

## Función antiviral de la interleuquina 7 (IL-7)

**Pellegrini M, Calzascia T, Toe JG, Preston SP, Lin AE, Elford AR, Shahinian A, Lang PA, Lang KS, Morre M, Assouline B, Lahl K, Sparwasser T, Tedder TF, Paik JH, DePinho RA, Basta S, Ohashi PS, Mak TW.** IL-7 engages multiple mechanisms to overcome chronic viral infection and limit organ pathology. *Cell* 2011; 144: 601-61.

Las funciones que la interleuquina 7 (IL-7) en el desarrollo y homeostasis de los linfocitos es bien conocida. La investigación llevada a cabo por Pellegrini y colaboradores demuestra que la IL-7 también tiene funciones pro-inmunes durante la infección viral.

Muchas infecciones crónicas virales, como aquellas establecidas en los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana o el virus de la hepatitis C, se caracterizan por una regulación positiva de las vías inmunes inhibitorias. Los autores decidieron investigar si la IL-7, que tiene la capacidad de superar los mecanismos inhibitorios para promover la expansión de los linfocitos, también puede tener la capacidad de superar las redes inhibitorias que se desarrollan durante la infección viral crónica.

Para confirmar esta hipótesis, los autores administraron terapéuticamente IL-7 a ratones con infección establecida por virus de la coriomeningitis linfocítica crónica (LCMV). Los ratones control que recibieron PBS no fueron capaces de eliminar la infección viral, en tanto que los que recibieron IL-7 fueron capaces de eliminar el virus del bazo, hígado y de otros reservorios, poco después de finalizado el tratamiento de 3 semanas con IL-7. Esta citoquina promovió la inmunidad antiviral aumentando los números de linfocitos T CD8+ específicos para el LCMV, a la vez incrementando la función efectora de estas células. El tratamiento con IL-7 también llevó a un aumento en la expansión de las células B y de las células T no específicas para el LCMV, pero estudios posteriores demostraron que solo los linfocitos CD4+ y CD8+ eran esenciales para la eliminación del virus en los ratones como respuesta a la terapia con IL-7.

Posteriormente, los investigadores analizaron las respuestas de las citoquinas y encontraron que los niveles de varias citoquinas inflamatorias, como la IL-6, la IL-17 y el interferón  $\gamma$ , tuvieron un aumento muy marcado en los ratones tratados con IL-7. Esta respuesta de citoquinas proinflamatorias pareció promover la inmunidad antiviral sin aumentar la inmunopatología en los tejidos infectados. Esto fue debido a la regulación positiva que tuvo la IL-7 sobre la citoquina citoprotectora IL-22, lo cual se comprobó bloqueando la IL-22 en ratones tratados con IL-7 y observando el desarrollo de hepatitis en estos animales.

Los autores concluyen que la IL-7 promueve la inmunidad antiviral suprimiendo la expresión de moléculas inhibitorias por parte de los linfocitos T. La efectividad terapéutica de la IL-7 en este estudio sugiere que esta interleuquina podría ser utilizada en el tratamiento de infecciones humanas con el virus de la inmunodeficiencia humana o el virus de la hepatitis C.

## Proteína C reactiva y beneficios de la terapia con estatinas

**Heart Protection Study Collaborative Group.** C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377: 469-476.

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador conocido de inflamación. Los niveles altos de PCR se han asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad vascular y mortalidad, pero aún no es claro si esta asociación es causal o indirecta. Por su parte, las estatinas, que son el tratamiento más utilizado para reducir los niveles de colesterol-LDL, han mostrado tener un factor protector contra los eventos vasculares en los ensayos clínicos. Este efecto protector se ha visto que depende principalmente de la reducción en los niveles de colesterol-LDL, pero las estatinas podrían tener otros efectos no lipídicos antiinflamatorios. Si esta hipótesis es correcta, la terapia con estatinas podría potencialmente ser más efectiva en las personas con niveles altos de marcadores inflamatorios, como la PCR. Por el contrario, las personas con niveles bajos de PCR se beneficiarían poco con la terapia de estatinas. Como resultado, la determinación de los niveles de PCR basales tendría utilidad en la selección de los pacientes candidatos para recibir tratamiento con estatinas.

