

Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista (www.ramr.org), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

La claritromicina inhibe la hiperplasia de células mucosas inducida por interleuquina 13 en la vía aérea humana

Clarithromycin Inhibits Interleukin-13-Induced Goblet Cell Hyperplasia in Human Airway Cells

Autores: Tanabe T et al.

Am J Respir Cell Mol Biol 2011 45; 1075-83

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Los miembros de ATS (American Thoracic Society) recibimos, según nuestra elección, una copia del American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology (AJRCMB), junto al muy difundido ejemplar del "Blue Journal".

Debido a mi formación apenas asistencial y docente, y muy carente en lo que se refiere a investigación básica, suelo revisar los títulos de los trabajos que allí se publican, y habitualmente no llego a entender a qué se refieren los *papers*.

En oportunidades me pregunto por qué leo esos *abstracts*, si el rédito es habitualmente nulo. Debe haber en mí una mezcla de mínima curiosidad, con una enorme proporción de masoquismo intelectual. Parafraseando a Borges, si esto fuera posible, me debe seducir "abismarme" a mi ignorancia.

Pero en esta oportunidad encontré un trabajo que era accesible aun para mí. Me propongo comentar los aspectos más salientes, a mi alcance.

Los autores comienzan estableciendo que el asma se caracteriza por anomalías estructurales y funcionales del epitelio, acumulación de células inflamatorias en la mucosa bronquial y remodelación de la vía aérea. Además se observa hiperplasia de las células mucosas del epitelio, con acumulación de moco.

La composición del moco de personas con asma bronquial difiere de la de los pacientes con otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), y en los primeros el principal

componente de la mucina es el "MUC5AC"¹. Esta anomalía en la composición del moco, codificada en el cromosoma 11, es lo que contribuye al taponamiento mucoso difuso del mal asmático, siendo éste un hallazgo común en los fallecidos por esta causa.

Averiguando algo más a propósito de esta hipersecreción, conviene aclarar que las células "helper" T tipo 2, son linfocitos sin capacidad propia de fagocitosis o de ser bactericidas, pero si de "orquestrar" las repuestas inmunitarias de otras células, y a su vez liberan citoquinas IL-13 e IL-4, que inducen hiperplasia e hipersecreción en animales menores, lo que ha sido confirmado también en humanos².

Se conoce que los antibióticos macrólidos con anillos de 14 o 15 unidades lactónicas, tienen propiedades inmunomodulatorias³. Además, muchos estudios han demostrado el efecto beneficioso de los macrólidos en el tratamiento del asma⁴.

Varios trabajos han comunicado que pueden disminuir la hipersecreción mucosa, y estos mismos autores han mostrado en el pasado que la interleuquina 13 induce hiperplasia en el epitelio bronquial humano⁵ de sujetos normales.

En este trabajo se proponen evaluar el efecto de la claritromicina en la hipersecreción e hiperplasia de células mucosas inducidas por interleuquina 13, y examinar algunos de los mecanismos subyacentes de estos efectos.

Para esta tarea, se valieron del empleo de un cultivo celular de epitelio bronquial humano normal, conseguido en una interfase aire-líquido.

Estas células así cultivadas fueron puestas en contacto hasta su diferenciación con interleuquina 13, y claritromicina, o su vehículo.

El análisis histoquímico posterior se realizó con tinción de hematoxilina-eosina, P.A.S (Schiff), e inmunotinción para MUC5AC.

Lo más notable fue que la interleuquina 13 incrementó significativamente el número de células mucosas teñidas con PAS y con inmunotinción para MUC5AC, y esto fue significativamente inhibido por la presencia de claritromicina en dosis mayores a 8 mg/ml (P,0.01).

Los autores concluyen afirmando que la claritromicina inhibe la hiperplasia de las células mucosas, y regula directamente la secreción de moco inducida por la interleuquina 13 en cultivos celulares. También aclaran que la mayoría de los trabajos sobre el empleo de los macrólidos debió hacerse durante periodos prolongados, si se pretendía mostrar sus propiedades inmunomoduladoras.

Algunos de estos trabajos fueron realizados en sujetos con panbronquiolitis difusa o fibrosis quística⁶. La fibrosis quística y la panbronquiolitis comparten con el asma agudo severo la obstrucción de la vía aérea con moco espeso.

Se sabe menos respecto al beneficio de los macrólidos en la inflamación crónica del asmático, aunque hay bibliografía que sugiere que la administración crónica mejoraría a estos pacientes.

Es menos claro si estos beneficios pueden trasladarse a la asistencia médica común, pero se supone que la inhibición de la producción de mucina, y la hipersecreción logradas por la administración de claritromicina, podrían beneficiar a pacientes con asma casi fatal y síndrome de lóbulo medio, donde

el taponamiento difuso generalizado es un hallazgo frecuente en anatomía patológica.

Bibliografía

1. Fahy JV. Goblet Cell and Mucin Gene Abnormalities in Asthma. CHEST 2002; 122: S320-S6.
2. Atherton HC, Jones G, Danahay H. IL-13-induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures: MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase regulation. AJP Lung Physiol 2003; 285: 730-9.
3. Black PN. Anti-inflammatory effects of macrolids antibiotics. Eur Respir J 1997; 10: 971-2.
4. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrólidos para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/pdf/CD002997.pdf>
5. Tanabe T, Fujimoto K, Yasuo M, Tsushima K, Yoshida K, Ise H, Yamaya M. Modulation of mucus production by interleukin-13 receptor alpha2 in the human airway epithelium. Clin Exp Allergy 2008;38:122-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028464>
6. Kanoh S, Rubin BK. Mecanismos of Action an Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. Clin. Microbiol. Rev. 2010; 23: 590.

