

INMUNOMODULADORES ENDOGENOS Y EXOGENOS

Claudia Carolina López Yomayusa*

Jorge E. Almansa Manrique**

RESUMEN

Los inmunomoduladores son sustancias de origen tanto endógeno como exógeno que inducen distintos tipos de respuestas en los diferentes frentes del sistema inmunológico, innato (natural) y adaptativo (adquirida), por lo que hacia el futuro podrían constituir un amplio arsenal terapéutico que como tal permitiría ayudar a resolver una gran cantidad de situaciones médicas en las cuales se presenta compromiso inmunológico, cuando se desea suprimir la respuesta o, por el contrario, potenciarla. Este trabajo realiza una revisión general de los efectos mas importantes reconocidos en algunos de los llamados inmunomoduladores desde una perspectiva de potencialidad en la terapeutica.

INTRODUCCION

El sistema inmune reacciona a estímulos producidos por agentes infecciosos o moléculas inmunogénicas a través de sofisticados mecanismos de reconocimiento, desencadenando una respuesta compleja en la que interactúan diversas células y sustancias por estimulación o inhibición. Durante esta respuesta son sintetizadas y secretadas por varias células, distintas proteínas solubles llamadas citocinas que actúan como mediadores de la inmunidad tanto natural como adquirida, en condiciones normales como patológicas y a concentraciones muy bajas (nano a picomolares). Estas citocinas comprenden los denominados inmunomoduladores endógenos. De otra parte, los inmunomoduladores exógenos son todas aquellas sustancias naturales o sintéticas que son administradas a un organismo vivo, en busca de un efecto sobre la respuesta inmune ya sea para estimularla o suprimirla como tratamiento inmunofarmacológico.

En los últimos 20 años y como resultado posiblemente de las graves complicaciones a que ha conducido el uso indiscriminado de antibióticos y antibacterianos en general, a la falta de recursos terapéuticos en problemas médicos tan extendidos como las enfermedades virales y las neoplásicas, se ha hecho un esfuerzo dramático en la identificación de todo tipo de inmunomoduladores y en definir su participación en la respuesta inmune contra infecciones, inflamación y malignidad (Delmont Lab, 1999).

INMUNOMODULADORES ENDOGENOS - CITOCINAS

Las citocinas son mediadores fundamentales en la embriogénesis y en el desarrollo de órganos, y sus actividades en estos procesos pueden diferir de aquellas observadas después del nacimiento. Adicionalmente, juegan un papel importante en procesos neuroinmunológicos, neuroendocrinológicos y neuroregulatorios, lo que ha llevado a que el sistema inmunológico sea abordado, modernamente como un sistema altamente complejo o supersistema (Tada, 1997). Las citocinas son importantes reguladores positivos o negativos de la mitosis, diferenciación, migración, vida y muerte celular, y en la transformación (Aderem, 1993; COPE, 1988; Ripka, 1996), diferentes citocinas pueden activar las mismas vías de señales en diferentes células produciendo efectos similares o completamente opuestos (Tada, 1997).

La actividad biológica de las citocinas esta mediada por receptores específicos de membrana, que pueden ser expresados por todos los tipos celulares, a su vez, su expresión está sujeta a diversos mecanismos de regulación (Adkins, 1993 ; Bayne, 1996; COPE, 1998). El tipo, la duración y la actividad inducida por una citocina en particular está influenciada considerablemente por el microambiente celular, y depende, por ejemplo, del grado de maduración de las células del entorno, la concentración de la citocina, la combinación de otras citocinas presentes concomitantemente y de la secuencia en que actúen algunas de ellas sobre la misma célula (Regueiro y López Larrea, 1995; COPE, 1998).

* MV - U. La Salle - Especialista, Coordinadora del postgrado en Laboratorio Clínico Veterinario U. D.C. A. claudiac_lopezy@yahoo.com

**DMV U.N. Esp.. MSc., cPhD. Investigador CORPOICA Programa nacional de Salud Animal jalmansa@corpoica.org.co

Las citocinas, según Abbas, 1995, se pueden clasificar de acuerdo con su acción mas importante en cuatro grupos, así:

1. Citocinas mediadoras de la inmunidad natural:

En términos generales son aquellas que protegen contra la infección viral y las que inician reacciones inflamatorias que protegen contra las bacterias. Incluyen:

- Interferón tipo 1 antiviral (α β) (INF tipo 1): entre sus funciones biológicas reconocidas mas importantes se encuentran: inhibir la replicación viral principalmente por el bloqueo de la síntesis proteínica (Goodman, 1996), inhibir la proliferación celular, por lo que se le emplea como agente antiproliferativo en ciertos tumores (Alginer, 1982; Abbas, 1995; Goodman, 1996); aumentar el potencial lítico de las células asesinas naturales (NK) sobre células infectadas por virus (Fenner, 1992), modular la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase I (CMH- 1) (Abbas, 1995 ; Regueiro y López Larrea, 1995). Casi todos los virus que afectan a los animales son sensibles a las acciones antivirales de los interferones aunque muchos de los constituidos por DNA son relativamente insensibles (Goodman, 1996).
- Factor de necrosis tumoral (TNF- α): o caquexina, es un polipéptido de 17 kDa producido principalmente por los macrófagos, su actividad biológica se relaciona con su concentración (Iregui, 1994; Abbas, 1995, Lab. Calier SA., 1997; R&D SYSTEMS, 1998; Tizard, 1995). Localmente y en cantidades bajas, el TNF α produce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares lo que permite a los leucocitos adherirse a la superficie, y así mismo actúa sobre los neutrófilos para aumentar su adherencia a dichas células por la estimulación de la expresión de ligandos de esas moléculas de adhesión (marginamiento y diapedesis). En concentraciones mayores, entra al torrente sanguíneo causando efectos sistémicos, a veces indeseables clínicamente como su actividad relevante en la patogenesis del shock, en respuesta a la infección.

