

## **PAPEL DE LOS NEUTROFILOS EN EL ASMA**

Göteborg, Suecia

**Cada vez hay más evidencia del papel adverso de los neutrófilos en diversas enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. La identificación de los factores que intervienen en este fenómeno abre nuevas e interesantes perspectivas de terapia.**

**Allergy 57: 769-775, 2002**

**Autor:**

Lindén A y Adachi M

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

Department of Allergology and Respiratory Medicine, Institute of Internal Medicine, Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Göteborg, Suecia

**Título original:**

[Neutrophilic Airway Inflammation and IL-17]

**Título en castellano:**

Neutrófilos en la Inflamación de la Vía Aérea e Interleuquina 17

---

### **Inflamación aérea y neutrófilos**

Existe cada vez mayor evidencia de que el reclutamiento exagerado de neutrófilos y su activación en la vía aérea están estrechamente relacionados con la evolución de varias enfermedades inflamatorias como asma, hiperreactividad bronquial inespecífica, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística y síndrome de distrés respiratorio agudo.

### **Papel patogénico potencial de los neutrófilos**

El número de neutrófilos en el aparato respiratorio se relaciona con la reactividad bronquial en pacientes con asma leve y con la funcionalidad pulmonar en enfermos con EPOC. Es posible que los granulocitos tengan un impacto funcional en el árbol bronquial y en los pulmones. Se sabe que estas células son capaces de liberar numerosos productos biológicamente activos que pueden contribuir con la patogenia de las enfermedades inflamatorias respiratorias.

Los neutrófilos son capaces de liberar diversas interleuquinas (IL) con capacidad de reclutar más polimorfonucleares (PMN) aun, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-8. Ambas citoquinas causan hiperreactividad bronquial, tal como lo demostraran estudios en animales. Es probable que el TNF- $\alpha$  ejerza un papel indirecto en el reclutamiento al estimular la liberación de IL-8 por parte de las células epiteliales.

Los PMN también producen radicales libres de oxígeno que aumentan la transcripción de ARN mensajero (ARNm) de IL-8. La elastasa liberada por los PMN es un secretagogo muy potente con capacidad de inducir hiperreactividad bronquial y remodelamiento tisular.

En pacientes con asma grave puede detectarse elastasa en la submucosa de los bronquios aun en ausencia de eosinófilos, lo cual sugiere que los PMN *per se* son cruciales en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, la concentración de elastasa aumenta en estos individuos aun cuando no haya evidencia de infección de la vía aérea. En sujetos con EPOC y fibrosis quística también se observa un incremento de la elastasa. En asma y en bronquitis crónica, el nivel de elastasa se correlaciona inversamente con la funcionalidad respiratoria.

La evidencia en conjunto avala la intervención de los PMN en la hipersecreción, en la contracción muscular y en la hiperreactividad de la vía bronquial, lo que se conoce como remodelamiento de la vía aérea. A su vez, los neutrófilos pueden perpetuar mecanismos inflamatorios adicionales. Es por ello que los agentes que puedan modificar el reclutamiento y la activación de estas células aparecen como nuevas opciones terapéuticas.

### **Control del reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea**

Diversas células liberan quemoquinas con capacidad de atraer neutrófilos (quemoquinas C-X-C), como la IL-8. En asma, las células epiteliales del bronquio, los macrófagos, los propios neutrófilos y los eosinófilos son capaces de producir IL-8.

Aún es tema de debate la paradójica observación de que en sujetos con EPOC y asma, los corticoides son capaces de inhibir *in vitro* -pero no *in vivo*- la producción de IL-8 por células epiteliales, células de músculo liso bronquial, fibroblastos, miocitos y células endoteliales.

#### **Linfocitos T e inflamación por neutrófilos en la vía aérea**

Los linfocitos T son los que comandan el reclutamiento y la activación de los PMN en bronquios y pulmones, hecho particularmente cierto en el caso de los PMN eosinófilos. El número total de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos aumenta en pacientes con asma de reciente comienzo. Más aun, en las vías aéreas de ratones sensibilizados, el bloqueo de los linfocitos CD4+ con anticuerpos anti CD4 o el tratamiento con anticuerpos contra el receptor de IL-12 evita el reclutamiento de neutrófilos y de eosinófilos inducido por alérgenos. Asimismo, una investigación reciente mostró un mayor número de CD4+ y de neutrófilos en pacientes con bronquiectasias. También existe evidencia de que los linfocitos CD4+ tienen un papel funcional, ya que su presencia se asocia con la reactividad de la vía bronquial en animales y en el hombre. Sin embargo, los mecanismos que relacionan la actividad de los linfocitos CD4+ y la de los PMN aún sigue sin conocerse con la misma claridad que en el caso de estos linfocitos y los eosinófilos, interacción en la que es fundamental la participación de la IL-5.

