

En defensa de la aminofilina

Hemos leído con interés el Editorial de los Dres. Cardone y Barousse¹ referido a la teofilina, bajo la forma de aminofilina (teofilina con el agregado de etilendiamina para aumentar su solubilidad). Se menciona en él, sin entrar en detalles por la extensión lógica que debe tener un editorial, que la teofilina tiene efecto anti-inflamatorio. A nuestro juicio, esos efectos de la teofilina merecen un comentario adicional, ya que ilustran varias de las áreas que menos conocemos de la respuesta inflamatoria, y en consecuencia, de su eventual regulación por drogas. La teofilina afecta los leucocitos y la respuesta inflamatoria en modelos muy diversos: desde la inducción de apoptosis en células leucémicas hasta la respuesta vascular en modelos experimentales de sepsis. Estos efectos son mediados por su acción como antagonista competitivo de los receptores de adenosina, como inhibidor poco selectivo de la fosfodiesterasa, y probablemente, otros aún pobremente definidos; todo esto se discute extensamente en la revisión de Vasallo y Lipsky citada en el Editorial y a la que remitimos a todo lector interesado en el tema. Dado que el Editorial se refería preferentemente a enfermedades obstructivas de la vía aérea, nos restringiremos a ellas.

El análisis de la composición celular del infiltrado en las biopsias de la vía aérea es una de las formas de evaluar *in vivo* la extensión de la inflamación de la mucosa. La cantidad de cada tipo celular presente localmente es el resultado de un fino balance entre las células que llegan y las que salen del tejido, junto con la sobrevida de cada una de ellas en el mismo. Ya en la revisión mencionada por Cardone y Barousse se describió la menor infiltración por eosinófilos, neutrófilos, monocitos y linfocitos en pacientes asmáticos tratados con teofilina. De aquí en más no mencionaremos monocitos y linfocitos, ya que la información relevante se encuentra en la revisión de Vasallo y Lipsky; analizaremos en cambio eosinófilos (quizás el principal efector citotóxico en asma), neutrófilos, mastocitos y las citokinas más relevantes para su actividad.

La llegada de eosinófilos a la vía aérea involucra dos procesos consecutivos: adhesión al endotelio (dependiente de la unión mediada por VCAM-1 en la célula endotelial y $\alpha 4$ -integrinas en el eosinófilo) y trans migración a través del mismo (dependiente de ICAM-1 y $\beta 2$ -integrinas, respectivamente), regulado en forma diferencial por citokinas como Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), Interleukina 1 β (IL-1 β) e IL-4. En concentra-

ciones obtenibles en pacientes (10^{-4} M, aproximadamente 18 $\mu\text{g/ml}$), la teofilina *in vitro* disminuye el aumento de densidad de la $\beta 2$ -integrina CD11b y la liberación de L-selectina asociados a la activación de neutrófilos y eosinófilos², incluso la gatillada por el Factor Activador de las Plaquetas³. Hasta donde conocemos, no existen trabajos que hayan evaluado el eflujo celular en pulmón, con o sin teofilina.

Muy recientemente se ha descrito que la proporción de células inflamatorias apoptóticas en asma es menor que en otra enfermedad inflamatoria de la vía aérea, la bronquitis crónica. Además, en asma el número de células que expresan la proteína anti-apoptótica Bcl-2 es mayor que en bronquitis crónica o en sujetos normales. Los eosinófilos tienen una muy corta vida, ya que espontáneamente entran rápidamente en apoptosis y mueren. La IL-5 induce en ellos la expresión de Bcl-2 (tanto el ARNm como la proteína⁴) e inhibe su apoptosis. La teofilina *in vitro* es capaz de revertir directamente el efecto anti-apoptótico de la IL-5 sobre los eosinófilos. Una posible explicación es la menor liberación de otras citokinas anti-apoptóticas, como el Factor Estimulante de Colonias Granulocito-macrofágicas (GM-CSF) y la IL-8⁵.

Como efector, el eosinófilo puede emplear una batería de mecanismos, incluyendo productos oxidativos derivados del oxígeno y varias proteínas granulares, como la proteína catiónica del eosinófilo (ECP). En un estudio reciente, la administración de un preparado de acción prolongada de teofilina disminuyó los niveles de ECP en suero y esputo de pacientes asmáticos, así como el número de eosinófilos en esputo^{6,7}.

El otro granulocito frecuentemente involucrado en todas las etapas del asma, especialmente las iniciales, es el neutrófilo, cuyo mecanismo de daño más importante es la generación de radicales derivados del oxígeno. Una breve incubación con teofilina, en concentración entre 37.5 μM y 300 μM (aproximadamente 6.7 $\mu\text{g/ml}$ y 53.7 $\mu\text{g/ml}$) inhibe en forma dosis-dependiente el estallido respiratorio de los neutrófilos, afectando eventos tempranos de señalización, ya que interfiere la estimulación con FMLP, zymosán opsonizado y el ionóforo de calcio A-23187 pero no con PMA, que activa directamente la proteína-quinasa C⁸. Lamentablemente, el efecto más relevante se produce en concentraciones tóxicas.