Lecturas sugeridas

1. Beigelman A, Gunsten S, Mikols CL, et al. Azithromycin attenuates airway inflammation in a noninfectious mouse model of allergic asthma. Chest 2009; 136: 498-506.
2. Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2008, 14: 13-23.
3. Okamoto K, Kim JS, Rubin BK. Secretory phospholipases A2 stimulate mucus secretion, induce airway inflammation, and produce secretory hyperresponsiveness to neutrophil elastase in ferret trachea. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292: 62-7.
4. Schmidt J, Vineet Bhandar V, Bhandar A, et al. The future in paediatric respirology. Respirology 2010; 15: 733-41.

Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

Alerta del Instituto Nacional de la Salud (NIH) de los EE.UU.

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

El Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. (NIH) dispuso la detención de una de las ramas de un estudio multicéntrico que investigaba un tratamiento frecuentemente empleado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

En un examen interino de resultados se encontró que aquellos pacientes que recibían simultánea-

mente prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína tenían peor pronóstico que quienes recibían placebo. Según Susan Shurin, Directora a cargo del Instituto Nacional del Corazón y la Sangre, dependiente del NIH, este alerta amerita cuidado, ya que se trata de una combinación de drogas usualmente empleadas en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Los resultados preliminares mostraron que la mortalidad era mucho más frecuente en el grupo tratado que en el placebo (11 vs 1%) respectivamente, y algo similar ocurría con la frecuencia de hospitalizaciones (29 vs 8%) y con la aparición de efectos adversos (31 vs. 9%). Incluso, aquellos asignados al triple esquema eran los que mostraban menor nivel de adherencia a la terapéutica (78 vs 98%).

Aclaran que para determinar la suspensión de esa rama del estudio se contó con la recomendación de un comité de expertos en enfermedad pulmonar, bioestadística, ética médica y diseño de ensayos clínicos.

Este estudio llamado PANTHER (Prednisona-Azatioprina-N-Acetilcisteína) fue diseñado para comparar el triple esquema contra placebo durante 60 semanas, y el objetivo era conocer si el tratamiento podía enlentecer la progresión de los síntomas, o mejorar la función pulmonar en pacientes con FPI de grado moderado.

De los 390 pacientes planeados, sólo se reclutaron hasta esta suspensión 238 pacientes para el triple esquema. El estudio continúa ahora comparando N-acetilcisteína y placebo, y se supone que los resultados finales estarán disponibles para fines de 2013.

Los pacientes comenzaban con 0,5mg/kg de prednisona, en una sola toma diaria, y se disminuía la dosis progresivamente hasta 0,15mg/kg.

En el caso de la azatioprina, los participantes recibían 1-2mg diarios, en una sola toma, y N-acetilcisteína, a dosis de 600mg tres veces al día.

Ingresaban pacientes de ambos géneros, entre 35 y 85 años.

Los criterios de inclusión eran: una CVF (capacidad vital forzada) igual o > del 50% del valor teórico, una capacidad de difusión igual o > al 30% del valor teórico, y diagnóstico de FPI durante los últimos cuatro años, según los criterios de ATS (American Thoracic Society).

Entre los criterios de exclusión merecen mencionarse:

- Exposición extensa a tóxico ambiental
- Diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo

- Índice de Tiffeneau menor de 0,65% después de la administración de broncodilatadores.
- $\text{PaO}_2 < \text{de } 55 \text{ mmHg}$
- Evidencia de infección activa
- Enlistamiento para trasplante de pulmón
- Enfermedad cardíaca inestable
- Evento coronario en los últimos seis meses
- Embarazo o lactancia
- Leucopenia ($< \text{de } 3500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< \text{de } 100000$ o hematocrito $< \text{de } 25\%$ o mayor de 59%).

Durante un Consenso sobre tratamiento actual de la Fibrosis Pulmonar idiopática, llevado a cabo en Noviembre de 2010 por la Sociedad Americana del Tórax, la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias, la Sociedad Respiratoria Japonesa y la Asociación Latinoamericana del Tórax y publicado en un Blue Journal de 2011, se hace referencia más precisa acerca a las tendencias actuales (Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824).

La recomendación contra el empleo de los siguientes fármacos en el tratamiento de la FPI es débil, lo que significa que no deben ser empleadas en la mayoría de los pacientes, pero puede ser una elección razonable en una minoría.

En este caso se estaban refiriendo a:

- Combinación de azatioprina, acetilcisteína y prednisona
- Monoterapia con acetilcisteína.

Un trabajo de Demedts et al¹ concluye que el empleo de altas dosis de acetilcisteína (600 mg 3 veces por día), acompañando a la prednisona y la azatioprina, preserva mejor la función pulmonar y la difusión de CO_2 , que el tratamiento convencional.

Este estudio, conocido como IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual) fue durante algunos años considerado como el fundamento para el tratamiento "usualmente" difundido de la FPI.

Bibliografía

1. Demedts, M et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2005; 353: 2229-42.