El TNF es un pirógeno endógeno que, como tal, actúa sobre células hipotalámicas para inducir fiebre; actúa también sobre el hepatocito para aumentar la síntesis de proteínas séricas, lo que determina la respuesta de fase aguda, la cual, bajo circunstancias normales no es observada en disturbios funcionales que no son el resultado de un proceso inflamatorio, lo que permite

diferenciar un proceso de esa índole de un disturbio funcional (diagnóstico diferencial y pronóstico), (Iregui, 1994; COPE, 1998). La producción continua de TNF produce alteraciones metabólicas, caquexia por pérdida de peso, anemia y disminución de la concentración de proteínas sanguíneas, al estimular el catabolismo e inhibir la síntesis de enzimas necesarias para el adecuado metabolismo de los lípidos. Esto se observa en animales con cáncer, enfermedades parasitarias y bacterianas crónicas.

Cuando el TNF alcanza concentraciones sanguíneas altas, generalmente causadas por la sépsis debida a bacterias gram negativas, y concretamente por la estimulación producida por el lipopolisacárido presente en las paredes de esos microorganismos, puede conducir a la muerte por varias razones: reducción del riego sanguíneo tisular al deprimir la contractilidad del miocardio y al relajar el tono muscular liso vascular, producción de trombos intravasculares debidos a alteraciones endoteliales que promueven la coagulación y activación de neutrófilos que producen taponamiento de los vasos, disminución de la concentración de glucosa sanguínea a valores incompatibles con la vida debido a su uso excesivo en músculo e incapacidad hepática de reemplazarla (Cytimmune, 1998).

- Interleucina 1 (IL- 1): Es posiblemente el más potente pirógeno endógeno. Sus efectos biológicos son similares al del TNF y dependen de la cantidad de citocina liberada (Dinarello and Thompson, 1991 ; Abbas, 1995; COPE, 1998).
- Interleucina 6 (IL-6): Sus principales acciones reconocidas son estimular la síntesis de proteínas de fase aguda (fibrinógeno) en el hepatocito y actuar como factor de proliferación para células B activadas, además, promueve su maduración final para producir la expresión de inmunoglobulinas (Abbas, 1995; COPE, 1999, lbelgaufits, 1998,- Tizard, 1995).
- Quimiocinas: Su denominación se debe al importante papel desempeñado por este grupo de sustancias en la estimulación del movimiento de los leucocitos (quimiotaxis) y en el movimiento dirigido (quimiotáxis) (COPE, 1998). Ejerce su función sobre distintos tipos de células: las C-X-C- quimiocinas tienen efecto quimiotáctico sobre neutrófilos, pero no sobre macrófagos y las C-C- quimiocinas inducen preferencialmente la migración de macrófagos (lbelgaufits 1998; COPE, 1998). A este grupo pertenecen la IL-8 y el Eotaxin-2 (lbelgaufits, 1998).

2. Citocinas mediadoras de la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos.

- Interleucina 2 (IL-2): Péptido monomérico de 17 kD producido por los linfocitos Th1. Principal factor autocrino de proliferación celular T. Estimula la proliferación de macrófagos, células B y NK promoviendo la fagocitosis, producción de inmunoglobulinas y citotoxicidad, respectivamente (Smith, 1991 ; Waldman, 1991; Institut Pasteur, 1996; Ossa, 1990).
- Interleucina 4 (IL-4): Monómero de 20 kD producido por el linfocito Th2. Induce el cambio de isotipo en las células plasmáticas a inmunoglobulina E por lo que se considera que regula las reacciones alérgicas y actúa en la defensa frente a las infecciones por helmintos; inhibe la proliferación de macrófagos; estimula la expresión de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales para linfocitos, monocitos y especialmente eosinófilos (Adkins, 1993 ; Delmont Lab. 1999; Iladiba, 1997).
- Factor transformador de crecimiento β (TGF- β): Es producido por linfocitos Th2 y macrófagos. Sus acciones resultan pleiotrópicas dado que inhibe la proliferación de algunos tipos de células y estimula la proliferación de otras, muchas veces puede inhibir o estimular el mismo tipo celular, lo que depende de la concentración de la citocina. In vivo, ciertos tumores pueden escapar de una respuesta inmunitaria secretando grandes cantidades de TGF- β lo que inhibe la activación de linfocitos T y macrófagos. Induce síntesis de moléculas de adhesión (Abbas, 1995; COPE, 1998; Tizard, 1995).