Otra célula extremadamente importante en asma es el mastocito. Hace algunas décadas se le asignaba un papel relativamente sencillo, visión que ha cambiado sustancialmente. Además de participar en las respues-

tas dependientes de linfocitos TH2 e IgE, tiene una función relevante en las respuestas inmunes innatas, frente a diversos tipos de estímulos, incluyendo productos de origen microbiológico (LPS, fimbrias, hemolisinas y toxinas entre los bacterianos; sin contar los de protozoarios o virus), IgG, productos de activación del complemento y algunas citocinas (notablemente, el factor de células madre, SCF, por *Stem Cell Factor*). Además de liberar histamina, el mastocito produce y libera al medio extracelular leucotrienos y prostaglandinas, entre los mediadores lipídicos, y también citocinas, incluyendo TNF- α , IL-6, IL-8 y GM-CSF. Varias de estas citocinas son producidas utilizando el factor transcripcional NF- κ B; al menos el TNF- α puede encontrarse presintetizado (lo que permite su rápida liberación) o resultar de neosíntesis (la cual requiere tiempo para ponerse en evidencia). La teofilina tiene varios efectos sobre los mastocitos: el tratamiento *in vitro* con teofilina disminuye el número de mastocitos humanos purificados que expresan NF- κ B, GM-CSF, IL-8 y TNF- α , detectados como inmunorreactividad⁹. Aunque la disminución parece ser dosis-dependiente, sólo se alcanzó significación con valores de teofilina en el rango tóxico (280 μ M, o superior, que equivale a 50 μ g/ml o superior).

Son varias las citocinas involucradas en asma. En la revisión de Vasallo y Lipsky se analiza especialmente el papel de las citocinas pro-inflamatorias. Recientemente se ha confirmado información que al momento de la revisión era preliminar, demostrando que la teofilina aumenta la producción de una citocina antiinflamatoria, la IL-10, que a su vez inhibe la producción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α ¹⁰. En relación a señalización por citocinas, aún no hay resultados publicados con teofilina en asma, pero otra metilxantina es capaz de inhibir la expresión de la tirosina-kinasa JAK-3 en linfocitos activados, lo cual, de ocurrir también con teofilina, podría explicar no sólo su efecto inhibitorio sobre linfocitos T sino también algunos de los defectos funcionales que induce en otros leucocitos.

Muchas de las enfermedades conocidas tienen tratamientos "de antes" y "modernos". En muchos casos los antiguos tratamientos empíricos encuentran una explicación racional aunque las mismas frecuentemente van cambiando con las modas del pensamiento médico. Lo novedoso de un tratamiento no necesariamente implica un claro beneficio. Aunque el tema es extenso, y segura-

mente los lectores de Medicina podrán encontrar material referido al efecto antiinflamatorio de teofilina en abundancia creciente en el futuro próximo, quisiéramos cerrar estas líneas mencionando que la defensa de la aminofilina de los Dres. Cardone y Barousse, más que ponerlos en el listado de "médicos de antes" muestra que un poco de buen juicio y afán de conocimiento son parte esencial de la medicina, incluso la moderna, y por cierto característica de quienes cumplen el rol de maestros para las nuevas generaciones de residentes de clínica médica.

M. Teresa Guereño, M. Cecilia Fornari, Daniel L. Livio,
Roberto A. Diez

Segunda Cátedra de Farmacología, Facultad de
Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Cardone AJ, Barousse AP. En defensa de la aminofilina. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 107-8.
2. Spoelstra FM, Berends C, Dijkhuizen B, de Monchy JG, Kauffman HF. Effect of theophylline on CD11b and L-selectin expression and density of eosinophils and neutrophils *in vitro*. *Eur Respir J* 1998; 12: 585-91.
3. Momose T, Okubo Y, Horie S, Suzuki J, Isobe M, Sekiguchi M. Effects of intracellular cyclic AMP modulators on human eosinophil survival, degranulation and CD11b expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 138-45.
4. Dewson G, Walsh GM, Wardlaw AJ. Expression of bcl-2 and its homologues in human eosinophils. Modulation by interleukin-5. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 720-8.
5. Shute JK, Tenor H, Church MK, Holgate ST. Theophylline inhibits the release of eosinophil survival cytokines-is Raf-1 the protein kinase A target? *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 3): 45-52.
6. Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J, et al. Suppression of airway inflammation by theophylline in adult bronchial asthma. *Respiration* 1999; 66: 124-7.
7. Tohda Y, Muraki M, Iwanaga T, Kubo H, Fukuoka M, Nakajima S. The effect of theophylline on blood and sputum eosinophils and ECP in patients with bronchial asthma. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 173-81.
8. Mahomed AG, Theron AJ, Anderson R, Feldman C. Antioxidative effects of theophylline on human neutrophils involve cyclic nucleotides and protein kinase A. *Inflammation* 1998; 22: 545-57.
9. Coward WR, Sagara H, Church MK. Asthma, adenosine, mast cells and theophylline. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 3): 42-6.
10. Peleman RA, Kips JC, Pauwels RA. Therapeutic activities of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 3): 53-6.