



EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad

Alvar Agustí

Institut del Tòrax, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Fundació Caubet-Cimera, Illes Balears, España

RESUMEN

Palabras clave:

Bronquitis crónica
Enfisema pulmonar
Enfermedades crónicas

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan con frecuencia otras enfermedades crónicas (comorbilidad) que contribuyen a empeorar su situación clínica y su pronóstico. La inflamación sistémica puede ser un elemento patogénico importante. Este artículo revisa de forma crítica algunos de los aspectos oscuros que todavía existen en este contexto. Por ejemplo, no hay una definición precisa de inflamación sistémica en la EPOC, su prevalencia es altamente dependiente del marcador inflamatorio (o combinación de marcadores) que se utilice para identificarla, su origen es posiblemente multifactorial y la evidencia que soporta una relación entre inflamación sistémica y la presencia de comorbilidad en pacientes con EPOC es circunstancial. Finalmente, aunque existen varios estudios que han evaluado el efecto de los glucocorticoides inhalados en la inflamación sistémica, sus resultados son contradictorios. Por todo ello, la asociación entre inflamación sistémica y comorbilidad en la EPOC es tentadora, pero todavía no se ha demostrado.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Chronic bronchitis
Pulmonary emphysema
Chronic diseases

COPD and systemic inflammation. A link for comorbidity

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) frequently have other chronic diseases (comorbidity) that worsen their clinical status and prognosis. Systemic inflammation may be an important pathogenic factor. The present article critically reviews some of the less well known areas in this context. For example, there is no clear definition of systemic inflammation in COPD, its prevalence is highly dependent on the inflammatory marker (or combination of markers) used in its identification, its origin is probably multifactorial and the evidence supporting an association between systemic inflammation and the presence of comorbidity in COPD is circumstantial. Finally, although several studies have evaluated the effect of inhaled glucocorticosteroids on systemic inflammation, the results are contradictory. Therefore, the association between systemic inflammation and comorbidity in COPD is a tempting, but unproven, one.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan con frecuencia otras enfermedades crónicas (comorbilidad) que contribuyen a empeorar su situación clínica y su pronóstico¹. Los mecanismos que subyacen esta observación son poco conocidos y, posiblemente, múltiples^{2,3}. Entre ellos se incluyen el sedentarismo, el tabaquismo, la hipoxia tisular y la inflamación sistémica, entre otros^{2,3}; esta última se considera uno de los más importantes. A continuación se revisan de forma crítica algunos de los

aspectos más relevantes de la inflamación sistémica en relación con la EPOC y, en particular, a la comorbilidad que frecuentemente acompaña a la enfermedad.

Definición de inflamación sistémica en la EPOC

No hay una definición precisa de inflamación sistémica en la EPOC (o en otras enfermedades crónicas)⁴. Hasta ahora, los diversos estudios sobre el tema han “demostrado” la presencia de “inflamación sistémica”, porque han referido que la concentración plasmática (“sistémica”) de diversos “marcadores” inflamatorios es más elevada en pacientes con EPOC que en individuos control⁵. Entre estos marcadores destacan diversos reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR], fibrinógeno, leucocitos circulantes) y varias citocinas (interleucina [IL] 6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α])⁵ (fig. 1). Otros

