



EPOC: inflamación bronquial y sistémica

Ciro Casanova Macario^{a,*}, Juan Pablo de Torres Tajés^b y Elizabeth Córdoba Lanús^c

^aServicio de Neumología, Unidad de Investigación, Hospital Universitario La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^bServicio de Neumología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^cUnidad de Investigación, Hospital Universitario La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Inflamación
Inmunidad
Genética

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se considera una enfermedad inflamatoria de la vía aérea, en la que puede coexistir una inflamación sistémica de bajo grado. La etiología es multifactorial, pero, fundamentalmente, condicionada por una respuesta inflamatoria amplificada y anómala al humo del tabaco. En esta respuesta están involucradas la inmunidad innata y la adquirida. Esta última es de característica linfocitaria tipo Th1 (CD8) y su presencia parece asociarse a la progresión a estadios avanzados de la enfermedad. En la actualidad, desconocemos si la inflamación bronquial y sistémica están relacionadas o si actúan como compartimentos independientes. La mayor parte de los datos que tenemos sobre la EPOC se obtienen de estudios transversales, por lo que no se puede establecer una relación de causalidad entre los posibles mediadores inflamatorios y los factores genéticos involucrados en la afectación pulmonar y extrapulmonar de esta enfermedad. Necesitamos nuevos estudios que nos permitan categorizar la respuesta inflamatoria con los diferentes fenotipos de la EPOC.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

COPD: bronchial and systemic inflammation

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered to be an inflammatory disease of the airways, in which there can be low-grade systemic inflammation. The etiology of this disease is multifactorial but is mainly due to an anomalous and amplified inflammatory response to tobacco smoke. This inflammatory response involves innate and acquired immunity. The latter is characterized by a Th1-type (CD8) response and its presence seems to be associated with progression to advanced stages of the disease. Currently, it is unknown whether bronchial and systemic inflammation are related or whether they act as independent compartments. Most of the available data on COPD are drawn from cross-sectional studies and consequently a causal relation between the possible inflammatory mediators and the genetic factors involved in pulmonary and extrapulmonary involvement in this disease cannot be established. Further studies are required that would allow the inflammatory response to be correlated with the distinct COPD phenotypes.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Inflammation
Immunity
Genetics

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccasanova@canarias.org (C. Casanova Macario).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia a una respuesta inflamatoria anómala de la vía aérea, fundamentalmente, frente al humo de tabaco. Esta afectación ocurre en las vías aéreas centrales, periféricas y el parénquima pulmonar^{1,2}. Aunque su mecanismo no está bien definido, se cree que puede estar condicionado genéticamente. Además, en estos últimos años, la evidencia científica soporta la coexistencia de una inflamación sistémica de bajo grado en la EPOC, que se considera un factor patogénico clave en la afectación multidimensional y heterogeneidad fenotípica de esta afección.

En este capítulo, revisaremos cuáles son las características de la inflamación de la vía aérea y sistémica de la EPOC en fase estable, las posibles alteraciones genéticas que la condicionan y cómo se relacionan con la afectación pulmonar y extrapulmonar de esta enfermedad (fig. 1).

Inflamación bronquial

Los mecanismos inflamatorios sólo se han estudiado en la EPOC de origen tabáquica. Los estudios realizados sobre muestras de esputo, biopsias de pared bronquial, lavado broncoalveolar y muestras de tejidos pulmonares resecaos muestran, de forma uniforme, un aumento del número de células inflamatorias^{3,4}. Existe una participación de la respuesta de la inmunidad innata y adquirida, y las células que tienen un papel principal son los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos T con una preponderancia del subtipo CD8⁴⁻⁷. El papel de los mastocitos y eosinófilos es más controvertido⁴. El perfil inflamatorio de los pacientes con EPOC es claramente diferente de aquellos pacientes, con asma bronquial, que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo. En este último grupo, sí habrá una mayor presencia de eosinófilos, con escasos neutrófilos e incremento del cociente CD4/CD8⁸.

En la EPOC, la exposición a partículas de tabaco provocará un daño de las células epiteliales que es reconocido por sensores celulares de la respuesta inmunitaria innata (receptores *toll-like*) y esto favorece-

rá el reclutamiento de las células inflamatorias a través de los vasos subepiteliales⁹. Inicialmente, existirá una mayor llegada de monocitos (atraídos por quimocinas CCL2 y CXCL1) que se diferencian a macrófagos, los cuales, a su vez, segregarán quimocinas (CXCL1, CXCL8 o interleucina [IL] 8) y leucotrieno B₄, que facilitarán el reclutamiento de los neutrófilos^{3,10,11}. Éstos, a su vez, utilizan receptores de alta afinidad, como la CXCR1 y la CXCR2, presentes en el epitelio de la vía aérea¹². Esta interacción de receptores de células inflamatorias y receptores complementarios de las células endoteliales de las vénulas en la pared bronquial es un paso inicial fundamental en la respuesta inflamatoria. A su vez, los cambios estructurales del parénquima pulmonar (áreas de hiperinsuflación) y del propio leucocito provocado por el tabaco condicionarán una mayor presencia de estos en los capilares pulmonares^{3,13}. Los macrófagos y los neutrófilos pueden segregar proteasas (elastasa, metalopeptidasa 9), que favorecen la degradación de la matriz extracelular del tejido pulmonar^{14,15}.