#### **Producción de IL-17 por los linfocitos CD4+**

Estos linfocitos son capaces de producir grandes cantidades de citoquinas y la IL-17 es particularmente interesante en relación con su interacción con los neutrófilos. La IL-17 murina (IL-17m) es estructuralmente homóloga a la IL-17 humana (IL-17h). El sitio de glucosilación se encuentra altamente conservado, lo cual sugiere una participación esencial de esta citoquina en el sistema inmunitario de los mamíferos.

Los linfocitos CD4+ humanos y murinos son capaces de producir y liberar IL-17 al ser estimulados *in vitro*. Es probable que la IL-17 sea producida por linfocitos sin un fenotipo colaborador (Th) definido, Th0 y por Th1, fenómeno avalado por las observaciones en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea. También es posible que los linfocitos CD8+, así como los CD4 de memoria (CD45RO), expresen ARNm de IL-17 bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, el papel de los CD4 parece más importante. Los autores recuerdan que en situaciones fisiológicas no se produce IL-17.

**Receptores para IL-17 en pulmón y efecto de la estimulación con IL-17** Los receptores de IL-17 tienen una estructura única; en un amplio espectro de células se expresa ARNm.

Las células bronquiales del hombre responden al estímulo de la IL-17 mediante la liberación de IL-8, un potente factor quimiotáctico para neutrófilos. Este efecto parece bastante específico, ya que desaparece cuando se efectúa preincubación con un anticuerpo anti IL-17h. Asimismo, es particularmente interesante el hecho de que los glucocorticoides atenúan el incremento de la IL-8 causado por la IL-17h en líneas de células epiteliales bronquiales *in vitro*. Las células epiteliales y los fibroblastos también responden al estímulo de la IL-17 con la liberación de IL-6. Finalmente, la evidencia reciente apunta a que la IL-17 en forma aislada no es capaz de aumentar la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1. En cambio, en combinación con el interferón gamma (IFN $\gamma$ ), la expresión de ICAM-1 se incrementa.

#### **IL-17 y reclutamiento de neutrófilos**

*In vitro*, las células epiteliales bronquiales humanas que han sido estimuladas con IL-17 inducen quimiotaxis de neutrófilos, a través fundamentalmente de la liberación de la citoquina C-X-C, IL-8. De hecho, la preincubación con un anticuerpo anti IL-8 anula este efecto. La dexametasona atenúa la acción de la IL-17h sobre el reclutamiento de neutrófilos en las vías aéreas murinas, *in vivo*. Además, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-2 aumenta en las vías aéreas de ratones después de la estimulación con IL-17, lo cual brinda evidencia adicional de que el efecto de la IL-17 sobre los PMN está mediado por la liberación de quemoquinas C-X-C.

#### **Reclutamiento de neutrófilos por la IL-17 y taquiquininas**

Los hallazgos sugirieron que las taquiquininas endógenas modulan el reclutamiento de los PMN inducido por la IL-17, al menos en la vía bronquial murina. De hecho, el pretratamiento con inhibidores de peptidasa aumenta el reclutamiento de PMN inducido por IL-17.

La enzima responsable en esta modulación inducida por taquiquininas probablemente sea la endopeptidasa neutra (NEP), ya que el inhibidor de NEP, fosforamidón -pero no el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, captopril- aumenta el reclutamiento de neutrófilos mediado por la IL-17. El receptor de taquiquininas endógenas, NK-1, participaría en este efecto.

#### **IL-17 y activación de neutrófilos**

Existe evidencia de que la IL-17 puede activar neutrófilos en la vía aérea, fundamentalmente en forma

indirecta. La administración de IL-1 $\beta$  se asocia con reclutamiento de PMN pero no hay incremento en el nivel de elastasa. En cambio, el tratamiento con IL-17h origina no sólo reclutamiento sino también mayor actividad de elastasa en las vías aéreas murinas *in vivo*. En forma similar, la IL-17 induce un aumento en la actividad de la mieloperoxidasa (MPO) mientras que la IL-1 $\beta$  no tiene esta acción.