3. Citocinas mediadoras de la activación de las células efectoras inespecíficas:

- Interferón tipo 2 (INF- γ): Glicoproteína homodimérica de aproximadamente 24 kD. Es producido por linfocitos Th0 y Th1, los citotóxicos (CD8+) y las células NK. Comparte algunas actividades con los interferones de tipo 1 en especial las relacionadas con la capacidad de generar estados antivirales y antiproliferativos. Es un potente activador de los fagocitos mononucleares, activa la explosión respiratoria de neutrófilos y macrófagos, se le considera el factor estimulador de macrófagos mas importante, por lo que inicialmente se le conoció como factor armador de macrófagos, aumenta el nivel de expresión de moléculas del CMH-I y II, promueve la diferenciación de linfocitos Th1, citotóxicos y B e inhibe la proliferación de linfocitos Th2, estimula la actividad citolítica de las células NK, promueve las reacciones inflamatorias ricas en linfocitos Th 1 y macrófagos, y a

la vez suprime las reacciones ricas en linfocitos Th2 y eosinófilos (Abbas, 1995; Tizard, 1995).

- Linfotóxina (LT): También conocida como factor de necrosis tumoral β , se produce exclusivamente en linfocitos T activados. Su actividad biológica es similar a la del TNF con el que compite por los mismos receptores celulares. Activador potente de los neutrófilos y células endoteliales, aumenta la adhesión leucocitaria, la producción de citocinas y los cambios morfológicos que facilitan la extravasación de los leucocitos. También es un pirógeno (Abbas, 1995; COPE, 1999; Tizard, 1995).
- Interleucina 5 (IL-5) : Homodímero producido por el linfocito Th2 y por mastocitos activados. Actúa sinérgicamente con la IL-2 y la IL-4 para estimular la proliferación y diferenciación de las células B. Es factor quimiotáctico y estimulante de activación y crecimiento para eosinófilos a los que activa para que actúen contra parásitos helmintos. Activa precursores hematopoyéticos (Abbas, 1995; Tizard, 1995; Regueiro y López, 1996).
- Interleucina 10 (IL- 10): Homodímero producido por el linfocito Th2 y los macrófagos. También llamada factor *inhibidor de la síntesis de citocinas (CSIF)* por inhibir la producción de IL-1, TNF, quimiocinas e IL-2. Su efecto neto es inhibir la inflamación mediada por la célula T, y es un regulador negativo de la función del macrófago. Contribuye a regular la proliferación y diferenciación de células B, de Mast y timocitos (Moore, et al., 1993 ; Abbas, 1995; Tizard, 1995).
- Interleucina 12 (IL-12): Heterodímero producido principalmente por monocitos y células B cuyo receptor se ha podido encontrar en linfocitos T y células NK activadas. Factor de crecimiento para células Th1. Activador más potente de las células NK por ser un factor de crecimiento y aumentar su actividad citolítica. Estimula la diferenciación de las células T CD8+ en linfocitos T citotóxicos activos y maduros, Podría ser un fármaco potencial para el tratamiento del cáncer diseminado (Abbas, 1995; COPE, 1998).

4. Citocinas mediadoras de la proliferación y diferenciación de los leucocitos inmaduros, llamado grupo de los factores *estimuladores de colonias CSF*:

Diferentes CSF actúan sobre células de la médula ósea en distintos estadios de maduración (las cuales se producen a partir de la célula progenitora) y promueven de forma

preferencial el desarrollo de colonias de varias líneas celulares de acuerdo con requerimientos específicos (Abbas, 1995; Ardavin, 1997; COPE, 1998; Tizard, 1995).

- Ligando de c - kit, El c - kit es un receptor de proteína quinasa que se expresa sobre la célula madre por lo que a la citocina que interactúa con él se le conoce también como ligando del c-kit o factor *de célula madre*. Se sintetiza por células estromales de médula ósea y es importante en la estimulación de la maduración de las células madre a varias líneas hematopoyéticas.
- Interleucina 3 (IL-3), también llamada factor *Estimulante de colonias de múltiples líneas* (multi-CSF). Actúa sobre la mayor parte de los progenitores celulares ubicados en la médula ósea en estado de inmadurez. Es producida por los linfocito Th.
- Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF): Se ha utilizado el GM-CSF humano recombinante para estimular la médula ósea de pacientes con defectos en la hematopoyesis y su recuperación tras la terapia citotóxica o el trasplante medular.
- Factor estimulador de colonias de monocitos-macrófagos (CSF-1 o M-CSF): Este no circula, y el principal efecto estimulante conocido puede derivar de su producción local dentro de la cavidad medular.
- Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF).
- Interleucina 7 (IL-7) : Actúa sobre progenitores hematopoyéticos comprometidos en la línea B y sobre células T para inducir la expresión de IL-2.
- La IL-9 y la IL- 1 son también citocinas estimuladoras de colonias que, intensifican la respuesta proliferativa de los mastocitos y actúan como mitógenos en ciertas células B para aumentar la producción de anticuerpos, respectivamente.