Se cree que los receptores *toll-like* (familia de proteínas transmembrana que forman parte del sistema inmunitario innato) también pueden estar implicados en la maduración de las células dendríticas de la vía aérea, que van a migrar a los órganos linfáticos locales y estimularán a las células T de la respuesta inmunitaria adquirida o adaptativa hacia una respuesta linfocitaria tipo Th1. Este tipo de respuesta linfocitaria es mediada por las quimocinas CXCR3 (y, en menor medida, por las CCR5)¹⁶. En esta respuesta adquirida, los linfocitos CD8 desempeñarán un papel fundamental a través de su capacidad citotóxica mediada por perforinas y granzimas, que ponen en contacto a estos linfocitos con los antígenos y favorecen la apoptosis celular. Adicionalmente, los linfocitos CD8 junto con los CD4, mediante la secreción de interferón gamma, favorecerán la destrucción de antígenos englobados por los macrófagos³. Las quimocinas CXCR3 también participan en la formación de folículos linfoides (acumulación de células T, células B, macrófagos y células dendríticas), que se observan en la vía aérea de los pacientes con EPOC¹⁷. El papel de los folículos linfoides en la EPOC no está bien definido. Se cree que su presencia podría estar relacionada con fenómenos autoinmunitarios, que favorecen la progresión de la inflamación crónica en esta enfermedad¹⁸.

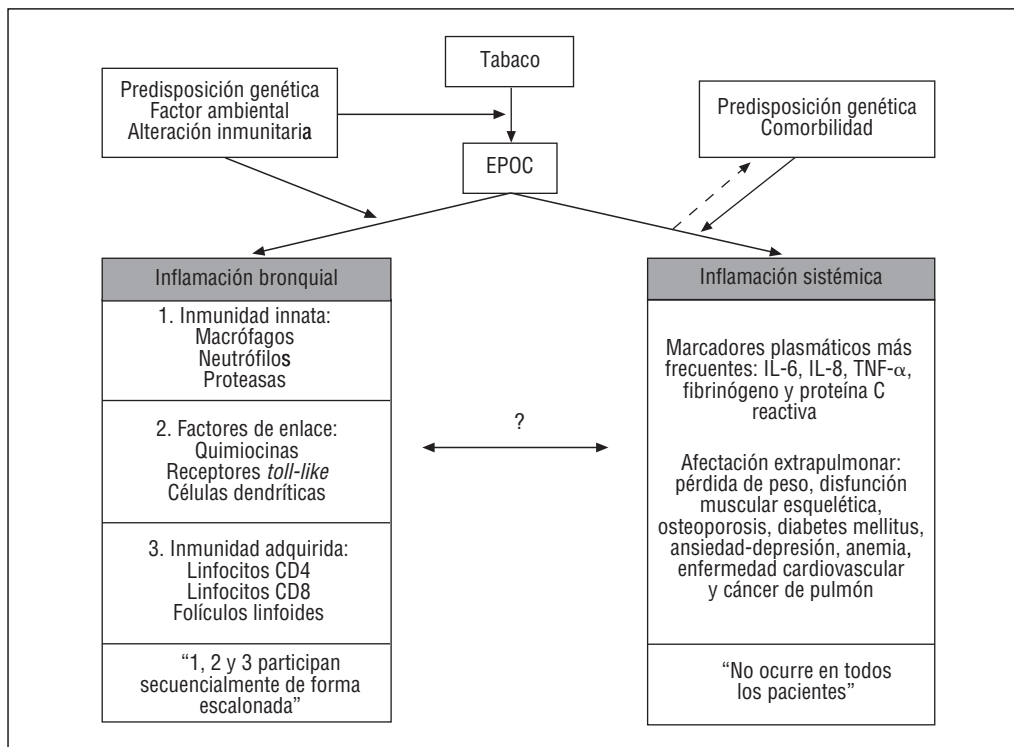


Figura 1. Factores que se han implicado en la inflamación bronquial y sistémica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IL: interleucina; TNF-: factor de necrosis tumoral alfa.