Correo electrónico: alvar.agusti@clinic.ub.es

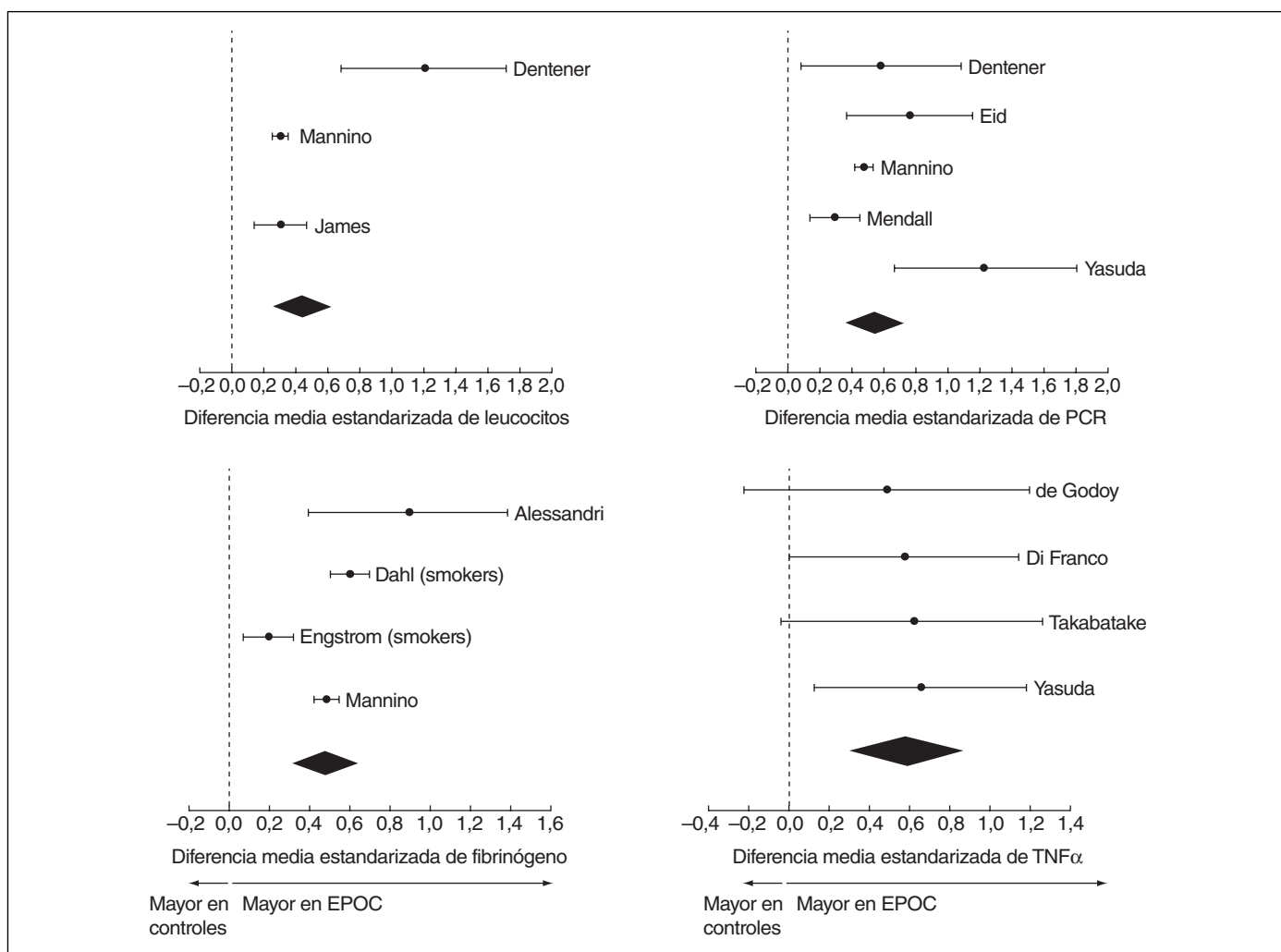


Figura 1. Metaanálisis de diversos estudios en el que se investiga la presencia de inflamación sistémica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los 4 “marcadores inflamatorios” evaluados se encuentran elevados en la mayoría de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis pero su variabilidad es elevada. Para más explicaciones, ver el texto. Modificada de Gan et al⁵.

autores han demostrado la existencia de diversos marcadores de “activación” leucocitaria, como la superior expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos circulantes⁶, la activación del sistema de defensa oxidante (dependiente de nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato)⁷ o la mayor activación mitocondrial en linfocitos circulantes en pacientes con EPOC⁸. Finalmente, en el contexto de una definición amplia de “inflamación”, también puede considerarse la presencia de estrés oxidativo, que también se ha demostrado más intenso en el plasma de pacientes con EPOC, especialmente durante las agudizaciones de la enfermedad⁹.

Prevalencia de inflamación sistémica en la EPOC

Dada la ausencia de una definición precisa de “inflamación sistémica” en la EPOC, su prevalencia es altamente dependiente del marcador inflamatorio concreto (o combinación de marcadores) que se utilice. Por ejemplo, resultados preliminares todavía no publicados en diversos estudios multicéntricos actualmente en marcha indican que la prevalencia de inflamación sistémica es muy baja (inferior al 20%, aproximadamente) si se utilizan los valores de TNF- α como marcador, mientras que ésta es muy superior si se utiliza IL-8 (superior al 60%, aproximadamente). Incluso si se utilizan los valores de PCR (un marcador inflamatorio utilizado con mucha frecuencia en otras enfermedades crónicas¹⁰⁻¹⁴), la prevalencia de inflamación sis-

témica en pacientes con EPOC es de alrededor del 50% (resultados preliminares no publicados). Por tanto, hay 2 observaciones importantes a realizar en este contexto: *a*) no todos los pacientes con EPOC presentan evidencia de inflamación sistémica (al menos en condiciones de estabilidad clínica), y *b*) la prevalencia de inflamación sistémica varía de forma muy significativa en función del marcador (o combinación de marcadores) utilizado.