#### **IL-17 en la vía aérea y enfermedades pulmonares**

Aún no se estableció con precisión el papel de la IL-17 en enfermedades pulmonares del hombre. Un estudio reciente mostró que la exposición al polvo orgánico origina intensa inflamación neutrofílica con aumento en el número de linfocitos, paralelamente con un incremento sustancial en la IL-17 en la vía aérea de personas previamente sanas. Llamativamente, el efecto de la IL-17 se potencia por acción de otras citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .

#### **Conclusiones**

La evidencia en conjunto avala la suposición de que los neutrófilos participan en forma activa en la patogenia de enfermedades bronquiales y pulmonares, al menos en modelos animales. Aun cuando su participación en patologías del hombre no es tan clara, la IL-17 surge como un nuevo blanco terapéutico en diversas enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál parece ser el papel de la interleuquina (IL)-17 en la patogenia de enfermedades inflamatorias respiratorias?**

- A. Recluta y activa neutrófilos en forma directa.*
- B. Recluta y activa neutrófilos en forma indirecta.*
- C. No tiene ningún efecto.*
- D. Depende de la presencia o ausencia de IL-4.*

Respuesta Correcta

## **SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA NATURAL DE CIERTAS ESPECIES DE ENTEROBACTER**

Bonn, Alemania

**En el presente estudio se presenta una base de datos que comprende la sensibilidad natural de especies de *Enterobacter* recientemente establecidas.**

**Clinical Microbiology and Infectious Diseases 8:564-578, 2002**

**Autor:**

Stock I y Wiedemann B

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

Universität Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Pharmazeutische Mikrobiologie, Bonn, Alemania

**Título original:**

[Natural Antibiotic Susceptibility of *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter gergoviae* and *Enterobacter sakazakii* strains]

**Título en castellano:**

Sensibilidad Antibiótica Natural de Cepas de *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter gergoviae* y *Enterobacter sakazakii*

---

### **Introducción**

Las especies de *Enterobacter* producen con frecuencia infecciones intrahospitalarias. *E. sakazakii* es un importante agente causal de sepsis neonatal y meningitis, con tasas de mortalidad que varían entre el 40% y el 80%. *E. amnigenus* también produce sepsis y otras infecciones en el ser humano. Por otra parte, las cepas de *E. cancerogenus* son responsables de infecciones urinarias y en heridas, sepsis y osteomielitis. Por último, *E. gergoviae* se encuentra asociado con el desarrollo de sepsis e infecciones urinarias. Aunque existe cierta información acerca de los patrones de sensibilidad antimicrobiana de las especies de *Enterobacter* recientemente establecidas, son escasas las cantidades de cepas y antibióticos evaluados. Asimismo, la información sobre sensibilidad y resistencia natural es excepcional. En la presente experiencia, los autores investigaron y compararon la sensibilidad antibiótica natural de cepas de *E. amnigenus*, *E. cancerogenus*, *E. gergoviae* y *E. sakazakii* mediante el estudio de aislamientos clínicos provenientes de distintas fuentes y áreas.

### **Métodos**

Las 107 cepas evaluadas provinieron de aislamientos clínicos y de muestras ambientales. Para el control de las pruebas de sensibilidad se utilizaron cepas de *E. amnigenus* ATCC 33072<sup>T</sup>, *E. cancerogenus* ATCC 33241<sup>T</sup>, *E. gergoviae* ATCC 33028<sup>T</sup>, *E. sakazakii* ATCC 29544<sup>T</sup> y *Escherichia coli* ATCC 25922.

La identificación de las cepas fue confirmada mediante un sistema específico para enterobacterias. La sensibilidad antibiótica fue probada mediante un procedimiento de microdilución en medio de cultivo oxoide. Además, 7 cepas de cada especie también fueron analizadas en el medio de Mueller-Hinton. Los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) se determinaron luego de la inoculación de 100  $\mu$ l de suspensión bacteriana en las placas portadoras de antibiótico con posterior incubación por 22 horas.

