

Informes SIIC

● LA MENOR PRODUCCION PRENATAL DE CITOQUINAS COLABORADORAS AUMENTARIA EL RIESGO POSTERIOR DE ATOPIA

Estudio en suero de sangre de cordón umbilical de 407 niños

Perth, Australia:

Los resultados de este estudio demostraron que el mecanismo de producción de citoquinas en la unidad fetoplacentaria, podría ser alterado por el hábito materno de fumar, sugiriendo que sería un objetivo blanco para los factores medioambientales prenatales relevantes, en la etiología del asma.

Fuente científica:

[Lancet 362:1192-1197 Oct 2003] – aSNC

Autores

Macaubas C, de Klerk N, Holt B, Wee C y colaboradores

Las enfermedades alérgicas tales como el asma atópica tienen causas multifactoriales, que van desde interacciones genéticas complejas hasta desencadenantes medioambientales.

Investigaciones recientes han destacado la posible influencia del medio ambiente prenatal, en el desarrollo de la atopia y el asma, aunque la importancia relativa de los componentes de dichas interacciones, no está aclarada.

Varios estudios previos han demostrado la importancia de los procesos inmunológicos durante la primera infancia, cuando el sistema inmunológico inmaduro es expuesto directamente y por primera vez, a los alérgenos ambientales. Dichos ensayos han demostrado que varias funciones inmunitarias, incluyendo la capacidad para secretar las citoquinas colaboradoras T 1 y 2, se encuentran disminuidas en el nacimiento, y que los índices de maduración postnatal de esas funciones, varían ampliamente dentro de la población humana.

Además, evidencias en aumento, sugieren que el grado de competencia funcional alcanzado al nacer, y la cinética de los procesos de maduración durante la infancia, son determinantes importantes de la naturaleza de dichas respuestas inmunes tempranas frente a los alérgenos, y del riesgo para desarrollar asma y atopia en períodos posteriores de la vida.

Uno de los mecanismos potenciales que podría determinar el grado de competencia inmunológica durante dichos períodos tempranos de la infancia, es el medio ambiente dentro del cual se desarrollan las citoquinas prenatales de las células T. Se cree que esas citoquinas tienen un rol importante en el control de la maduración funcional del desarrollo del sistema inmunitario del feto, condicionándolo para la participación en las respuestas postnatales contra los alérgenos y los patógenos.

Los hallazgos del presente ensayo proveen evidencia de que la producción de las citoquinas dentro de la unidad fetoplacentaria, podría influir en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades subsecuentes, en particular por la relación inversa encontrada entre las concentraciones en sangre del cordón umbilical de interleukina 4, interferón alfa y factor alfa de necrosis tumoral, con el riesgo de asma, atopia o ambos, a la edad de 6 años.

Para efectuar el presente estudio se recolectó la sangre del cordón umbilical en el momento del nacimiento, de 407 niños.

Para determinar las asociaciones estadísticas se utilizaron análisis de regresión logística, utilizándose intervalos de confianza al 95%.

La observación predominante fue que el patrón de producción de citoquinas disminuido de células

T en sangre periférica, característico de niños con alto riesgo genético, se refleja en el patrón de citoquinas circulantes presentes en la sangre del cordón umbilical. Debido a que la principal fuente de citoquinas circulantes en el feto, son las células placentarias tales como los trofoblastos, los mecanismos genéticos que determinan el fenotipo de citoquinas característico de las células T periféricas en los niños atópicos, podrían también actuar para controlar la producción de citoquinas por parte de esas células mesenquimáticas. Además, dicha producción trofoblástica de citoquinas, podría ser sensible a la exposición adversa medioambiental tal como el hábito materno de fumar. En conclusión, señalan los autores, los mecanismos atenuadores subyacentes para la producción de citoquinas colaboradoras T, en niños con alto riesgo de asma o atopia, podrían también controlar la elaboración de citoquinas por la unidad fetoplacentaria, y ser alterados por factores adversos medioambientales prenatales.

VARIACIONES FENOTIPICAS EN CELULAS T EN PACIENTES CON POLIMI ALGIA REUMATICA

Análisis de pacientes afectados en comparación con controles sanos

Santander, España:

Se observaron expansiones de subpoblaciones celulares específicas en pacientes con estas afecciones sugiriendo una posible estimulación de superantígenos como mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo de las mismas.