Mecanismos de inflamación sistémica en la EPOC

Tradicionalmente, se ha considerado que la fuente principal de inflamación sistémica era el “desbordamiento” (*spill-over*) del proceso inflamatorio pulmonar que caracteriza la EPOC en el torrente circulatorio (o la activación de células inflamatorias en su tránsito a través de la circulación pulmonar de estos pacientes)³. Sin embargo, resultados más recientes cuestionan esta hipótesis³, porque la relación entre los valores de inflamación pulmonar y sistémica son pobres¹⁵. Aunque una dinámica de las células inflamatorias diferente en el compartimento pulmonar y sistémico podría explicar esta falta de relación, se han propuesto otros posibles mecanismos de inflamación sistémica diferentes del *spill-over*, entre los que se incluyen el tabaquismo por sí mismo (es decir, con independencia de la EPOC)¹⁶ y la hiperinsuflación pulmonar¹⁷. Tampoco puede descartarse un origen extrapulmonar de la inflamación sistémica en la EPOC, que po-

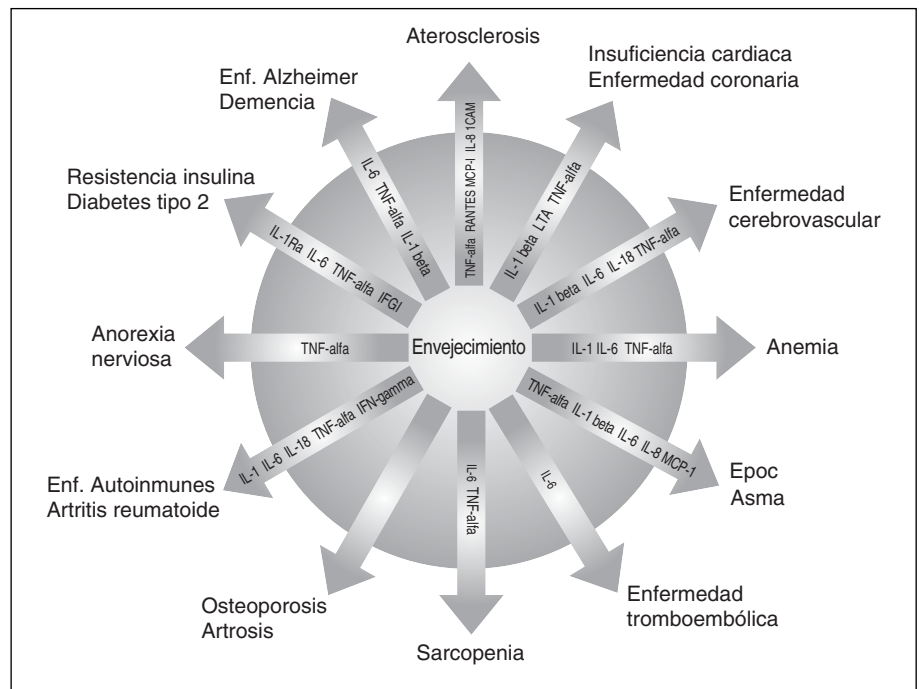


Figura 2. La inflamación sistémica es común en muchas enfermedades crónicas e incluso en el proceso de envejecimiento normal. Modificada de De Martinis et al⁴.

dría incluir una respuesta muscular respiratoria¹⁸ y esquelética anormal^{19,20}, la hipoxia tisular²¹ y la médula ósea²². Finalmente, una respuesta autoinmunitaria anómala también podría contribuir a perpetuar esta situación^{23,24}. En cualquier caso, no debe olvidarse que la inflamación sistémica no es exclusiva de la EPOC, sino que forma parte de la constelación de alteraciones descritas en muchas otras enfermedades crónicas, incluidos la insuficiencia cardíaca, la osteoporosis, la depresión, el síndrome metabólico y el proceso normal de envejecimiento⁴ (fig. 2).