Todas las células inflamatorias anteriormente descritas se han encontrado en la vía aérea de las personas fumadoras sin EPOC, aunque en menor cuantía. En la actualidad, desconocemos por qué esta respuesta inflamatoria se amplifica en los pacientes que desarrollan EPOC. Es posible que alteraciones en la regulación inmunitaria (con fenómenos autoinmunitarios), en el contexto de una predisposición genética, condicionen esta respuesta anómala^{9,18}. Además, tras dejar de fumar, la respuesta inflamatoria mediada por la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos y macrófagos) permanece de forma similar a la de los pacientes con EPOC que siguen fumando^{19,20}. Sin embargo, se producirá un cambio en la respuesta adquirida, existiendo un descenso de los linfocitos CD8 y un incremento de las células plasmáticas (células B relacionadas con la producción de inmunoglobulinas). Un estudio reciente demuestra que estos cambios no se aprecian inicialmente y pueden ser necesarios varios años para objetivar este efecto beneficioso¹⁹.

Un porcentaje importante de pacientes con EPOC presentan colonización bronquial por gérmenes potencialmente patógenos. Se ha observado que la respuesta inflamatoria bronquial neutrofilica puede variar según el tipo de germen, y es, por ejemplo, de mayor cuantía en los casos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* con respecto al *Haemophilus parainfluenzae*²¹.

Repercusión clínica-funcional de la inflamación bronquial

Los estudios realizados en las vías aéreas centrales y periféricas muestran, en general, la existencia de una correlación entre las cifras de macrófagos, neutrófilos, linfocitos CD4 y CD8 con el grado de obstrucción de la vía aérea^{4,6,22}. Esta relación es más sólida en la pequeña vía aérea, que es el lugar principal donde se desarrolla la obstrucción en la EPOC. Esta zona abarca las vías aéreas menores de 2 mm de diámetro interno (desde la 4.^a a la 12.^a generación bronquial). El estudio más importante que ha evaluado la respuesta inflamatoria a este nivel ha sido el de Hogg et al⁴, quienes observaron que existía una correlación entre la progresión de la EPOC, según los estadios GOLD, con la cuantía del exudado inflamatorio que ocupaba la luz de la vía aérea y la extensión de la respuesta inflamatoria expresada por el número de vías aéreas que contenían neutrófilos, macrófagos y linfocitos (CD4, CD8, células B y folículos linfoides). Sin embargo, cuando se analizó el volumen absoluto de células inflamatorias, sólo los linfocitos CD8 y las células B mostraron una correlación negativa con el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁). En concordancia con estos datos, estudios recientes demuestran una buena correlación entre el descenso del FEV₁ y el incremento de quimiocinas CXCR3 y la maduración de células dendríticas pulmonares^{16,23}. No obstante, en el trabajo de Hogg et al⁴, la relación de esta respuesta inflamatoria con la progresión de la enfermedad fue más débil que la observada con el engrosamiento de la vía aérea provocado por el proceso de reparación o remodelación de ésta. Otro aspecto interesante de este trabajo es que demuestra una persistencia de la respuesta inflamatoria tras casi 10 años de abandono del hábito tabáquico. A pesar de la repercusión de este estudio, hay que destacar que la muestra de análisis del perfil inflamatorio fue de sólo 40 pacientes e incluía a pacientes con estadio GOLD 0 (en la actualidad no son considerados pacientes con EPOC), los pacientes con estadios 3 y 4 provenían del estudio multicéntrico norteamericano NETT (National Emphysema Trial Treatment), el cual, por lo tanto, sólo representa un fenotipo de pacientes con EPOC grave⁴. Otros trabajos han observado que un aumento de la infiltración linfocitaria en la pared bronquial o de proteasas en el esputo se correlaciona con una mayor hiperinsuflación pulmonar, disminución de la difusión de monóxido de carbono y un mayor enfisema, estimado por radiología o tomografía computarizada (TC)^{14,24}. No obstante, al igual que en el estudio previamente descrito, son necesarios datos longitudinales para establecer una relación de causalidad.

Estudios realizados sobre muestras de esputo han puesto de manifiesto la presencia de mediadores (citocinas) inflamatorios aumenta-

dos en relación con el perfil celular (neutrofilia) previamente comentado. Fundamentalmente, se ha observado un aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o sus receptores, la IL-6 e IL-8²⁵⁻²⁸. Hurst et al²⁷, en un estudio inicial longitudinal con dos medidas durante un año de seguimiento en una muestra pequeña de pacientes, mostraron que sólo la IL-8 se correlacionaba negativamente con el declinar del FEV₁ y con la carga bacteriana en fase estable. Posteriormente, el mismo grupo de investigadores, con una muestra sensiblemente superior y con medidas repetidas sobre un período de 7 años de seguimiento, observó cómo el aumento de la IL-6 se correlaciona con el descenso del FEV₁. El número de medidas realizadas en este trabajo no permitió un análisis para la IL-8²⁸. Aunque estos datos apoyan el hecho de que la inflamación de la vía aérea afecta la declinación del FEV₁ en los pacientes con EPOC, son necesarios más estudios en este campo.