Otras citocinas encontradas son:

- Interleucina 13 (IL- 13): Actúa sobre monocitos y células B induciendo niveles considerables de IgM e IgG en cultivos celulares, modula la actividad de los macrófagos reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. La inmunidad sistémica contra células tumorales parenterales puede ser inducida por células tumorales secretoras de IL-13 (Ibelgaufits, 1998; COPE, 1998).
- Interleucina 15 (IL-1 5): Su producción ha sido detectada

en células de microglia y astrocitos fetales en respuesta a la acción de IL- 1, INF- γ o TNF, por lo que parece jugar un papel en la respuesta inmune mediada por células T en el sistema nervioso central en humanos (Ibelgaufits, 1998; COPE, 1998).

- Interleucina 16 (IL- 16): Producida en respuesta a histamina, por los linfocitos CD8. Estimula la migración de células CD4, linfocitos, eosinófilos y monocitos en humanos (Wenderfer, 1998).
- Interleucina 17 (IL- 17): Se ha demostrado que en humanos estimula las células endoteliales, epiteliales y fibroblastos para la producción de citocinas (Wenderfer, 1998).
- Interleucina 18 (IL- 18): Induce la síntesis de INF γ (Wenderfer, 1998).
- HGF/SF citocina multifuncional que promueve la mitogenesis, la migración, la invasión y la morfogénesis. Modula la acción de las integrinas promoviendo la agregación y adhesión celular. (R&D Systems, 1998)
- Proteína ácida inmunosupresora (IAP): Se ha observado un incremento de su concentración en pacientes con enfermedad inflamatoria neurológica y ha sido descrita como un marcador asociado a tumores en neoplasias sólidas y en enfermedades hematológicas. IAP es empleada para la evaluación del curso clínico, eficiencia terapéutica y pronóstico de pacientes con varios tumores malignos. Sus niveles séricos decrecen después de una extirpación tumoral, y aumentan cuando hay recurrencia y pobre pronóstico (Ibelgaufits, 1998).
- Oncostatin: inhibe el crecimiento de diversas líneas de células tumorales, influye en el crecimiento de células endoteliales e induce la expresión de G-CSF y GM-CSF por éstas; en el hepatocito induce la síntesis de proteínas de fase aguda (Ibelgaufits, 1998).

INMUNOMODULADORES EXOGENOS

1. Inmunoestimulación

En general el uso de la inmunoestimulación busca contrarrestar el efecto inmunodepresor de diversos factores tales como alta producción, condiciones adversas de manejo, situaciones de estrés (físicos), consumo de sustancias tóxicas, uso de fármacos inmunodepresores (químicos), o situaciones patológicas especiales como presencia de neoplasias, infecciones y malnutrición (biológicos).

Los inmunomoduladores exógenos que actúan estimulando positivamente la respuesta inmune se han clasificado de acuerdo con su origen en naturales y sintéticos. Los naturales son derivados de microorganismos y plantas y sus efectos principales al ser inoculados incluyen un aumento en la producción de macrófagos y en la actividad fagocítica, estimulación de la producción de interleucinas y citocinas, activación de las células NK y de factores de complemento. Dentro de este grupo de inmunomoduladores exógenos naturales se encuentran, entre otros:

- Los glicanos fúngicos, los cuales inducen actividad antitumoral y antimicrobiana por parte de los macrófagos y liberación de IL-1, TNF y CSF (Delmont Lab., 1999 Lyons, 1995).
- Lipopolisacárido (LPS) o endotoxina: Se encuentra en las paredes de las bacterias gram -, es mutagénico para las células B y las activa de forma inespecífica, al igual que a los macrófagos y a la cascada del complemento. Causa un estímulo fisiológico que genera la síntesis de citocinas proinflamatorias y mediadores no protéicos, lo cual tiene consecuencias fisiopatológicas en una infección bacteriana (inflamación, shock séptico, reacción de Shwartzman) (Barber, 1996, COPE, 1999, Lab. Calier, 1997).
- Bacterias del género *Propionibacterium*: Algunas de las actividades observadas tras la inoculación de bacterias de este género incluyen la activación del complemento, estimulación de la producción de IL-1, IL-2, TNF- α , INF- α - INF- γ , entre otras citocinas. (Alvarez, 1996; Alvarez, 1997; Anguera, 1996; Domínguez, 1996) Las especies más documentadas son el *P. acnes* (antes *Corynebacterium parvum*) y el *P. granulosum*, cuyos efectos biológicos dependen de las estructuras muramyl peptídicas de sus paredes.
- El Propionibactenin granulosum (PBG) en asociación con LPS proveniente de *E. coli* ha mostrado tener efectos clínicos significativos en medicina veterinaria. No se conocen bien los mecanismos intrínsecos de su acción, pero efectos tales como incremento en la actividad de macrófagos, linfocitos T, células NK; producción de anticuerpos a antígenos T-dependientes; inducción de la formación de macrófagos en médula ósea; activación de las vías clásica y alterna del complemento y elevación de los títulos de interferón son algunos de los registrados (Alvarez, 1997; Lab- Calier, 1997). De otra parte, algunos de esos resultados clínicos incluyen la estimulación en porcinos de la producción de IgA secretora, un factor inmune muy importante en mucosas que a su vez genera el fenómeno de exclusión inmunológica, considerado un frente preponderante de la respuesta inmune (Ortiz, 1997;