Fuente científica:

[Annals of the Rheumatic Diseases 63(1):54-60 Ene 2004] – aSNC

Autores

Lopez-Hoyos M, Bartolome-Pacheco MJ, Rodriguez-Valverde V, Martinez- Taboada VM

La polimialgia reumática (PMR) y la arteritis de células gigantes (ACG) son dos síndromes relacionados que afectan a personas mayores. La ACG es una vasculitis granulomatosa caracterizada por lesiones inflamatorias con infiltrado de células mononucleares y células multinucleares gigantes. Alrededor del 50% de los pacientes con ACG presenta también PMR, caracterizada por dolor y rigidez del cuello, hombro y pelvis. Se desconocen los factores determinantes de estas afecciones. Representan enfermedades asociadas a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR4. Estas moléculas involucradas en la presentación antigénica pueden afectar por diversos mecanismos la patogénesis de estas afecciones. En la ACG, se observó que determinadas poblaciones de células T CD4+ que se expandían en las paredes arteriales proliferan in vitro cuando se cultivan extractos tisulares de la arteria inflamada. Existen evidencias de que la ACG ocurriría como consecuencia de una respuesta inmune local a antígenos inductores de enfermedad, y se la considera el mejor ejemplo de una vasculitis mediada por células T. La ocurrencia de estas enfermedades casi exclusivamente en personas mayores de 50 años sugiere que habría cambios en el compartimento de células T asociados a la edad que podrían favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes a mayor edad. En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar el fenotipo y uso del receptor de células T (TCR) en células T CD4+ y CD8+ de sangre periférica en una población de pacientes con PMR y ACG.

Se incluyeron en el estudio 23 pacientes con PMR/ACG activa y 14 pacientes con la enfermedad en remisión clínica. Se estudiaron además en paralelo 23 controles sanos pareados por edad y raza. El fenotipo de la población de linfocitos T circulantes y del TCR se analizó por citometría de flujo sobre las células mononucleares de sangre periférica utilizando anticuerpos monoclonales específicos.

Los pacientes con enfermedad activa presentaban un recuento leucocitario más alto y un menor porcentaje total de linfocitos que los controles sanos. Los porcentajes y valores absolutos de las principales subpoblaciones linfocitarias fueron comparables entre los pacientes con enfermedad

activa y en remisión, excepto en el caso de los linfocitos T CD4+ que presentaron un mayor porcentaje en pacientes con enfermedad activa, aunque el recuento absoluto y la relación CD4/CD8 fueron similares a las observadas en los pacientes con enfermedad en remisión. En cuanto al fenotipo celular, los pacientes con PMR/ACG activa mostraron una relación inversa entre las poblaciones de células T CD4+ naive y memoria y no presentaron diferencias en la expresión de marcadores de activación en comparación con los controles. Se observó expansión de la subpoblación de células T CD4+ TCR BV (de cadena beta variable) en 12 (52%) controles y en 8 (22%) pacientes con enfermedad activa; mientras que en la población de células T CD8+ la frecuencia de expansiones fue similar entre ambos grupos. La mayoría de las expansiones celulares permanecieron estables a lo largo del tiempo.

Diecisiete de los 23 pacientes con PMR/ACG activa mostraron depleción simultánea de las poblaciones T CD4+ y CD8+ de una familia particular de TCR BV con predominancia de BV5S2/S3.

Los resultados demuestran cambios en subpoblaciones celulares T específicas en los pacientes con PMR/ACG que son estables en el tiempo, así como depleción de ciertas familias de TCR BV tanto en células T CD4+ y CD8+; cambios que se asociarían también con la mayor edad de los individuos. Estos hallazgos en su conjunto podrían sugerir la participación de una estimulación de tipo superantigénica en la patogénesis de estas enfermedades.

EVALUAN EL EFECTO SOBRE LA INMUNIDAD DE PREPARADOS DIETARIOS DERIVADOS DE ALGAS

Los suplementos con derivados de la Chlorella no mejoraron la reacción inmune contra la gripe

Halifax, Canadá:

Varios productos naturales son utilizados porque se cree que mejoran la función inmune. Sin embargo, pocos de ellos han sido sometidos a estudios clínicos aleatorizados. Los suplementos dietarios derivados de cierta especie de microalgas no aumentan la respuesta inmune del organismo contra la vacuna antigripal.

Fuente científica:

[Canadian Medical Association Journal 169(2):111-117 Jul 2003] – aSNC

Autores

Halperin SA, Smith B, Nolan C y otros

La utilización de suplementos dietarios y terapias alternativas crece permanentemente en el mundo a medida que el público busca prevenir las enfermedades y mejorar la salud. Los requerimientos que regulan la comercialización y venta de dichos productos son menos exigentes que para los fármacos. Los datos que avalan la seguridad y eficacia de su consumo son la excepción más que la regla. En muchos casos los resultados de los trabajos clínicos han sido equívocos.