Sólo un estudio ha analizado el impacto de la respuesta inflamatoria en el pronóstico de la EPOC. Este trabajo se realizó en pacientes con estadios 3 y 4 que fueron tratados con cirugía de reducción de volumen pulmonar; se observó que la presencia de exudado inflamatorio ocluyendo la pequeña vía aérea se asociaba a muerte temprana independientemente de la técnica quirúrgica, edad, sintomatología respiratoria o nivel de limitación al flujo aéreo²⁹.

A pesar de que en la última década se ha avanzado en el conocimiento de la respuesta inflamatoria bronquial, muchos de los datos que disponemos están apoyados en estudios que muestran limitaciones como son: a) tamaño muestral pequeño por la dificultad de obtener muestras histológicas; b) diseño transversal, lo que imposibilita el establecer una causalidad con las correlaciones clínico-funcionales; c) escasa proporción de mujeres, por lo que no sabemos si los hallazgos inflamatorios observados son extrapolables al sexo femenino; d) en algunos estudios, la muestra de tejido pulmonar se obtenía en pacientes que tenían cáncer de pulmón y no sabemos cómo esto podría incidir en la respuesta inflamatoria; e) ausencia de medición objetiva (cooximetría) de la abstinencia tabáquica; f) en muchos estudios no se puede descartar un posible efecto de los corticoides inhalados ("períodos de lavado" de tratamiento de sólo un mes) sobre las células inflamatorias, y g) las muestras de tejido analizadas se han realizado, en su mayor parte, sobre grupos específicos de pacientes con EPOC (grupo NETT) y graduados por el FEV₁, que hoy sabemos que es insuficiente para expresar la heterogeneidad fenotípica de esta enfermedad.

Inflamación sistémica

La EPOC es una enfermedad de origen pulmonar, que se asocia con frecuencia a otros fenómenos sistémicos representados por la pérdida de peso y/o masa muscular, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cáncer de pulmón, depresión, ansiedad, anemia y diabetes mellitus tipo 2³⁰. ¿Podemos decir que se caracteriza por la presencia de fenómenos sistémicos? O tal vez que se asocia con frecuencia a otros fenómenos sistémicos?

No hay una definición precisa de la inflamación sistémica en la EPOC. Su reconocimiento se ha basado en estudios que han demostrado un aumento de la concentración plasmática de diversos marcadores inflamatorios (TNF- α , IL-6, IL-8, proteína C reactiva [PCR], fibrinógeno y leucocitos) en los pacientes con EPOC estable comparados con los de una población normal³¹. Sin embargo, cuando se realiza un análisis individualizado, se observa que un porcentaje importante (40-50%) de los pacientes no presenta un aumento de estos biomarcadores³².

El origen de la inflamación sistémica de bajo grado existente en los pacientes con EPOC es desconocido. La teoría más aceptada ha sido el fenómeno de "derramamiento" (*spill over*) que ocurre sobre la circulación sistémica del intenso proceso inflamatorio que sucede a nivel pulmonar. Sin embargo, la evidencia científica sobre la correlación de biomarcadores en esputo y plasma es pobre. Otros posibles mecanismos pueden ser: el tabaquismo por sí mismo, por células extrapulmonares (leucocitos circulantes, endotelio, o células musculares) o una

respuesta autoinmunitaria anómala. Además, la liberación de mediadores inflamatorios puede estar condicionada por alteraciones genéticas. Por último, debemos tener presente que otras enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca crónica, diabetes y arterioesclerosis), que con frecuencia coexisten con la EPOC, también presentan inflamación crónica^{11,32}.

Repercusión clínica-funcional pulmonar de la inflamación sistémica

Los estudios indican que el grado de disnea funcional, en fase estable, de los pacientes con EPOC se asocia de manera inversa con los valores plasmáticos de marcadores inflamatorios. La presencia de síntomas de bronquitis crónica sin obstrucción al flujo aéreo se ha asociado a un aumento de los valores circulantes de PCR e IL-8, pero sólo en pacientes jóvenes (edad inferior a 50 años)³³. Aunque en este estudio estos pacientes evolucionaron a EPOC, hacen falta más datos que analicen este aspecto. Los valores elevados de PCR y de fibrinógeno plasmático han demostrado ser factores de riesgo independientes para desarrollar una exacerbación por EPOC³. No obstante, todos estos hallazgos se obtienen de estudios transversales, lo que imposibilita establecer una relación causa-efecto. Desconocemos si la inflamación sistémica es la que genera los síntomas, o si éstos son los causantes de ella, a través de los mecanismos fisiopatológicos que los producen³⁵.