Rierola, 1997); aumenta los niveles de IgA en calostro (Ortiz, 1997), mejora las cifras obtenidas en la evaluación de parámetros reproductivos en explotaciones porcinas afectadas por Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino - PRRS (Lab. Calier SA., 1997; Lab, Calier S.A., 1997); en Neumonía Bacteriana Porcina, potencia los resultados del tratamiento cuando es suministrado junto con antibioterapia (Stipkovits, 1997); aumenta la viabilidad neonatal y reduce la incidencia de procesos entéricos durante la lactancia (Rierola, 1997). En aves se ha visto que potencia la respuesta inmune en pollitas de recría (Anguera, 1996); mejora la respuesta inmune de animales infectados experimentalmente con el virus de la enfermedad de Marek (Sisquella, 1997); aumenta la actividad proliferativa de linfocitos, lo que se ha demostrado al inmunosuprimir pollos experimentalmente con ciclofosfamida y luego estimularlos con el inmunomodulador (Sisquella, 1997).

- Bacilo Calmette-Guérmi (BCG): Es una cepa viable atenuada del *Mycobacterium bovis*, cuyo componente inmunológicamente activo es el Muramyl dipéptido (MDP), cuya actividad inmunoestimulante es debida al efecto primario sobre linfocitos T, y se piensa que también estimula las células citolíticas naturales. (Goodman, 1996; Marca). Se emplea para el tratamiento de neoplasias, ya que se ha visto, destruye las células cancerígenas de manera selectiva (sin afectar las normales). Se recomienda que cuando la masa tumoral sea significativamente grande, ésta se remueva por quimioterapia, radioterapia o quirúrgicamente, antes de iniciar el proceso de inmunoterapia, para que se obtengan los mejores efectos. (Ripka, 1996).
- Staphylococcus aureus Phage Lusate: recientes estudios indican que con el uso de este producto se induce a las células monocíticas de sangre periférica, para que produzcan citocinas típicas de linfocito Th 1, es decir, IL-2 e INF γ . El linfocito Th 1 ha sido encontrado vital para proveer resistencia mediada por células contra las infecciones bacteriales y ha resultado particularmente importante para promover resistencia contra infecciones crónicas de la piel. En la práctica clínica en medicina veterinaria es utilizado como un agente antitumoral y antiféccioso. Ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de piodermas superficiales o profundos recurrentes y en alergias a *Staphylococcus intermedius* en caninos. (Delmont Lab., 1999)

Otras bacterias y derivados inmunoestimulantes son:

- CMO - Cerasomal-cis-9-cetilmyristoleate: sustancia natural encontrada en ganado vacuno, ballenas, castores

y ratones. Se ha empleado en el tratamiento de las artritis porque corrige el error inmune de las células T de memoria que atacan el tejido articular, disminuye, además, el dolor y la inflamación de manera permanente en un 70 a 90% de los individuos tratados. Es usado para otros desórdenes también de tipo autoinmune. Existen reportes de su efectividad en humanos, caninos, felinos y equinos, entre otros (CMO, 1999).

Dentro de los inmunomoduladores sintéticos tenemos:

- **Levamisol:** Compuesto químico de la familia del mebendazol que se ha utilizado tradicionalmente como antihelmíntico. Actúa sobre monocitos, aparentemente por estimulación de la quimiotaxis; también aumenta la respuesta linfoproliferativa timo-dependiente y las respuestas de hipersensibilidad retardada (Renoux, 1974; Goodman, 1996; Marca). Tiene algunos efectos secundarios como fotosensibilización y agranulocitosis (Stites y Terr, 1993 ; Marca).
- **Isoprinosina:** La actividad inmunomoduladora de este compuesto se desprende de su capacidad para acelerar la mitosis, aumentar la producción de IL- 1, IL-2 y la expresión de receptores de superficie, así como de mejorar la actividad de los macrófagos (Marca). Incrementa la citotoxicidad de las células asesinas naturales, células T y monocitos (Goodman, 1996).
- **NTP-15392:** estimula las células polimorfonucleares, linfocitos T y NK. Tiene un efecto activador sobre cuadros de leucemia linfocítica crónica y disminuye la inmunodepresión inducida por tratamientos prolongados (Ronda, 1995).
- **Bestatina:** activa tanto in vivo como in vitro las células NK y los macrófagos (Ronda, 1995).
- **Derivados del Muramyl dipéptido (MDP):** cuando son aplicados a un animal conjuntamente con un antígeno, inducen una fuerte producción de anticuerpos. Estimula la resistencia inespecífica frente a bacterias, virus, parásitos y tumores.
- **Factor de transferencia (FT):** aunque la acción precisa del FT no se conoce exactamente, se piensa que puede desbloquear o desreprimir a poblaciones de linfocitos T, responsables de la inmunidad celular. También tiene un claro efecto modulador en enfermos alérgicos y pacientes afectados por enfermedades autoinmunes (Estrada Parra, 1999).
- **Péptidos tímicos:** la Timopentina induce diferenciación

celular, proliferación y producción de citocinas, y las Timosinas, que son péptidos encontrados naturalmente en extractos tímicos, inducen la maduración de diferentes subpoblaciones de linfocitos así : la timosina β 4 coadyuva en la formación de linfocitos T pretímicos, la timosina α 1 cumple funciones de maduración de los linfocitos T tales como inducir la actividad de células ayudadoras y productoras de interferones α y γ , y del factor inhibidor de la migración del macrófago, y la timosina α 7 que induce la aparición de linfocitos T (ha sido sintetizada químicamente) (Rojas, 1999).

