

Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications.

Factor de Activación de Plaquetas (PAF) en rinitis alérgica: Implicaciones clínicas y terapéuticas.

Rosa M. Muñoz-Cano^{1,2,3,*}, Rocío Casas-Saucedo^{1,2,3}, Antonio Valero Santiago^{1,2,4}, Irina Bobolea^{1,2,4}, Paula Ribó^{1,2,4} and Joaquim Mullol^{2,4,5}

¹ Sección de Alergia, Servicio de Neumología & Alergia, Hospital Clínic, Barcelona.

² Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

³ ARADyAL, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

⁴ CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

⁵ Unitat de Rinologia & Clínica de l'Olfacte, Servicio de ORL, Hospital Clínic, Barcelona.

* Correspondence: rmunoz@clinic.cat

Muñoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero Santiago A, Bobolea I, Ribó P, Mullol J. Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications. J Clin Med. 2019;8:1338.

Comentario:
Carmen Rondón Segovia
Unidad de Gestión Clínica de Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga
E-mail: carmenrs61@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

El Factor de Activación de Plaquetas (PAF, del inglés “*platelet-activating factor*”) es un mediador lipídico implicado en las enfermedades alérgicas. Es liberado por múltiples células del sistema inmune como eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, basófilos, células epiteliales y endoteliales tanto durante la fase inmediata como tardía de la respuesta alérgica. Los niveles plasmáticos normales del PAF (54 ± 40 pg/mL) se ven aumentados en algunas enfermedades como la cirrosis hepática, la coagulación intravascular diseminada o la anafilaxia. El PAF tiene una vida media corta (3-13 min) siendo degradado rápidamente por la enzima catalizadora PAF acetilhidrolasa (PAF-AH). Sin embargo, en las enfermedades alérgicas existe un déficit enzimático de PAF-AH lo que se traduce en un aumento de los niveles plasmáticos del PAF. Además, en los casos de anafilaxia, existe una correlación inversa entre los niveles séricos de PAF-AH y la gravedad de la anafilaxia.

El artículo seleccionado para comentar ha sido elaborado por un grupo de investigadores de reconocida trayectoria en el estudio de las implicaciones fisiopatológicas del PAF en la rinitis alérgica. El objetivo del trabajo ha sido realizar una revisión actualizada de las implicaciones clínicas y terapéuticas de los resultados de los principales estudios de investigación llevados a cabo sobre el papel del PAF en la rinitis alérgica y en otras enfermedades alérgicas como el asma, la urticaria crónica, la alergia a alimentos y la anafilaxia.

METODOLOGÍA

El manuscrito es una revisión narrativa estructurada en diferentes secciones, donde se desarrolla el papel del PAF y de la PAF-AH en diferentes enfermedades alérgicas.

En el documento se referencian 79 artículos, se incluyen 3 figuras muy ilustrativas que resumen el papel del PAF en las fases de la respuesta alérgica, los efectos de los antihistamínicos sobre la inducción del PAF y los diferentes perfiles de PAF y PAF-AH en diferentes enfermedades alérgicas. El trabajo incluye una tabla muy completa que resume los trabajos de investigación más relevantes sobre los efectos *in vivo*, hallazgos *in vitro* e implicaciones terapéuticas del PAF y la enzima PAF-AH en las enfermedades alérgicas revisadas por los autores del artículo.

RESULTADOS:

Este trabajo analiza en profundidad el papel del PAF en la rinitis alérgica, y revisa su implicación en otras enfermedades alérgicas como el asma, la urticaria crónica, la alergia a alimentos y la anafilaxia.

PAF en la rinitis alérgica

En la rinitis alérgica, el PAF es considerado el factor inductor más fuerte de la permeabilidad vascular (1), desempeñando un papel clave en la rinorrea y la congestión nasal. Los pacientes presentan niveles elevados de PAF y de su precursor el liso-PAF en secreciones nasales y suero, y las provocaciones nasales con alérgenos inducen un aumento rápido de liso-PAF y de la PAF-AH en secreciones nasales. Además, de forma similar a lo que ocurre en el

asma, la provocación nasal con PAF reproduce los síntomas de la rinitis, disminuye el volumen aéreo de la vía nasal, aumenta la infiltración eosinofílica y neutrofílica y la hiperreactividad nasal (1,2). Además, el PAF actúa como un factor cebador o potenciador de la respuesta inflamatoria a estímulos específicos (alérgenos) e inespecíficos (histamina o bradiquinina).

