



Asociación Postpolio Madrid

## **Citocinas mediadoras de la inflamación y Síndrome Post-Polio**

**Pilar León Rega**

**Lda en Ciencias Químicas, Dra en Medicina. Ex-Jefe de la Unidad de Hepatitis Víricas.  
Servicio de Microbiología Diagnóstica.**

**&**

**José Manuel Echevarría Mayo**

**Ldo en Ciencias Químicas, Dr en Farmacia. Jefe del Servicio de Microbiología Diagnóstica.**

**Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.  
Majadahonda, Madrid.**

### **Introducción**

Las citocinas son una familia de moléculas cuya función más conocida consiste en regular el funcionamiento del sistema inmunológico, poniendo en comunicación a los diferentes tipos de células que forman parte de él. Se trata, pues, de un conjunto de mensajeros que portan y entregan los mensajes que dirigen la actuación de esas células, al objeto de que sea eficaz y, a la par, segura para el organismo. Una actuación mal controlada de las células que conforman el sistema inmunológico puede ocasionar graves trastornos e, incluso, producir la muerte, lo que nos dice mucho sobre el papel crucial que juegan las citocinas en el organismo.

La inflamación es un fenómeno que se produce siempre que el sistema inmunológico se activa para combatir algún problema de su competencia, como puede ser una infección. Se produce como consecuencia de la actuación de ciertas citocinas y tiene por objeto reclutar la presencia, allí donde se las necesita, de las células del sistema inmunológico que habrán de combatir ese problema, regulando su actuación posterior. Una vez resuelto el problema, la liberación de esas citocinas cesa y comienza la producción y liberación de otras que se encargarán de poner fin a la respuesta, desactivando las células efectoras y evitando que su actuación prolongada cause daños innecesarios en el tejido afectado. Cuando ese proceso de desactivación de la respuesta inmunológica no se lleva a cabo correcta y completamente pueden aparecer enfermedades que derivan de la agresión del sistema inmunológico contra el tejido sano, ya libre del problema que originó la respuesta. Este mal funcionamiento contribuye a desencadenar el fenómeno que conocemos como *autoinmunidad*, un problema que es la base de un variado conjunto de trastornos que se denominan, genéricamente, *enfermedades autoinmunes*, y que pueden afectar a diferentes órganos y tejidos.



Aún cuando es todavía mucho lo que ignoramos sobre esta clase de trastornos, podemos decir que ciertas enfermedades neurológicas crónicas, algunas tan conocidas como la esclerosis múltiple (EM) o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), son, muy probablemente, enfermedades autoinmunes que afectan al sistema nervioso. En este tipo de enfermedades es típico observar que los niveles de determinadas citocinas se hallan anormalmente elevados; y, lo que es aún más significativo, que en el tejido afectado existen células que producen y liberan esas citocinas de forma continuada, cuando no deberían hacerlo. Con cierta frecuencia, como ocurre en la EM, se encuentran, también, evidencias que sugieren que fue una infección la que desencadenó la respuesta inmunológica que, por no ser bien regulada, originó el problema de autoinmunidad, sin que ello quiera decir que el agente infeccioso esté directamente involucrado en la enfermedad crónica que siguió.

### **¿Es el Síndrome Post-Polio una enfermedad autoinmune?**

Como todos sabemos ya, el Síndrome Post-Polio (SPP) tiene su origen en una denervación progresiva de fibras musculares que es consecuencia de la incapacidad de las neuronas motoras residuales, supervivientes del episodio agudo de poliomielitis parálitica, para continuar regenerando unas dendritas demasiado numerosas, que nunca alcanzan una madurez completa y que sobreviven durante un tiempo relativamente corto. Cuando se trata de explicar en detalle en qué consiste ese fenómeno, tan solo encontramos, sin embargo, una vaga referencia a un supuesto “estrés fisiológico de la neurona motora” que nadie es capaz de concretarnos más. En buena medida, es esta vaguedad en la descripción del mecanismo de denervación de nuestras fibras musculares la responsable de que el SPP continúe siendo, más de veinte años después de su descripción, una entidad clínica polémica.