La investigación llevada a cabo por el *Heart Protection Study Collaborative Group* contradice esta hipótesis. En este estudio se evaluaron 20.536 pacientes con riesgo alto de padecer eventos cardiovasculares y se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o 40 mg de simvastatina. La PCR basal fue determinada y los pacientes se clasificaron en seis grupos, de acuerdo con el nivel de la PCR. Al final del seguimiento, con un promedio de 5 años, se observó una reducción significativa del 24% en la incidencia de eventos vasculares severos (muerte coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o revascularización) en el grupo tratado con simvastatina comparado con el grupo tratado con placebo. Como se esperaba, la terapia con simvastatina se asoció con una reducción de los niveles de colesterol-LDL. A pesar de que también disminuyeron los niveles de PCR en los pacientes que recibieron simvastatina, no se observó una disminución en la incidencia de los eventos vasculares en los pacientes tratados con simvastatina entre los seis grupos con niveles diferentes de PCR basal. Además, no se encontró asociación significativa entre los niveles basales de la PCR y los cambios en los niveles del colesterol-LDL durante el seguimiento, ni entre el nivel basal del colesterol-LDL y cambios posteriores en los niveles de la PCR.

Los autores concluyen que los resultados de este estudio indican que el nivel basal de la PCR no se asocia con una mejor respuesta vascular a las estatinas y por lo tanto, no tiene utilidad para predecir la respuesta a la terapia con estatinas en los pacientes con riesgo alto de desarrollar eventos vasculares.

## La resistencia a la insulina se asocia con el pronóstico del cáncer de mama

**Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, Brancati FL, Wolff AC.** Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 40-46.

**Irwin ML, Duggan C, Wang CY, Smith AW, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Ballard-Barbash R.** Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 47-53.

**Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Ballard-Barbash R, McTiernan A.** Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 32-39.

Se publicaron tres artículos en la misma edición del *Journal of Clinical Oncology*, en los cuales se muestra una asociación entre alteraciones metabólicas y el pronóstico del cáncer de mama. Los hallazgos de estos estudios implican la resistencia a la insulina como el factor determinante.

Se sabe que algunos cánceres, incluyendo el cáncer de mama, se presentan con mayor frecuencia en las personas con diabetes mellitus. De manera similar, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia podrían estar asociadas con pronósticos pobres en las mujeres con cáncer de mama; sin embargo, el papel de estos factores en el pronóstico del cáncer de mama no es claro, pero se sugiere que puedan contribuir a la proliferación de las células tumorales y a la metástasis.

El primer estudio de Peairs y colaboradores buscó en la literatura disponible la correlación entre una diabetes mellitus preexistente y el desenlace del cáncer de mama (mortalidad asociada con cáncer de mama, estadio del cáncer de mama al momento del diagnóstico, esquemas de tratamiento para el cáncer, efectos secundarios del tratamiento para el cáncer y supervivencia sin cáncer). Se hizo un meta-análisis con los seis estudios que cumplieron con los criterios de inclusión de los investigadores. Los tamaños muestrales tuvieron un rango de 588 a 70.781 individuos, y la proporción de pacientes con diabetes mellitus también varió por estudio (rango de 8% a 31%).

Los investigadores encontraron varios hallazgos interesantes; entre ellos, que las mujeres con diabetes mellitus preexistente y que fueron diagnosticadas con cáncer de mama, tuvieron un riesgo 49% mayor de morir de cualquier causa que las no diabéticas. Además, las mujeres con diabetes mellitus tenían también mayor posibilidad de tener un diagnóstico de cáncer de mama en un estadio más avanzado, ser sometidas a mayor número de diferentes esquemas de tratamiento, y presentar mayor toxicidad y efectos secundarios en respuesta a la quimioterapia. Los autores, sin embargo, afirman que estos resultados no sugieren una relación causal.