- **Inductores de Interferón:** generalmente son empleados nucleótidos poco tóxicos. También se han recomendado algunos agentes virales atenuados.
- **Citocinas.** Estas sustancias naturales, producidas ahora por la tecnología de DNA recombinante, han posibilitado la realización de estudios de sus efectos inmunorreguladores (COPE, 1999). Existen varios Kits de citocinas disponibles comercialmente, que permiten evaluar los niveles de éstas en los seres humanos, y como productos terapéuticos, principalmente en procesos neoplásicos o infecciones virales (G-CSF, IL-2) (Cytimmune, 1998 ; Goodman, 1996). En algunas ocasiones su aplicación se acompaña de efectos secundarios (Delmont Lab, 1999; Goodman, 1996).

2. Inmunosupresión

El tratamiento inmunosupresor se orienta a evitar una respuesta inmunitaria indeseable, como en casos de transplante de órganos, trastornos autoinmunes y alergias (Goodman, 1996). Hoy, los procesos terapéuticos que conducen a una inmunosupresión general son los mas conocidos y empleados, mientras que los específicos se encuentran en una etapa inicial de desarrollo. Es de anotar que la imposibilidad de generar inmunosupresión específica constituye el escollo mas importante a superar en el área de los trasplantes de órganos (Rojas, 1999).

- **Ciclosporina:** posee un efecto inhibitor altamente selectivo en los linfocitos T CD28+, ayudadores o CD4+ y citotóxicos o CD8+, y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores. Bloquea la división celular en la fase G2 por interferencia con la síntesis de DNA. (COPE, 1999; Goodman, 1996).
- **Tarcolímo (antes llamado FK506):** Antibiótico aislado inicialmente del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, produce efectos semejantes a la ciclosporina aún cuando puede ser mas poderosa su actividad, en la transducción de señales de los linfocitos T (Goodman, 1996).

- Corticoesteroides suprarrenales: disminuyen la proliferación de células T, la expresión de genes que codifican las citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, INF- α), la quimiotaxis y fagocitosis en neutrófilos, monocitos y macrófagos (Goodman, 1996)
- Agentes citotóxicos: algunos de éstos son: ciclofosfamida, clorambucil, vincristina, vinblastina y dactinomicina. La ciclofosfamida suprime la inmunidad humoral (Goodman, 1996, Sisquella, 1997).
- Anticuerpos específicos (reactivos): dentro de los cuales están: la Globulina antilinfocítica (o antitimocítica), preparadas como un antisuero contra linfocitos o timocitos; el anticuerpo monoclonal muromonab-CD3, que impide la unión del antígeno al complejo de reconocimiento antigénico; la Inmunoglobulina anti-Rh (D), que consiste en una solución IgG humana que contiene un título alto de anticuerpos contra el antígeno Rh (D) de los eritrocitos (Goodman, 1996; Ripka; 1996, Rojas, 1999).

DISCUSIÓN

Recientes desarrollos en las metodologías moleculares, así como en los procesos de purificación y seguimiento han permitido un creciente avance en el conocimiento de una serie de sustancias de diversa naturaleza, con capacidad de modificar de alguna manera, diferentes frentes de la respuesta inmune ya sea para potenciarla, mejorarla o suprimirla. Esa actividad ha representado la posibilidad de incrementar la sobrevida en muchos pacientes con cáncer, ha permitido elevar el número de éxitos en trasplantes de órganos, incrementar las respuestas inmunes deseables, por ejemplo, a la vacunación, y ha aumentado las posibilidades de los pacientes atópicos.

Adicionalmente, el estudio de los inmunomoduladores ha contribuido a entender mejor la actividad del sistema inmune, desarrollar nuevas pruebas diagnósticas basadas en su identificación, y ha generado alternativas terapéuticas basadas en sus diversas actividades, en especial vale mencionar los resultados favorables obtenidos en el tratamiento de alteraciones en la función hematopoyética, la terapia de distintas formas tumorales y enfermedades infecciosas crónicas y en general, en todas aquellas condiciones en las que la inmunoestimulación puede conducir a la curación, la mejoría del estado general y a aumentar la sobrevida de muchos pacientes con patologías terminales. De otra parte, si bien es cierto que la cirugía ha resuelto los problemas metodológicos para abordar la complejidad de los trasplantes de riñón, médula ósea, corazón, hígado,

pulmón y piel, entre otros, corresponde a la inmunología mejorar las sustancias terapéuticas empleadas hasta hoy en la inmunosupresión, haciéndolas más específicas, a fin de superar el grado de éxitos alcanzado en este tipo de tratamientos. Es allí en donde la investigación biológica tiene en la actualidad uno de sus más importantes objetivos.

El uso de algunas de estas sustancias inmunomoduladoras en Medicina Veterinaria ha demostrado su utilidad en el tratamiento, por ejemplo, de algunas patologías específicas como: el Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (PRRS), y la Neumonía Bacteriana Porcina; piodermas superficiales y profundas, piodermas recurrentes, alergias a *Staphylococcus* en caninos; y artritis en varias especies animales. En la linfocitosis persistente que acompaña en algunos casos, a la infección por el virus de la leucosis bovina enzoótica, la inmunomodulación podría volver los conteos linfocitarios a rangos de normalidad, lo cual podría resultar de gran importancia en la lucha contra la enfermedad (Roa y Rojas, 1999).