Pero además, el SPP es algo mucho más complejo que un mero trastorno motor. Otros síntomas clínicos como la fatiga generalizada, el dolor, el insomnio, las dificultades para la concentración en la actividad intelectual o la depresión, están presentes en muchos pacientes con SPP y llegan a ser tan importantes para ellos como la pérdida de potencia muscular, sin que ninguno pueda explicarse mediante la hipótesis anterior. Estamos, pues, ante un modelo fisiopatogénico que no define completamente todos sus elementos y que, además, no da explicación para todas las observaciones, por lo que dista mucho de ser un modelo completo.

Desde muy pronto, los neurólogos han observado ciertas semejanzas entre algunos aspectos clínicos y neurofisiológicos del SPP y otros presentes en ciertas enfermedades neurológicas en las que se han apreciado componentes de autoinmunidad, como es el caso de la EM o la ELA. Así, se ha especulado con un posible componente autoinmune en el SPP hasta el punto de haberse aplicado a algunos pacientes tratamientos experimentales con compuestos capaces de incidir sobre la regulación del sistema inmunológico, como son la prednisona o el interferón alfa [1,2]. Aún cuando pudo apreciarse algún efecto positivo en dichos tratamientos, nadie aportó datos que explicasen, o al menos sugiriesen, porqué la



administración de esos compuestos inmunomoduladores inducía mejoría en los síntomas. Sin embargo, en los últimos tres años un grupo de investigadores del Instituto Carolino de Estocolmo ha aportado datos objetivos que indican que podría existir, en efecto, un componente de autoinmunidad en la fisiopatología del SPP.

Los datos a los que nos referimos consisten en el hallazgo de células del sistema inmunológico, residentes en el interior de ese compartimento estanco de nuestro organismo que es el sistema nervioso, que producen y liberan determinadas citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria, principalmente las conocidas como interleucina 4 (IL-4) y factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) [3]. El hallazgo se produjo al estudiar células presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) extraído de 13 pacientes con SPP, y estuvo ausente en las muestras de LCR tomadas de ocho pacientes a los que se les extrajo la misma muestra por motivos ajenos a cualquiera que tuviese que ver con problemas inflamatorios. Además, se observaron los mismos hallazgos en siete pacientes aquejados de EM que se incluyeron como “controles positivos”, lo que validó la metodología utilizada para obtener los resultados. Es interesante resaltar que, a diferencia de lo que sucedió en los pacientes con EM, la presencia de células liberadoras de IL-4 y TNF-alfa en los aquejados de SSP sólo se observó en el LCR, no así en la sangre. Esto quiere decir que la liberación de citocinas mediadoras de la inflamación en los pacientes con SPP sólo sucede en el ámbito cerrado del sistema nervioso, en tanto que en la EM se trata, como se conoce bien, de un fenómeno más amplio. En otras palabras, a diferencia de lo que sucede en la EM, el posible fenómeno de autoinmunidad asociado al SPP sería un fenómeno local, restringido al sistema nervioso y ausente en otros compartimentos del organismo. En un trabajo posterior, estos hallazgos se confirmaron plenamente en otros 16 pacientes con SPP, ampliándose el número de citocinas mediadoras de la inflamación detectadas [4].