El segundo estudio por Irwin y colaboradores evaluó los niveles de péptido C, un marcador de secreción de la insulina, y la mortalidad a 3 años luego del diagnóstico de cáncer de mama en 604 participantes del estudio HEAL (*Health, Eating, Activity and Lifestyle*), 58 de ellos que también tenían diabetes mellitus.

Los investigadores encontraron una correlación positiva entre los niveles altos de péptido C y mortalidad; un aumento

tan leve como 1 ng/mL en el nivel del péptido C se asoció con un riesgo 31% mayor de muerte por cualquier causa y con un riesgo 35% mayor de muerte relacionada con cáncer de mama. La asociación entre el péptido C y la mortalidad fue muy marcada particularmente en las mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

En el tercer análisis, Duggan y colaboradores determinaron los niveles de glicemia, insulina y adiponectina en ayunas en 527 mujeres del estudio HEAL (ninguna de ellas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2). Los autores también evaluaron la resistencia a la insulina, la cual se correlacionó con un aumento en la mortalidad por cualquier causa y por cáncer de mama, en esta cohorte. Por el contrario, los niveles altos de adiponectina se asociaron con un pronóstico bueno para el cáncer de mama.

Los resultados de estos tres estudios demuestran el potencial de la relación entre la hiperglicemia o la hiperinsulinemia y un peor pronóstico para el cáncer de mama. Una posible estrategia para mejorar el pronóstico de estas mujeres sería hacer un tratamiento agresivo de la diabetes mellitus preexistente.

## Las recaídas en la esclerosis múltiple se asocian con infecciones virales por influenza A y Epstein-Barr

Oikonen M, Laaksonen M, Aalto V, Ilonen J, Salonen R, Eralinna JP, Panelius M, Salmi A. Temporal relationship between environmental influenza A and Epstein-Barr viral infections and high multiple sclerosis relapse occurrence. *Mult Scler* 2011; 17: 672-680.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que aparece con frecuencia en los adultos jóvenes, con periodos intermitentes de recaídas y remisión, antes de comenzar la progresión rápida de la enfermedad. Varias infecciones virales han sido implicadas en los mecanismos inmunes que conducen al desarrollo de la esclerosis múltiple. También se han observado patrones estacionales, los cuales se piensa que están asociados con las epidemias virales estacionales.

Para encontrar una asociación entre la esclerosis múltiple y las infecciones virales, Oikonen y colaboradores analizaron los datos epidemiológicos que se habían recogido en un periodo de 10 años de un millón de personas en Finlandia. En el estudio tuvieron la oportunidad de examinar a 407 pacientes con esclerosis múltiple que no habían recibido interferón, un medicamento inmunomodulador usado con frecuencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple, para evitar un posible factor de confusión en los resultados finales.

Los investigadores analizaron varias infecciones virales y encontraron que las epidemias de los virus de la influenza A y virus de Epstein-Barr en la población general se asociaban en el tiempo con los picos de las recaídas en el grupo de pacientes con esclerosis múltiple.

La asociación entre las recaídas y la progresión de la enfermedad en la esclerosis múltiple continúa sin esclarecerse; sin embargo, la identificación de factores asociados con las recaídas continúa siendo un futuro prometedor.

Los autores concluyen que los resultados del estudio refuerzan la sospecha de que las infecciones virales pueden tener un papel importante en el desarrollo de esclerosis múltiple y que la vacunación contra la influenza de los pacientes afectados podría reducir el número de recaídas en estos individuos. Además, otros factores que tienen un efecto sobre el sistema inmune, como la calidad del aire, la radiación ultravioleta y la biodisponibilidad de vitamina D, podrían también estar implicados en los procesos inflamatorios de la esclerosis múltiple.