A pesar del amplio arsenal terapéutico constituido por toda esa serie de inmunomoduladores endógenos, exógenos, naturales, sintéticos, químicos, recombinantes, con que cuenta la inmunología moderna, es sin duda necesario continuar investigando en el área de la inmunomodulación con el propósito de superar el obstáculo representado por ejemplo, por la inmunodepresión específica. Dados los efectos de los inmunomoduladores endógenos sobre otros sistemas orgánicos como el nervioso, el endocrino y el desarrollo embrionario cabe esperar su uso en esos campos.

CONCLUSIONES

Los inmunomoduladores constituyen un tema de gran actualidad e interés, puesto que del desarrollo en el área y de la comprensión y entendimiento logrado sobre estas sustancias dependerá la consolidación en la práctica clínica de sus aplicaciones terapéuticas, diagnósticas y pronósticas.

Un serio inconveniente para la utilización de muchos de estos fármacos se encuentra en los efectos secundarios producidos sobre los pacientes tratados, como reflejo posiblemente, de que su acción natural, en especial en el caso de inmunomoduladores endógenos, está circunscrita a zonas específicas de los órganos linfoides secundarios, en donde se encuentran sus células diana, y al ser aplicados sistémicamente alteran la homeostasis.

Es importante recordar, además, que las respuestas a dosis variables de la misma citocina puede variar considerablemente. De todas maneras, la conclusión

fundamental encontrada al revisar alguna literatura sobre inmunomoduladores, es que existe gran diversidad de sustancias naturales o sintéticas que ejercen un efecto modulador sobre la respuesta inmune, que son empleadas o podrían serlo en un futuro cercano en inmunoterapia, diagnóstico y pronóstico, porque permiten o permitirían orientar la respuesta hacia donde se desee.

BIBLIOGRAFIA

- ABBAS, A., LICHTMAN, A. H. and POBER, J. S. 1995. Inmunología celular y molecular, Interamericana McGraw-Hill- México. Segunda edición.
- ADEREM. 1993. How cytokines signal messages within cells, *The Journal of Infectious Diseases*; 167 (suppl 1) 52-7.
- ADKINS. 1993. Developmental regulation of IL-4, IL-2 and INF- γ production by murine peripheral 1 lymphocytes. *The Journal of Immunology*. Vol. 151. No. 12.
- ALGINER. 1982. Supresor factors and their potential for immunotherapy and chemical influences on interferons. *JAVMA*. Vol. 181. No. 10.
- ALVAREZ, B- 1997. Análisis de los efectos *in vitro* del compuesto M 1 - 104 (Inmodulen R) sobre diversos parámetros de la respuesta inmune del cerdo. XVIII Simposium ANAPORC.
- ALVAREZ, B. 1997. Análisis de los efectos *in vitro* del compuesto MI-104 (Inmodulen R) sobre diversos parámetros de la respuesta inmune del cerdo. Anaporc. No. 172.
- ALVAREZ, B. 1996. Analysis of the *in vitro* effects of compound Inmodulen on several parameters of pig immune response. *Laboratorios Calier*. INIA. España.
- ANGUERA, J. 1996. Efectos de inmunomodulador MI- 104 sobre los órganos linfoides de las aves. WPSA. España.
- ANGUER.A, J. 1996. Eficacia del inmunomodulador Inmunair como potenciador de la respuesta inmunitaria en pollitas de recria. XXXIII Symposium de avicultura. España.
- ARDAVIN, C. 1997. Mynuc dendritic cells. *Immunology Today*. Vol. 18. No. 7. Pg. 3 50-3 60.
- BARBER, S. A. 1996. Stimulation of the ceramide pathway partially mimics lipopolysaccharide-induced responses in murine peritoneal macrophages. *Infect immunology*. Aug: 64 (8): 3397-400.
- BAYNE, C. 1996. Modulators of immune responses: the evolutionary trail. *Immunology Today*. Vol. 17. No. 2. Pg. 55-57.
- CMO Home Page. 1999. (Cetyl Myristoleate) - IMMUNOMODULATOR. Immunomodulators Internet, Health: Pharmacy: Drugs and Medications: Specific Drugs and Medications.
- COPE. 1998/99, Cytokines on the web: Cytokines. [Http://www2.lmb.unimuenchen.de/cgi-bin/cope](http://www2.lmb.unimuenchen.de/cgi-bin/cope). 1266.
- CYTIMMUNE SCIENCES, INC. 1998. Cytokines. [Http://www.cytimmune.com/cytokinehtm](http://www.cytimmune.com/cytokinehtm)
- DELMONT LABORATORIES, INC. 1999. Immunology and Dermatology Research Information for Veterinarians. [Http://www.delmont.com/news.btni](http://www.delmont.com/news.btni),
- DINARELLO & THOMISON. 1991. Bloking IL-1: interleucin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunology Today*. Vol. 12. No. 11.
- DOMINGUEZ J. 1996. Efectos de la MI- 104 en la respuesta inmune porcina. INIA - CISA. No publicado.
- ESTRADA PARRA, S. 1999. Los inmunoestimulantes, naturaleza y actividad terapéutica del factor de transferencia. [Http://bios.encb.ipn.mx/investigación/vdesaesabtm](http://bios.encb.ipn.mx/investigación/vdesaesabtm)
- FENNER, F. 1992. *Virología veterinaria*. Editorial Acribia S. A. Zaragoza, España.
- GOODMAN y GILMAN. 1996. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Interamericana McGraw-Hill. México. Novena edición. Vol. II.
- IBELGAUFTS, H. 1998. Cytokines on the web [Http // www2.lmb.unimuenchen.de/cgi-bin/cope.pl?](http://www2.lmb.unimuenchen.de/cgi-bin/cope.pl?)
- ILADIBA. Febrero de 1997. Actualización en inmunología. Pg. 67-69.
- ILADIBA. Abril de 1997. Actualización en medicina crítica. Pg. 54-56.
- INSTITUT PASTEUR. 1996, Rapport d'activité des départements de recherche.
- IREGUI, C. A. 1994, Fisiopatología celular y molecular pulmonar. Departamento de Patología Veterinaria, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional.