El hecho de que exista una producción permanente de citocinas mediadoras de la inflamación en el interior del sistema nervioso es, necesariamente, reflejo de algún grado de activación permanente de la respuesta inmunológica en algún lugar del mismo, lo que es característico de los trastornos relacionados con la autoinmunidad. Si los objetivos de las células que esas citocinas estimulen estuviesen presentes en las dendritas de las neuronas motoras supervivientes, habríamos encontrado un mecanismo para explicar mejor el fenómeno de la denervación de las fibras musculares, lo que vendría a respaldar el modelo fisiopatogénico propuesto para la pérdida progresiva de potencia muscular en el SPP. Pero, además, sabemos que algunas de las citocinas detectadas, como es el caso del TNF-alfa, juegan también algún papel en cuestiones como la regulación del sueño y otras funciones del sistema nervioso que nada tienen que ver con la función motora, y por eso la hipótesis autoinmune en el SPP resulta especialmente atractiva. Sin embargo, aún no existe ninguna información que nos revele detalles sobre los efectos reales que esas citocinas puedan ejercer en los pacientes aquejados de SPP, por lo que habrá que aguardar a conocer lo que las investigaciones que se realicen en el futuro puedan enseñarnos.

Como se decía más arriba, las infecciones son, con frecuencia, los factores desencadenantes de la autoinmunidad. El virus del sarampión, el de la rubéola y los alfa-herpesvirus (virus del herpes simple y virus de la varicela) se han relacionado consistentemente con la EM. El virus de la parotiditis y ciertos enterovirus



(grupo al que pertenecen los virus de la poliomielitis) podrían estar involucrados en la *diabetes mellitus*, una enfermedad que responde a la destrucción de las células pancreáticas productoras de insulina por causa del sistema inmunológico. En todos estos casos, los virus correspondientes disparan el proceso durante la infección aguda, y este continúa después sin necesidad de que el agente infeccioso esté ya presente. En el caso del SPP, cabe la posibilidad de que el poliovirus que produjo la parálisis persista en el sistema nervioso durante años, si bien en un estado en el que sus acciones son muy limitadas, pero todo indica que esa persistencia no debe ser frecuente y que los fenómenos de autoinmunidad no dependerían de ella.

### **Consecuencias prácticas de los hallazgos**

La confirmación de la existencia de un componente de autoinmunidad en el SPP podría tener consecuencias terapéuticas, ya que existen fármacos capaces de ayudar a controlar este tipo de procesos. Las experiencias citadas ya sobre tratamiento de pacientes aquejados de SPP con prednisona e interferón alfa constituyen un precedente. Más recientemente, el grupo de investigadores del Instituto Carolino describe, en su segunda comunicación [4], ciertos efectos potencialmente beneficiosos obtenidos al tratar a sus pacientes con gammaglobulina humana por vía endovenosa. En concreto, las células productoras de interleucinas potenciadoras de la inflamación disminuyeron mucho o desaparecieron del LCR de los pacientes después del tratamiento. Es de esperar que, tras completar el necesario seguimiento clínico, los investigadores nos cuenten si se produjo o no una mejoría en algunos de los síntomas del SPP asociada a esta esperanzadora observación. Si fuese así, el mundo de los fármacos inmunomoduladores se abriría a la terapia del SPP, al tiempo que el propio síndrome ganaría en definición e identidad ante la comunidad científica, la profesión médica y los agentes sociales. Serían buenas noticias, en definitiva, para todos nosotros.

### **Bibliografía**

1. Dinsmore ST, Dambrosia JM, Dalakas MC. A double blind, placebo-controlled trial of high-dose prednisone for the treatment of post-poliomyelitis syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; 753:303-313.
2. Dalakas MC, Aksamit AJ, Madden DL, Sever JL. Recombinant I<sub>2</sub> interferon in a pilot trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1986; 43:933-935.
3. Gomzález H, Khademi M, Andersson M, Wallström E, Borg K, Olsson T. Prior poliomyelitis-evidence of cytokine production in the central nervous system. *Journal of Neurological Sciences* 2002; 205:9-13.
4. González H, Khademi M, Andersson M, Piehl F, Wallström E, Borg K, Olsson T. Prior poliomyelitis-Ivlg treatment reduces proinflammatory cytokine production. *Journal of Neuroimmunology* 2004; 150:139-144.