## La dieta y la composición urinaria

**Taylor EN, Stampfer MJ, Mount DB, Curhan GC.** DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2315-2322.

Taylor y colaboradores investigaron el efecto de una dieta que ayude a reducir la presión arterial (dieta DASH), rica en frutas, vegetales, nueces, legumbres, productos lácteos y granos, y baja en carnes rojas y bebidas endulzadas, en la excreción urinaria de factores litogénicos, analizando la composición urinaria de muestras de 24 horas. La población de estudio incluyó un subgrupo de 3.426 participantes del *Health Professionals Follow-up Study* y del *Nurses' Health Studies I y II*. Los investigadores habían demostrado previamente en estas tres cohortes, que la adherencia a una dieta DASH, para evitar la hipertensión, se asociaba con un riesgo reducido de desarrollar cálculos renales.

En el presente estudio, los autores encontraron que esta dieta se asocia con una mayor excreción urinaria, independiente del consumo de líquidos, lo cual ellos atribuyeron, al menos en parte, al mayor contenido de agua en estos alimentos. Además, también encontraron que una dieta rica en frutas y verduras se asocia con niveles altos de citrato urinario y aumentaba el pH urinario. Los autores señalan que el citrato urinario probablemente inhibe la aglomeración de cristales que es el proceso en el cual los cristales de oxalato de calcio se combinan para formar los cálculos. Es bien conocido que la dieta tiene grandes repercusiones en la salud y este estudio muestra una relación entre la dieta y la urolitiasis.

Los autores concluyen que una dieta que ayude a reducir la presión arterial, rica en frutas, vegetales, nueces, legumbres, productos lácteos y granos, y baja en carnes rojas y bebidas endulzadas, podría también ayudar a prevenir el desarrollo de cálculos renales, debido a una mayor eliminación urinaria y al contenido de citrato.

## Los pacientes infectados con *Escherichia coli* O157:H7 tienen riesgo de padecer otras enfermedades a largo plazo

Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, Salvadori M, Moist L, Suri R, Garg, AX. Long term risk for hypertension, renal impairment, and cardiovascular disease after gastroenteritis from drinking water contaminated with *Escherichia coli* O157:H7: a prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c6020.

En mayo del año 2000 el agua de los servicios públicos del pueblo de Walkerton en Canadá, se contaminó con *Campylobacter* y *Escherichia coli* O157:H7. Esto causó más de 2.300 casos de gastroenteritis, 27 casos de síndrome urémico hemolítico y siete muertes. Los estudios más recientes sugieren que los individuos afectados con gastroenteritis aguda durante este brote tienen un riesgo a largo plazo de desarrollar hipertensión, enfermedad cardiovascular y falla renal.

Para evaluar esta posible asociación, Clark y colaboradores comenzaron a investigar las secuelas a largo plazo de este brote, realizando encuestas y evaluaciones en 1.977 residentes de Walkerton. Los investigadores excluyeron del análisis a los individuos con una historia previa de síndrome urémico hemolítico o de hipertensión arterial.

De los individuos incluidos en el estudio, 1.067 (54%) reportaron haber tenido gastroenteritis durante el brote y fue precisamente en ellos, en quienes se detectó un riesgo significativo, a largo plazo, de desarrollar hipertensión, enfermedad cardiovascular y falla renal, al compararse con aquellos individuos que no sufrieron durante el brote o que padecieron enfermedad leve. Los autores encontraron que las personas más afectadas tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar enfermedad de colon irritable dentro de los dos primeros años del brote, un riesgo 33% mayor de desarrollar hipertensión en un término de 3 a 4 años, un riesgo dos veces mayor de enfermedad cardiovascular y un riesgo 3,4 veces mayor de daño renal estructural.

Los autores concluyen que los resultados demuestran la importancia de una fuente de agua segura y que todas las personas que padezcan diarrea con sangre en algún momento, deben continuar siendo evaluadas anualmente para la presión arterial y con un citoquímico de orina por lo menos en los 3 a 4 años posteriores al episodio de gastroenteritis aguda.