquinas y de mediadores de inflamación. La IL-8 y el G-CSF, secretados durante episodios virales agudos, aumentan la producción de glóbulos blancos y su reclutamiento y activación en la vía aérea. El edema y las secreciones en la vía aérea y el moco espeso y viscoso son causa de obstrucción. El neutrófilo es la primera célula reclutada en la vía respiratoria durante las IRV. Jarjour y colaboradores demostraron que, durante los síntomas agudos ocasionados por la inoculación de RV16, se producía un aumento significativo en el número de neutrófilos en lavado bronquial, en coincidencia temporal con la mayor hiperreactividad. La evidencia experimental sugiere que las infecciones del tracto respiratorio superior progresan hacia las vías inferiores lo que, a su vez, desencadena las exacerbaciones asmáticas.

### **Importancia terapéutica**

La respuesta inmune a las IRV contribuye con la obstrucción y los síntomas bronquiales, a través de la síntesis de citoquinas y mediadores de la inflamación. La cascada inflamatoria, asimismo, activa mecanismos neurales responsables de la hiperreactividad bronquial. Es así que la misma respuesta inmune a la infección por virus aumenta la inflamación bronquial preexistente, en pacientes con asma, y genera exacerbación. Este modelo es apto para diseñar nuevas estrategias de tratamiento, apunta el autor.

La vacunación no es una opción viable ya que existen más de 100 serotipos de rinovirus humano. Estos virus se unen a sus receptores específicos, moléculas de adhesión intercelular-1 que se expresan en las células epiteliales, ingresan a las células y comienzan a replicarse.

El interferón alfa por vía intranasal fue el primer antiviral evaluado en estudios clínicos. El fármaco se asoció con reducción significativa de la incidencia de IRV. Sin embargo, la aplicabilidad de este fármaco es limitada ya que causa irritación nasal y debido a que resulta ineficaz cuando la aplicación se demora hasta después del inicio de los síntomas.

Otros agentes desarrollados (que inhiben la unión del virus a sus receptores o distintos pasos en la replicación) tienen actividad antiviral. Sin embargo, aún no se conoce el alcance clínico de los resultados obtenidos en estudios preliminares.

Una vez que se produce la infección, las células epiteliales y los leucocitos comienzan a sintetizar citoquinas inflamatorias que probablemente contribuyan con los síntomas del resfrío y con la obstrucción de la vía aérea en pacientes con asma. La investigación actual está avocada al desarrollo de drogas con capacidad de interrumpir mecanismos intracelulares que, en definitiva, conducen a la producción y liberación de dichos mediadores. Se comprobó que un curso breve y precoz de corticoides orales reduce la gravedad y duración de las exacerbaciones asmáticas luego de una infección viral. Sin embargo, estos fármacos no disminuyen los síntomas del resfrío.

Finalmente, agrega el autor, debido a que la mayoría de las células inflamatorias, citoquinas y mediadores de inflamación tienen efectos superpuestos, el abordaje terapéutico deberá ser capaz de inhibir múltiples vías de inflamación si se desea revertir el impacto de los rinovirus sobre la funcionalidad respiratoria.

### **Autoevaluación de Lectura**

**¿Cuál de los siguientes factores es esencial en el reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea después de la infección por rinovirus?**

- A. Interleuquina (IL) 8.
- B. IL-4.
- C. IL-5.
- D. IL-13.

[Respuesta Correcta](#)