A nivel clínico, el síntoma más fuertemente relacionado con el PAF es la congestión nasal, el síntoma peor tolerado por los pacientes y sobre el que los antihistamínicos tienen un efecto limitado, haciendo necesario el tratamiento con corticoides nasales. Es por ello, que el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a bloquear el efecto del PAF supondrían una excelente alternativa terapéutica para los pacientes con rinitis alérgica.

Por ahora, los nuevos fármacos antagonistas de los receptores del PAF han demostrado su eficacia en modelos animales, pero aún no ha sido probado en humanos. Sin embargo, existen algunos fármacos antihistamínicos como la rupatadina, azelastina, oxatomida, ketotifeno y epinastina que poseen un efecto inhibitorio dual sobre receptores H₁ y receptores PAF, y han demostrado su eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica. De entre ellos, la rupatadina, es el único que ha mostrado poseer un efecto inhibidor anti-PAF en la mucosa nasal tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* (1,2). La rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, eficaz y seguro en el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria que actúa bloqueando la degranulación mastocitaria, la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos, y la producción de citoquinas IL-5, IL-8, GM-CSF y TNF- α . En estudios de provocación nasal con PAF, la rupatadina ha demostrado un mayor efecto terapéutico en el control de los síntomas de rinitis que otros

antihistamínicos sin efecto anti-PAF. En estudios *in vitro* ha evidenciado además una capacidad inhibitoria de la activación y degranulación mastocitaria inducida por el PAF comparable a la producida por el CV6209, antagonista de los receptores del PAF, y un efecto inhibitorio de la liberación de histamina y citoquinas inducida por el PAF. En este sentido, los fármacos con efecto anti-PAF pueden contribuir a un mejor control de síntomas nasales como la congestión nasal o la rinorrea en comparación con otros medicamentos sin propiedades antiinflamatorias como los antihistamínicos.

PAF en el asma

El PAF juega un importante papel en el asma. La provocación bronquial con PAF induce broncoconstricción, aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas, favorece la producción de moco, incrementa la permeabilidad vascular de la circulación pulmonar, y estimula la producción de cisteinil leucotrienos. Además, al igual que en la anafilaxia, existe una correlación inversa entre PAF-AH y la gravedad del asma. Se ha descrito una mutación del gen PAF-AH que llevaría a la producción de una enzima PAF-AH inactiva. El déficit parcial de PAF-AH es un factor de riesgo del desarrollo de asma y exacerbaciones asmáticas, y el déficit total lo es del desarrollo de asma grave. Sin embargo, a pesar de las importantes implicaciones fisiopatológicas del PAF en el asma, su bloqueo terapéutico mediante nuevos fármacos PAF-inhibidores, el uso de PAF-AH recombinante, o de antihistamínicos antagonistas duales de la histamina y el PAF como la azelastina, oxatomida, epinastina y ketotifeno no han conseguido tener un efecto significativo sobre los síntomas asmáticos, aunque si pueden ser útiles en asma leve-moderado como tratamiento complementario a otros fármacos. Ello pone de manifiesto la compleja red y rutas de señalización celular implicadas en la patogénesis

del asma así como la localización del PAF como un mediador de vías de señalización de niveles inferiores. Es por ello que los corticoides fármacos con capacidad de bloquear las vías de señalización inflamatorias a niveles superiores y de actuar sobre multitud de mediadores en múltiples tipos celulares y tejidos continúan siendo el tratamiento de primera elección del asma en la actualidad.