Científicos de la Universidad de Halifax encararon la evaluación aleatorizada, doble ciego, controlada por placebo, de un suplemento dietario derivado de la microalga comestible Chlorella pyrenoidosa. El principal objetivo fue determinar el efecto sobre la respuesta inmune luego de la vacunación contra la gripe. La muestra de 124 adultos sanos de más de 50 años de edad fue dividida para recibir el producto en estudio (en dosis de 200 o 400 miligramos) o placebo, una vez al día por 28 días. El día 21 se administró una dosis de vacuna trivalente inactivada contra la gripe. Posteriormente los investigadores procedieron a tomar muestras sanguíneas para medir los títulos de inhibición de la hemaglutinación a los 7 y los 21 días de la vacunación. El criterio primario de valoración de resultados inmunológicos fue la proporción de participantes con cuadruplicación del nivel de anticuerpos. El criterio de seguridad fue la proporción de pacientes que informaron efectos adversos durante el tratamiento.

El porcentaje de personas que mostraron la multiplicación por cuatro de las concentraciones de

anticuerpos contra el virus de la gripe fueron similares en los tres grupos. Dicho parámetro osciló entre 11% y 28%. Los informes de efectos adversos fueron también parecidos en las tres cohortes. La única excepción fue la mayor cantidad de sujetos que sufrieron fatiga entre los que ingirieron 200 miligramos diarios de suplemento. Al analizar exhaustivamente los datos estadísticos se determinó que las personas menores de 50 años mostraron niveles mayores de anticuerpos específicos contra la cepa A/New Caledonia 21 días luego de la vacunación y contra el subtipo B/Yamanashi 7 días posvacunación. Las tendencias no fueron significativas para el virus A/Panama.

El derivado de la Chlorella es ampliamente utilizado en Japón como suplemento dietario. Es un alga microscópica unicelular de agua dulce. Los defensores de su empleo afirman que mejora la función inmune, el control de la hipertensión, la fibromialgia y la colitis ulcerosa. En ensayos experimentales el extracto de Chlorella estimuló la producción de interleuquina 6 por células esplénicas y macrófagos de ratón. Además disminuyó la frecuencia y severidad de infecciones por *Listeria monocytogenes* y *Candida albicans*. Estos resultados alentaron la posibilidad de que un estimulador de la inmunidad administrado por vía oral podría ser provechoso en sujetos con deficiencias inmunitarias o baja respuesta a las vacunas.

En conclusión, el trabajo canadiense alienta a proseguir la investigación de los derivados de algas sobre la respuesta inmunitaria. Otros modelos donde pueden ser probados son la exposición a rinovirus o las condiciones de contacto natural (cohabitantes de casos de gripe). Los autores no descartan que algunos suplementos dietarios puedan tener utilidad terapéutica, pero alientan a que sean sometidos a pruebas experimentales rigurosas para clarificar sus beneficios clínicos.

OBSERVAN CAMBIOS EN LA INERVACION DE VIAS AEREAS EN INDIVIDUOS SENSIBLES A LA ASPIRINA

Estudio en 12 pacientes y 12 controles

Karlsruhe, Alemania:

La cuantificación de la reactividad inmunológica de los neuropéptidos en la nervios de la mucosa, mostró diferencias en la inervación de la mucosa nasal humana entre los individuos sin rinitis y aquellos con rinitis aspirino sensible, que podrían reflejar el papel fisiopatológico de la inervación de las vías aéreas superiores en las reacciones pseudoalérgicas.

Fuente científica:

[*European Respiratory Journal* 22(6):986-991 Dic 2003] – aSNC

Autores

Groneberg D, Heppt W, Welker P, Peiser C y colaboradores

La aspirina es todavía una de las drogas más frecuentemente usadas de todas las épocas, ya que además de su rol como analgésico, se está empleando crecientemente en la profilaxis de las enfermedades vasculares. La prevalencia de la intolerancia a la aspirina varía entre el 5 y el 6%, y asociada con la poliposis nasal y el asma, se conoce como triada de la aspirina desde hace aproximadamente 80 años.

El asma inducida por la aspirina representa la aparición de una importante caída en el volumen expiratorio forzado en 1 segundo, que aparece en pacientes luego de la administración de aspirina, superponiéndose generalmente los síntomas agudos con los del asma crónica grave. El cuadro puede ser desencadenado luego de la ingestión de pequeñas cantidades de la droga o de otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. En los últimos años ha habido un conocimiento creciente de la patogénesis y el manejo de dicha patología.

Es también sabido que la rinosinusitis en los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina es más grave que en los pacientes tolerantes a la droga, y que la extensión y gravedad de la inflamación mucosa se cree que es también mayor.