Relación entre inflamación sistémica y comorbilidades en la EPOC

La evidencia que soporta una relación entre inflamación sistémica y la presencia de comorbilidad en pacientes con EPOC es circunstancial. Sabemos que ambas, inflamación sistémica y comorbilidades, son más frecuentes en pacientes con EPOC que en controles, pero no conocemos si se trata de una relación causal o casual. Posiblemente, la mejor prueba de una relación causal se obtendría a partir de estudios en los que, como consecuencia de una intervención terapéutica que consiguiera reducir o eliminar la inflamación sistémica, se obtuviese mejoría en la prevalencia o en la gravedad de la comorbilidad. Un ejemplo de este tipo de estudios es el empleo de anticuerpos anti-TNF- α . Desgraciadamente, los resultados fueron negativos e incluso identificaron posibles efectos secundarios no deseados (cáncer)²⁵. Tampoco conocemos si algún patrón concreto de inflamación sistémica se asocia a algún tipo específico de comorbilidad (o fenotipo de EPOC) concreto. En estudios multicéntricos actualmente en marcha²⁶, se están investigando estas cuestiones, que son de extrema importancia para comprender mejor la historia natural de la enfermedad e identificar posibles fenotipos que puedan responder a tratamientos específicos.

Relación de la inflamación sistémica con otros posibles mecanismos de comorbilidad en la EPOC

Los 4 mecanismos posiblemente más relevantes en la patogenia de muchas de las comorbilidades que presentan pacientes con EPOC son: a) envejecimiento; b) tabaquismo; c) sedentarismo, y d) inflamación sistémica. Estos mecanismos interaccionan entre ellos, lo

que posiblemente contribuye a amplificar su efecto. Por ejemplo, el envejecimiento se asocia a inflamación sistémica⁴, mientras que el tabaquismo acelera el proceso de envejecimiento celular, independientemente de la inflamación sistémica²⁷. Este tipo de interacciones puede contribuir a explicar las similitudes observadas entre muchas de estas enfermedades crónicas (fig. 2).

Manipulación terapéutica de la inflamación sistémica en la EPOC

Como se ha comentado anteriormente, la manipulación farmacológica de la inflamación sistémica podría convertirse en una diana terapéutica, si ésta fuese seguida de una mejoría en algún aspecto de relevancia clínica. Hay varios estudios en los que se ha evaluado el efecto en la inflamación sistémica derivado del empleo de glucocorticoides inhalados (para tratar la inflamación pulmonar). Desgraciadamente, sus resultados son contradictorios^{28,29}, por lo que se precisa más investigación en esta área particular.

Conclusiones

Muchos pacientes con EPOC presentan diversas enfermedades comórbidas concomitantes. Hay evidencia firme que muchos (pero no todos) de los pacientes con EPOC presentan valores elevados en plasma de diversos marcadores inflamatorios ("inflamación sistémica"). La asociación entre ambas observaciones es tentadora, pero todavía no demostrada.

Conflicto de interés

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses en relación al tema de este estudio.

Bibliografía

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55.
2. Agustí A. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Know and What We Don't Know (but Should). *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007;4:522-25.

3. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347-60.
4. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett.* 2005;579:2035-9.
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59:574-80.
6. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agustí AG. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1664-8.
7. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56:432-7.
8. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:32-5.
9. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:50-60.
10. Kim BJ, Yu YM, Kim EN, Chung YE, Koh JM, Kim GS. Relationship between serum hsCRP concentration and biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:152-8.
11. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61:17-22.
12. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61:17-22.
13. Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, Kim GS. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16:1263-71.
14. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64-70.
15. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1218-24.
16. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131:1557-66.
17. Vassilakopoulos T, Roussos C, Zakyntinos S. The immune response to resistive breathing. *Eur Respir J.* 2004;24:1033-43.
18. Casadevall C, Coronell C, Ramirez-Sarmiento AL, Martinez-Llorens J, Barreiro E, Orozco-Levi M, et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur Respir J.* 2007;30:701-7.
19. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J.* 2003;21:789-94.
20. Agustí A, Morla M, Sauleda J, Saus C, Busquets X. NF-KB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax.* 2004;59:483-7.
21. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. Tomoike. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1179-84.
22. Van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2000;15:915-21.
23. Cosio M, Saetta M, Agustí A. Immunological aspects of COPD. *N Eng J Med.* 2009;360:2445-54.
24. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med.* 2007;13:567-9.
25. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:926-34.
26. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31:869-73.
27. Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J.* 2006;27:525-8.
28. Sin DD, Man SFP, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. The Effects of Fluticasone with or without Salmeterol on Systemic Biomarkers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1207-14.
29. Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri RA Jr, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2008;9:13.