En general, el grado de obstrucción bronquial (expresado por el FEV₁), está asociado de una manera inversa a la presencia de inflamación sistémica, independientemente del marcador plasmático inflamatorio que se utilice para su medición (fibrinógeno, PCR, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α , factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF] y metaloproteinasas de la matriz 9 [MMP-9])³⁶. Además, algunos de ellos se han asociado al mayor declinar del FEV₁, como son la PCR, la IL-6 y la MMP-9^{28,37,38}. Estos marcadores también se han asociado a un mayor grado de hiperinsuflación pulmonar expresado por la capacidad pulmonar total (CPT), el volumen residual (RV) o la relación capacidad inspiratoria/CPT^{35,38}. También se ha observado una correlación inversa entre los valores plasmáticos de marcadores inflamatorios (PCR, IL-13 y MMP-9) y la capacidad de difusión de CO, que indica que la presencia de enfisema de manera directa o indirecta (hiperinsuflación o hipoxia) podría inducir la mayor producción de estos marcadores³⁸. Por último, y a razón de lo expuesto, parece lógico pensar que exista una relación entre los parámetros inflamatorios y la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. Sólo la PCR se ha analizado y ha mostrado una correlación negativa con la distancia caminada durante la prueba de la marcha de 6 minutos³⁹.

Relación entre la inflamación sistémica y la afectación extrapulmonar

La inflamación sistémica se ha relacionado con la mayoría de los fenómenos extrapulmonares descritos asociados a la enfermedad, como alteraciones nutricionales, disfunción muscular esquelética, osteoporosis, diabetes mellitus tipo 2, ansiedad y depresión, anemia, enfermedades cardiovasculares y cáncer de pulmón^{30,40}.

Alteraciones nutricionales

La pérdida de peso es más frecuente en estadios avanzados de la enfermedad y en el sexo femenino, y se asocia a la pérdida de masa muscular. Además, ha demostrado ser un factor pronóstico independiente del FEV₁⁴¹. Valores aumentados de marcadores plasmáticos de inflamación, como la PCR, la IL-1 β , la IL-6, los receptores de TNF- α , la grelina y la leptina, se han asociado con la pérdida de peso y/o masa muscular en pacientes con EPOC^{42,43}.

Disfunción muscular

Las citocinas proinflamatorias sistémicas se han asociado a disfunción de los músculos esqueléticos en la EPOC. No obstante, estos cambios inflamatorios no han podido ser confirmados en muestras de biopsias musculares⁴⁴.

Osteoporosis

La osteopenia y la osteoporosis son muy prevalentes en los pacientes con EPOC, están infradiagnosticadas y son de causa multifactorial. Entre los mecanismos propuestos está el sedentarismo, la utilización de corticoides, la presencia de alteraciones nutricionales y la inflamación sistémica. Estudios del grupo de Bolton et al demostraron que la presencia de pérdida de masa ósea y osteoporosis se asocia a valores aumentados de MMP-9, IL-6, TNF- α y sus receptores, posiblemente en relación con el aumento de la actividad osteoclastica asociado a estos mediadores inflamatorios^{45,46}.

Diabetes mellitus

La inflamación sistémica de bajo grado podría justificar la presencia de resistencia a la insulina y la mayor prevalencia (15-20%) de diabetes mellitus en los pacientes con EPOC con respecto a la población normal⁴⁷. Los mediadores inflamatorios implicados podrían estar en relación con una disfunción del sistema adipocítico, que produce un descenso de los valores de adiponectina, que se traduce en un aumento de la producción de IL-6, TNF- α y de la respuesta inflamatoria mediada por la inmunidad inmediata y la tardía⁴⁸.

Ansiedad y depresión

Trastornos como la ansiedad o la depresión son altamente prevalentes en los pacientes con EPOC; su prevalencia varía del 37 al 62% de acuerdo con el tipo y la gravedad de los pacientes en los que se diagnosticó⁴⁹. Al igual que en los cuadros previamente descritos, se ha relacionado con marcadores inflamatorios sistémicos como la IL-6 y el TNF- α ⁵⁰.

Anemia

La anemia se presenta entre el 13-17% de los pacientes con EPOC⁴⁰. Existe un estudio que ha demostrado que los pacientes con EPOC que presentan anemia tienen valores plasmáticos de eritropoyetina relativamente disminuidos, asociados a valores plasmáticos aumentados de IL-6 o de PCR⁵¹. Estos hallazgos sugieren que la inflamación sistémica de bajo grado existente en la EPOC actuaría sobre la médula ósea impidiendo una adecuada respuesta fisiológica a la hipoxia, sobre todo en los pacientes graves.