PAF en la urticaria crónica espontánea y la alergia a alimentos

Los efectos del PAF en la urticaria crónica se relacionan con el incremento de la permeabilidad vascular principalmente en los capilares cutáneos potenciando el efecto de otros mediadores y la formación de habones. Un interesante estudio de Ulambayar y cols. publicado en 2019 (3) demuestra que los pacientes con urticaria crónica espontánea presentan niveles aumentados de PAF y disminuidos de PAF-AH, y que los casos refractarios al tratamiento con dosis cuádruples de antihistamínicos son los que presentan los niveles más extremos. Además, existe una relación inversa entre los niveles de PAF-AH y la duración de la urticaria, y una correlación positiva entre los niveles de PAF-AH y los triglicéridos, colesterol total e índice de masa corporal. La forma activa de la PAF-AH circula como un complejo unida a lipoproteínas de baja densidad (LDL) por lo que al disminuir los niveles de LDL en plasma disminuyen los niveles de PAF-AH y aumenta la vida media del PAF, lo cual puede aumentar el riesgo de anafilaxia grave, alergia alimentaria y otras reacciones alérgicas. En niños con urticaria con/sin angioedema por alergia alimentaria a cacahuete, se ha evidenciado una fuerte correlación entre la concentración plasmática de PAF-AH y de apoproteína B un buen marcador de la concentración de LDL.

PAF en la anafilaxia

La anafilaxia es una reacción grave, inmediata y potencialmente mortal, frecuentemente mediada por mecanismos alérgicos en respuesta a alimentos, medicamentos o picadura de insectos. Los mastocitos y los basófilos son las principales implicadas en el desarrollo de las reacciones anafilácticas, y la triptasa es la proteasa más ampliamente utilizada como marcador activación mastocitaria y de expansión clonal. Sin embargo, el PAF desempeña un papel más importante en la fisiopatología de la anafilaxia, posiblemente por su capacidad para amplificar la respuesta alérgica de local a sistémica. Investigaciones en modelos animales han demostrado que el bloqueo del PAF reduce significativamente la magnitud y duración de la anafilaxia, cosa que no se logra con el bloqueo de la histamina ni los leucotrienos. Además, las terapias combinadas bloqueando múltiples mediadores produce un mayor efecto beneficioso.

Los niveles de PAF y de PAF- AH se correlacionan con la gravedad de la anafilaxia de forma más precisa que la triptasa o la histamina. Esto se debe al aumento de la permeabilidad vascular producido por el PAF, que hace que los casos con niveles más alto de PAF y/o con niveles más bajos de PAF-AH se asocien a anafilaxia más graves o anafilaxias fatales asociada a hipotensión, que los casos con niveles menos extremos que suelen presentar anafilaxia no fatales asociadas a urticaria y/o angioedema.

COMENTARIO FINAL:

Es interesante señalar, tal y como hacen los autores de esta revisión, que posiblemente la causa de que las investigaciones sobre los efectos del PAF en la rinitis alérgica y su potencial utilización como objetivo terapéutico sean menos numerosas que las realizadas en el asma, posiblemente se deba a los fallidos resultados obtenidos con los nuevos fármacos bloqueantes del PAF en asma. Sin embargo, tal y como han demostrado los estudios recientes realizados en rinitis alérgica, los antihistamínicos con doble efecto bloqueante anti-H₁ y anti-PAF poseen un mayor efecto terapéutico excelente en la rinitis alérgica. Por tanto, es importante señalar que a pesar de que el concepto de *“una vía respiratoria, una enfermedad”* continúa siendo válido, algunos fármacos pueden ejercer su acción terapéutica de forma diferente en el tracto respiratorio superior e inferior, siendo por tanto útiles en unas enfermedades y no en otras. Es necesario, por tanto, realizar un mayor número de investigaciones en rinitis alérgica, ya que resulta obvio que la acción combinada sobre múltiples mediadores inflamatorios logra un mejor control de la inflamación y por tanto de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Muñoz-Cano R, Ainsua-Enrich E, Torres-Atencio I, Martín M, Sánchez-López J, Bartra J, Picado C, Mullol J, Valero A. Effects of Rupatadine on Platelet Activating Factor–Induced Human Mast Cell Degranulation Compared With Desloratadine and Levocetirizine (The MASPAF Study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:161-8.
2. Roca-Ferrer J, Callejas FDB, Fuentes M, Pérez-González M, Alobid I, Muñoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I, Mullol J. Expression PAF receptor in cells and tissues from healthy and inflamed upper airway mucosa (Rinopaf-1 study). *Allergy*. 2018;73:756. [Abstract]
3. Ulambayar B, Yang EM, Cha HY, Shin YS, Park HS, Ye YM. Increased Platelet Activating Factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: An observational study. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:33.