No está aclarado si el mecanismo básico de la inflamación crónica de la vía aérea en los pacientes sensibles a la droga, difiere del de los tolerantes en aquéllos con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Debido a que el sistema nervioso autónomo de la vía aérea se ha constatado que presenta un rol mayor en el desarrollo de enfermedades inflamatorias superiores e inferiores de dicha vía aérea, se hipotetizó que los pacientes sensibles a la aspirina tendrían un patrón alterado de neuropéptidos inmunorreactivos en las fibras nerviosas de su mucosa nasal, en comparación con los individuos sin rinitis.

Los resultados indican un cambio en la inmunorreactividad de los neuropéptidos en los nervios de dicha mucosa en pacientes con rinitis y sensibles a la aspirina, por lo que se sugiere un papel inmunomodulatorio de la inervación autónoma de la mucosa en dichos pacientes.

Fueron incluidos en el presente estudio 24 individuos hombres y mujeres, 12 sensibles a la aspirina y 12 controles.

La distribución estadística normal de los datos se confirmó por medio del test de Kolmogorov-Smirnov y las diferencias entre los grupos se analizaron mediante el test t apareado.

Los mecanismos patogénicos de la rinitis aspirino sensible no han sido totalmente dilucidados, ya que una teoría propone que la droga produce directamente una activación inespecífica no dependiente de la IgE de los mastocitos y los eosinófilos; otra teoría se basa en el modo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos y su inhibición de la ciclooxigenasa, y otra postula el rol modulador que puede ser atribuido al sistema nervioso de la vía aérea.

El presente ensayo pudo constatar cambios en la inervación de los 12 pacientes con rinitis aspirino sensible, encontrándose un significativo incremento en la inmunorreactividad del neuropéptido similar al péptido intestinal vasoactivo.

En conclusión, señalan los autores, la cuantificación de la inmunorreactividad del neuropéptido de los nervios de la mucosa nasal, demostró diferencias en la inervación entre los individuos con rinitis aspirino sensible y los no riniticos, lo que podría reflejar el rol fisiopatológico de la inervación de las vías aéreas superiores en las reacciones pseudoalérgicas.

● AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DEL ASMA

Resultados de un estudio aleatorizado doble ciego, de tipo comparativo, que analiza el efecto del montelukast versus el salmeterol, en pacientes con exacerbación del asma, que no responden al tratamiento único con corticoesteroide.

Lund, Suecia:

El agregado de montelukast, en pacientes con síntomas de difícil control con el uso de propionato de fluticasona en forma aislada, ofrece beneficios clínicos similares que con el agregado de salmeterol.

Fuente científica:

[BMJ 327(7420):891-895 Oct 2003] - aSNC

Autores:

Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J y otros

Las recomendaciones actuales referidas al tratamiento del asma, orientan el uso de corticoesteroides inhalados como drogas de primera línea para el tratamiento del asma persistente. No es raro de ver que en ocasiones, algunos pacientes permanecen sintomáticos a pesar de este tratamiento y la inflamación de la vía aérea persiste aún con el uso de corticoides orales. La utilización de tratamientos combinados, con el agregado de otras drogas está indicada. Un enfoque alternativo es el uso de un antagonista receptor de los leucotrienos, agregado al corticoide. Los leucotrienos liberados por las células eosinófilas y las células cebadas desencadenan un efecto de tipo cascada inflamatorio, en el desarrollo del asma. El montelukast es un receptor antagonista de los leucotrienos que mejora la inflamación y previene

el proceso de broncoconstricción.

Investigadores del Department of Respiratory Medicine and Allergology, University Hospital en Suecia, desarrollaron un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes evaluados por exacerbaciones del asma durante un período de un año. A los pacientes que no respondieron al corticoide solo, se les adicionó salmeterol o montelukast.

El diseño del estudio incluyó 1 490 pacientes con edades de 15-72 años, con una historia clínica de asma crónica durante un período mayor de un año y volumen espiratorio basal forzado en un segundo(VEF1), del 50-90%.

Los pacientes fueron asignados al grupo de fluticasona más montelukast o corticoide más salmeterol.

Los resultados de la investigación mostraron que el 20.1% de los pacientes que recibieron corticoide inhalado más montelukast presentaron exacerbación del asma en comparación con el 19.1% en el grupo que recibió corticoide y salmeterol.

El VEF1, luego del uso de un β agonista, la mejoría en la calidad de vida asociada al asma y la frecuencia de los despertares nocturnos fueron similares en ambos grupos.

El montelukast y la fluticasona en forma significativa, redujeron el recuento sanguíneo periférico de eosinófilos, en comparación con el grupo de fluticasona y salmeterol.

Ambos tipos de tratamientos fueron generalmente bien tolerados.

Los autores concluyeron que el agregado de montelukast en pacientes con síntomas que no son controlados con el uso aislado de fluticasona, ofrece una mejoría y control clínico similar que con el agregado de salmeterol.