Enfermedad cardiovascular

Es una de las principales causas de morbimortalidad de los pacientes con EPOC. Sin et al⁵², estudiando la base de datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), propusieron que la inflamación sistémica de bajo grado existente en los pacientes con EPOC, representada en dicho estudio por valores plasmáticos aumentados de PCR, podrían constituir un factor de riesgo cardiovascular agregado para estos pacientes. Uno de los fenómenos causantes de los eventos cardiovasculares agudos es la inflamación del endotelio con rotura de la placa de ateroma. La PCR estimula la respuesta inflamatoria, activa el complemento, promueve la captación de moléculas de LDL por los macrófagos y estimula la adhesión de leucocitos al endotelio, promoviendo la rotura de la placa⁴⁸.

Cáncer de pulmón

Diversos estudios han mostrado una asociación entre obstrucción bronquial y enfisema con el cáncer de pulmón^{53,54}. Una de las teorías propuestas para intentar explicar esta asociación es la presencia de una inflamación crónica de bajo grado⁵³. Existen una serie de moléculas que han sido identificadas como llaves en el proceso patogénico inflamación-carcinogénesis: integrinas, factor transformador de crecimiento beta, factor de transcripción kappa beta (NF- κ B), STAT-3, TNF- α , ciclooxigenasa-2⁵³. Desafortunadamente, no existen datos en la literatura científica que asocien la presencia de valores modificados de estos marcadores con el riesgo aumentado de desarrollar cáncer de pulmón. Los pacientes con obstrucción bronquial y/o enfisema parecen ser los de mayor riesgo para desarrollar esta enfermedad y, por lo

tanto, serían los candidatos ideales para participar de programas masivos de cribado temprano que se realiza en la personas fumadoras.

En resumen, la presencia de valores aumentados de marcadores inflamatorios plasmáticos se ha asociado a la presencia de muchos de los procesos extrapulmonares relacionados con la EPOC. Por el momento, los marcadores plasmáticos más investigados y que muestran una señal más consistente son la PCR, la IL-6, el TNF- α o la MMP-9. Se desconoce con exactitud la relación causa-efecto entre estos fenómenos y si su modificación puede alterar el curso clínico de la enfermedad. Todavía necesitamos más estudios longitudinales que analicen el comportamiento de estos marcadores y su relación con la evolución natural de la enfermedad.

Inflamación sistémica y pronóstico

Por el momento, sólo se ha estudiado para la PCR. Inicialmente, los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con obstrucción leve-moderada al flujo aéreo sugerían que la PCR podía ser un factor de predicción importante de mortalidad global y de causa cardiovascular^{55,56}; esto no pudo confirmarse en grupos de pacientes con EPOC más grave⁵⁷. Probablemente, no exista un biomarcador que por sí sólo sea capaz de expresar la complejidad patogénica de esta afección³⁶ y es necesaria la asociación de varios biomarcadores, así como contemplar la variabilidad fenotípica en la búsqueda de posibles paneles de biomarcadores de riesgo.

Relación entre la respuesta inflamatoria bronquial y sistémica

Muy pocos estudios han evaluado la posible relación entre la inflamación bronquial y sistémica. Los primeros estudios publicados nos mostraban una ausencia de correlación entre los niveles de IL-6, IL-8 y receptores del TNF- α (sTNF-R55 y sTNF-R75) en esputo y plasma^{26,28}. Por el contrario, dos trabajos muy recientes observan un aumento de la proteína D del surfactante (proteína secretada exclusivamente a nivel pulmonar, a través de las células alveolares tipo II y por las células epiteliales bronquiales no ciliadas) en el suero y un incremento en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC^{58,59}. No obstante, los valores de esta proteína en suero no han mostrado correlación con el grado de obstrucción de la vía aérea⁵⁸. Son necesarios más estudios con este nuevo biomarcador para evaluar la posible relación entre la inflamación bronquial y sistémica.

Recientemente ha surgido una nueva hipótesis para relacionar estos dos compartimentos. Se especula que en la EPOC podría existir una disfunción adipocítica, que favorecería un proceso inflamatorio sistémico que podría tener repercusión a nivel bronquial y podría ayudar a comprender algunas de las frecuentes comorbilidades que presentan los pacientes con EPOC. Posiblemente, en esta enfermedad concurren diferentes mecanismos y su protagonismo sea diferente dependiendo de sus diferentes fenotipos¹¹.