- LABORATORIOS CALIER S. A. 1997. Inmodulen. Análisis del producto.
- LABORATORIOS CALIER S. A. 1997. Inmunomodulación en PRRS.
- LYONS, TP, 1995. *Biotechnology en la industria de la alimentación* Biotechnology in the fees industry. Nottingham Universitu Press.
- MARCA, J.M. Condicionantes físicos, químicos y biológicos de la respuesta inmune: inmunomoduladores, adyuvantes, adaptógenos. Laboratorios Calier S. A.
- MOORE, K. W. 1993. Interleukin-10, Annu. Rev. Immunol, 11; 165-190
- ORTIZ, J. M. 1997. Niveles de IgA en el calostro de cerdas tratadas con Inmodulen. Laboratorios Calier S. A.
- OSSA, J. 1990. Bases de inmunología aviar. Publicaciones Politécnico Colombiano. Medellín, Colombia,
- R&D SYSTEMS. 1998. The Cytokine Bulletin - HGF/SF Activation of Integrins. [Http://www.rndsistemas.com/cb/cbfa98/cbfa98a3.html](http://www.rndsistemas.com/cb/cbfa98/cbfa98a3.html).
- R&D SYSTEMS. 1998. The Cytokine Bulletin - TNF- α Genetic Variations in Disease. [Http://www.rndsvsystems.com/cb/cbfaQS!chfa98a2](http://www.rndsvsystems.com/cb/cbfaQS!chfa98a2)
- REGUEIRO, J. R. y LÓPEZ LARREA, C. 1996. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune, Editorial Médica Panamericana 5. A.
- RENOUX, G. 1974. Modulation of immune reactivity by phenylimidothiazole salts in mice immunized by sheep red blood cells. Laboratoire d'immunologie, Faculté de Médecine, France.
- RIEROLA, J. 1997. Inmunomodulación en cerdas reproductoras, aumento de la viabilidad neonatal y reducción de la incidencia de procesos entéricos en lactación. XVIII Simposium ANAPORC.
- RIPKA, J. F. 1996. The Body Immortal, BioSyn. [Hptt://www.byosyna.com/immune.htm](http://www.byosyna.com/immune.htm).
- ROA, R. A. y ROJAS, M. 1999. Evaluación de la terapia hipertérmica en individuos linfocitosis persistente positivos. Tesis de grado, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de La Salle.
- ROJAS, W. 1999. Inmunología. Undécima edición, Corporación para investigaciones biológicas. Medellín, Colombia.
- RONDA, E. 1995. Inmunoestimulación: moduladores, estimulantes y adaptógenos. Conferencia de entrada a la Academia de Ciencias Veterinarias. Madrid, España.
- SISQUELLA, L. 1997. Efecto del inmunomodulador Inmunair en aves infectadas experimentalmente con el virus de la enfermedad de Marek, Laboratorios Calier S.A.
- SISQUELLA, L. 1997. Efectos de la aplicación del Inmunair en pollos inmunosuprimidos con ciclofosfamida. Laboratorios Calier S. A. IRTA.
- STIPKOVITS, L. 1997. Efecto comparativo de Inmodulen R frente a la antibioterapia convencional en la neumonia bacteriana porcina. Veterinary Medical Research Institute of the Hungarian Academy of Sciences. Laboratorios Callier S. A. XVIII Simposium ANAPORC.
- SMITH. 1991. Interleucina 2. Ciencia y Tecnología.
- STITES y TERR. 1993. Inmunología Básica y Clínica. Séptima edición. Editorial El Manual Moderno S. A. De C. V. México, D. F.
- TADA. 1997. The immune system as a supersystem. Annu. Rev. Immunol. 15:1 13.
- TIZARD, IR. 1998. Inmunología Veterinaria. interamericana McGraw-Hill. Quinta edición. Mexico.
- WALDMAN 1991. The Interleukin 2 receptor. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 266. No. 5. (Issue of february 15).
- WENDERFER, S. 1998. Cytokines Homepage. University of Cincinnati.