La graficación de la CIM de un antibiótico para una especie frente a la cantidad de cepas detectada con la CIM respectiva generalmente produce una distribución bimodal. Un pico con CIM relativamente bajas representa la población natural mientras que el pico con CIM mayores representa las cepas con resistencia adquirida (secundaria). El análisis de la distribución de la CIM de todas las cepas de una especie para cada antibiótico permitió la determinación de los umbrales biológicos, que limitan la población natural a valores de CIM elevados. De acuerdo con la respuesta bacteriana, la población natural fue clasificada naturalmente sensible, con sensibilidad intermedia o resistente.

### **Resultados**

El análisis reveló diferencias discretas entre las especies respecto de la sensibilidad natural frente a los agentes antimicrobianos. Todas las especies exhibieron sensibilidad natural o intermedia frente a tetraciclinas, aminoglicósidos, acilureidopenicilinas, ticarcilina, ampicilina-sulbactam, diversas cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam, quinolonas, antifolatos, cloranfenicol y nitrofurantoína. Por otra parte, los autores comprobaron resistencia natural frente a benzilpenicilina, oxacilina, macrólidos -con excepción de azitromicina-, lincosamidas, estreptograminas, glucopéptidos, rifampicina y ácido fusídico.

Por otra parte, *E. gergoviae* fue la especie más sensible a la azitromicina, mientras que *E. cancerogenus* resultó ser la más sensible a la fosfomicina. En total, 22 de las 26 cepas del último presentaron sensibilidad intermedia o resistencia uniforme a la amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, cefaclor,

cefazolina, loracarbef y cefoxitina. El resto de las enterobacterias exhibieron sensibilidad natural o intermedia frente a todos los betalactámicos, con excepción de benzilpenicilina, oxacilina y cefoxitina. El 64% de las cepas pertenecientes a la población natural de *E. gergoviae* presentaron sensibilidad intermedia o resistencia a la cefoxitina. *E. amnigenus* mostró patrones de sensibilidad similares a los de *E. cancerogenus* frente a ciertas cefalosporinas y fue menos sensible que *E. gergoviae* y *E. sakazakii* a loracarbef, cefotiam, cefixima, cefpodoxima, cefdinir y ceftibuteno. Para la mayoría de los antibióticos, las sensibilidades no variaron con los medios de cultivo empleados. Por último, los valores de CIM para todos los antimicrobianos fueron reproducibles en las cepas de control utilizadas.

### **Conclusión**

En la bibliografía, la información sobre sensibilidad antimicrobiana de especies de *Enterobacter* recientemente establecidas está restringida a una escasa cantidad de cepas y antibióticos. La presente experiencia se llevó a cabo para establecer una base de datos de la sensibilidad natural de estas "nuevas" especies. Los autores consideran que los presentes hallazgos pueden ser de utilidad para la validación de los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica, además de ofrecer mayor información sobre los mecanismos de resistencia natural.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Frente a qué agente presenta resistencia natural *Enterobacter amnigenus*?**

- A. Benzilpenicilina.*
- B. Cloranfenicol.*
- C. Ticarcilina.*

Respuesta Correcta

## REGISTRO ELECTROCARDIOGRAFICO DE LA ISQUEMIA MIOCARDICA

Sheffield, Reino Unido

**Los registros electrocardiográficos del paciente con isquemia miocárdica deben ser evaluados junto con la historia clínica.**

**British Medical Journal** 324:1023-1026, 2002

**Autor:**

Channer K y Morris F

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

Royal Hallamshire Hospital; Northern General Hospital, Sheffield, Reino Unido

**Título original:**

[Myocardial Ischemia]

**Título en castellano:**

Isquemia Miocárdica

---

### **Introducción**

En la práctica clínica el electrocardiograma (ECG) es utilizado principalmente en la evaluación de pacientes con posible enfermedad isquémica. La isquemia miocárdica produce cambios en el segmento ST y la onda T, pero a diferencia del infarto miocárdico, no tiene efectos directos sobre el complejo QRS.

Las anomalías del ECG asociadas con angor en ausencia de infarto franco confieren significancia pronóstica. Aproximadamente el 20% de los pacientes con depresión del segmento ST y el 15% de aquellos con inversión de la onda T tendrán angina intensa, infarto miocárdico (IAM) o morirán dentro de los 12 meses posteriores a la presentación inicial, respecto del 10% de los sujetos con trazado normal. Cabe destacar que los cambios en el segmento ST y la onda T no son específicos de isquemia, dado que pueden estar asociados con hipertrofia ventricular izquierda, hipokalemia y terapia con digoxina.