Mecanismos genéticos relacionados con la alteración de la respuesta inflamatoria

En las últimas décadas se han puesto en marcha diferentes tipos de ensayos para evaluar el papel que desempeñan los marcadores genéticos en el desarrollo de la enfermedad, desde estudios de genes candidatos, ligamiento genético y expresión génica, hasta estudios en modelos animales manipulados genéticamente. El único factor de riesgo genético bien reconocido en pacientes con EPOC es el déficit plasmático de los niveles de alfa-1-antitripsina⁶⁰.

La respuesta inflamatoria asociada a la EPOC involucra a múltiples citocinas que regulan la activación, proliferación y diferenciación de las células inflamatorias. Estudios de perfiles de expresión génica mostraron que transcritos que codifican algunas de estas proteínas se encontraron sobreexpresados en pacientes con EPOC moderada⁶¹.

Se cree que el TNF- α desempeña un papel clave como mediador en la inflamación, tanto a nivel pulmonar como sistémico. Un SNP (*single nucleotide polymorphism*) en la región promotora del gen (posición -308G/A) que afecta directamente a la transcripción de éste, se ha visto asociado a una producción elevada de esta citocina⁶². Este polimorfismo ha sido muy estudiado en diferentes poblaciones y con respecto a diferentes fenotipos de EPOC, pero los resultados han sido contradictorios. Aunque existen datos en población caucásica que apoyan una relación de mayor riesgo de EPOC y de peor función pulmonar⁶³, un metaanálisis reciente, realizado sobre 12 genes presuntamente asociados a la EPOC, sólo detectaron la asociación con el SNP-308G/A en la población asiática⁶⁴. Otras variantes del gen TNF- α , como el -238A y el -857T, presentaban un riesgo menor de asociarse a la enfermedad y a su gravedad⁶³.

Valores elevados de TNF- α también se han asociado con alteraciones del gen de la linfotoxina (Lt)- α , y el SNP 252G/A fue el más analizado. Varios estudios han investigado la relación de este polimorfismo con la EPOC y la progresión de la enfermedad, sin poder encontrar una asociación⁶⁵.

Otro mediador importante de la EPOC es la IL-6. Un SNP en el promotor del gen IL-6, en la posición -174 (G/C) ha sido muy estudiado debido a su funcionalidad⁶⁶. Hasta el momento se han publicado diversos estudios sobre polimorfismos en el gen de la IL-6 y su relación con la EPOC y han mostrado entre ellos resultados discordantes. Dos de ellos no encontraron relación alguna entre el polimorfismo -174 o algún otro SNP del gen con la enfermedad^{67,68}. Por otro lado, He et al⁶⁹ observaron que la variante -174C se asociaba a una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad y a un mayor descenso del FEV₁. Un estudio realizado por nuestro grupo en población española no mostró relación entre el SNP -174 y la EPOC, aunque es interesante resaltar la asociación encontrada entre otro SNP funcional (-572G/C) y un riesgo menor a desarrollar EPOC⁷⁰. Por último, Yanbaeba et al⁷¹ hallaron que un haplotipo del gen de la IL-6 se asociaba con un riesgo 5 veces mayor de presentar EPOC; sin embargo, no encontraron relación con fenotipos de la enfermedad.

Estudios recientes han observado una asociación significativa entre los SNP del gen que codifica la proteína C reactiva (PCR) y sus valores circulantes en plasma, pero no encontraron que estos polimorfismos pudieran alterar el riesgo para tener EPOC^{71,72}.

En el gen de la IL-8 se han identificado varios polimorfismos, pero solo el -251T/A se asoció a una mayor expresión de la proteína⁷³. Se han descrito dos estudios de asociación de este SNP que no han observado ninguna asociación con el riesgo de presentar EPOC⁷⁴ o con la progresión de la enfermedad⁷⁵. No obstante, en este último estudio, el polimorfismo del gen del CXCR2 (receptor de la IL-8) en la posición +785C/T sí se relacionó con una mayor capacidad de difusión de CO, lo que sugiere un papel protector contra la inflamación⁷⁵.

En los últimos años, una de las vías inflamatorias que ha generado mayor interés es la mediada por las histonas desacetilasas (HDAC), que son enzimas que regulan la estructura de la cromatina y, por lo tanto, afectarían a la expresión de genes inflamatorios⁷⁶. En relación a la EPOC, se ha observado una disminución en la actividad de las HDAC en muestras de tejido pulmonar y de lavado broncoalveolar de pacientes frente al de individuos no fumadores y, además, esta alteración de la HDAC se asociaba con la gravedad de la enfermedad y la expresión de genes inflamatorios⁷⁷. Para la regulación de genes inflamatorios la HDAC2 parece desempeñar un papel fundamental al inhibir a los genes activados por el NF- κ B. Estudios de perfiles de expresión génica revelaron que esta histona se encuentra disminuida en pacientes con EPOC⁶¹. Del mismo modo, pudo observarse que tanto la expresión del ARNm de la HDAC2, como de la proteína, a nivel de tejido pulmonar y del lavado broncoalveolar disminuyen a medida que progresa la enfermedad⁷⁷.