### **Cambios en la onda T**

La isquemia miocárdica puede afectar la morfología de la onda T de distintas maneras. Las ondas altas constituyen uno de los cambios más tempranos en el IAM. Las ondas T altas aisladas en V1 a V3 también pueden estar ocasionadas por isquemia en la pared posterior del ventrículo izquierdo (la imagen en espejo de la inversión de la onda T). Las ondas aplanadas con frecuencia se detectan en sujetos con isquemia miocárdica, aunque son muy inespecíficas. La isquemia miocárdica también puede producir inversión de la onda; no obstante, cabe recordar que las ondas T invertidas son normales en III, aVR y V1 en asociación con un complejo QRS predominantemente negativo. Las ondas T profundas y simétricamente invertidas son indicadores importantes de isquemia miocárdica. En individuos con angina inestable las ondas T bifásicas seguidas por la inversión de la onda T simétrica indica isquemia miocárdica.

### **Depresión del segmento ST**

Es característico de la isquemia miocárdica que induzca depresión del segmento ST. El ST normal se confunde con la onda T, lo que dificulta la determinación del final del segmento ST y el inicio de la onda T. El aplanamiento del segmento ST es uno de los cambios más tempranos y sutiles que produce un ángulo más evidente entre el segmento ST y la onda T. La depresión horizontal revela isquemia, pero los cambios más profundos son menos específicos, dado que también se encuentran asociados con hipertrofia ventricular y terapia con digoxina.

El grado de depresión del segmento en cualquier derivación está asociado con el tamaño de la onda R. Por lo tanto, la depresión del segmento ST es más evidente en las derivaciones V4 a V6 en el ECG de 12 derivaciones. La depresión del ST importante y extendida indica isquemia miocárdica extensa debido a enfermedad coronaria importante. Los cambios seriales en el ECG en días u horas son muy útiles para la confirmación de la existencia de enfermedad isquémica. Estas variaciones indican peor pronóstico y la necesidad de modificación del tratamiento farmacológico o de procedimientos de revascularización.

### **Elevación del segmento ST**

La elevación transitoria del segmento ST en sujetos con angor constituye una característica de isquemia, con frecuencia detectada en la angina vasoespástica. La elevación y resolución del segmento ST puede ser seguida por inversión profunda de la onda T. En sujetos que sufrieron IAM con onda Q, la elevación del segmento indica, con frecuencia, nueva isquemia. Cuando el ECG muestra inversión de la onda T persistente asociada a los cambios de un IAM anterior, la isquemia en el mismo territorio puede producir

"normalización" de las ondas T. Otros episodios isquémicos pueden hacer más pronunciada la inversión de la onda T.

#### **Arritmias asociadas con isquemia miocárdica aguda o IAM**

La isquemia miocárdica ventricular puede ser arritmógena. La fibrilación ventricular es la arritmia mortal más frecuente en las primeras 24 horas posteriores al IAM y su pronóstico depende del tratamiento precoz. El paro cardíaco por fibrilación ventricular fuera del ámbito hospitalario está asociado con una sobrevida a largo plazo del 10%; en contraste, cuando el episodio se desarrolla luego de la admisión en la unidad de cuidados intensivos la sobrevida inicial es del 90%. Los estudios revelan que la rapidez con que se efectúa la desfibrilación eléctrica es el factor clave para el pronóstico de estos eventos.

#### **Bloqueo cardíaco**

En sujetos con oclusión proximal de la coronaria derecha e infarto inferior, el suministro arterial del nódulo auriculoventricular (AV) puede verse comprometido produciendo varios grados de bloqueo cardíaco. El bloqueo AV puede ser inicialmente grave, aunque suele mejorar en los días posteriores.

La bradicardia profunda o el bloqueo AV producto de isquemia puede inducir un ritmo de escape. Estos ritmos son el resultado de actividad espontánea de un marcapasos ectópico localizado en aurícula, unión AV o ventrículo. El latido de escape de la unión AV tiene un QRS normal y una frecuencia entre 40 a 60 latidos por minuto. El ritmo de escape ventricular presenta un complejo ancho y por lo general más lento, de 15 a 40 latidos por minuto.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Cuál es la característica electrocardiográfica más notable de la isquemia miocárdica?

- A. Depresión del segmento ST.
- B. Onda Q patológica.
- C. Prolongación del segmento QRS.
- D. Reducción de la onda R.

Respuesta Correcta