Globalmente, es importante destacar que las controversias existentes entre algunas investigaciones a nivel genético son debidas a diferentes causas como: problemas a la hora de definir los fenotipos

de la enfermedad, variaciones en las frecuencias genotípicas en las diferentes etnias, un tamaño reducido de la muestra de estudio, asociaciones falso positivas debido a estratificación poblacional o múltiples comparaciones. Por último, debemos tener presente que la EPOC es una enfermedad de etiología multifactorial y compleja, por lo cual debemos esperar que estas alteraciones genéticas sólo expliquen una parte de su variabilidad.

Bibliografía

- Peces-Barba G, Barberá JA, Agusti A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Normativa SEPAR-ALAT. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:532-555. Update 2009.
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2004;364:709-21.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch B, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med. 2004;350:2645-53.
- Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D, Saetta M. Pulmonary biomarkers in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:6-14.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T-lymphocytes with FEV1. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:852-7.
- Saetta M, Stefano AD, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:822-6.
- Fabbri L, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:418-424.
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med. 2009;360:2445-54.
- Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased level of chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. Thorax. 2002;57:590-5.
- Wouters EFM, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:638-47.
- Chapman RW, Minnicozzi M, Celly CS, Phillips JE, Kung TT, Hipkin RW, et al. A novel, orally active CXCR1/2 receptor antagonist, SCH527123, inhibits neutrophil recruitment, mucus production, and goblet cell hyperplasia in animal models of pulmonary inflammation. J Pharmacol Exp Ther. 2007;322:486-93.
- Ebert LM, Schaefer P, Moser B. Chemokine-mediated control on T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. Mol Immunol. 2005;42:799-809.
- Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerín L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2006;61:1037-42.
- Núñez-Naveira L, Montero-Martínez C, Ramos-Borbón. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. Arch Bronconeumol. 2007;43:18-29.
- Costa C, Rufino R, Traves SL, Silva JRL, Barnes PJ, Donnelly LE. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. Chest. 2008;133:26-33.
- Kelsen SG, Aksoy MO, Hershman R, Ji R, Li X, Hurford M, et al. Lymphoid follicle cells in chronic obstructive pulmonary disease overexpress the chemokine receptor CXCR3. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:799-805.
- Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2007;4:512-21.
- Lapperre TS, Postma SD, Gosman MME, Snoeck-Stroband JB, Ten Hacken NHT, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. Thorax. 2006;61:115-21.
- Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FSF, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. Eur Respir J. 2007;30:467-71.
- Marin A, Monso E, García M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonization in patients with moderate COPD. Eur Respir J. 2010;35:295-302.
- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1277-85.
- Freeman CM, Martínez FJ, Han MK, Ames TM, Chensue SW, Todt JC, et al. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:1179-88.
- Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Béghe B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:105-10.
- Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:530-4.
- 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. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1218-24.
- Hurst JR, Wilkinson TMA, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. Chest. 2005;127:1219-26.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest. 2005;128:1995-2004.
- Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, Sin DC, Patel SA, Pare PD, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:454-9.
- Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2:367-70.
- 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.
- Agusti A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. Arch Bronconeumol. 2009;45:14-7.
- Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martínez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax. 2009;64:894-900.
- Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF; COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. Chest. 2008;133:350-7.
- Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009;41:631-8.
- Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. Thorax. 2007;62:595-601.
- Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediksdottir B, Janson C, et al. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: results from the BOLD study in Iceland. Respir Med. 2009;103:1548-53.
- Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2009;103:1231-8.
- De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. Eur Respir J. 2006;27:902-7.
- Casanova C, De Torres JP, Montes de Oca M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: aspectos sistémicos y factores pronósticos. Arch Bronconeumol. 2007;43:25-34.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:79-83.
- Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008;31:492-501.
- Casanova C, De Torres JP, Martín MA. EPOC y malnutrición. Arch Bronconeumol. 2009;45:31-5.
- Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, Galdiz JB, Gosker HR, Swallow EB, et al; ENIGMA in COPD Project. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. Thorax. 2008;63:100-7.
- Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1286-93.
- Bolton CE, Stone MD, Edwards PH, Duckers JM, Evans WD, Shale DJ. Circulating matrix metalloproteinase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2009;6:81-7.
- Jimenez R, De Miguel J, Rejas J, Martín A, Gobartt E, Hernandez V, et al. Health, treatment and health care resources consumption profile among Spanish adults with diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. Prim Care Diabetes. 2009;3:141-8.
- Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. Respiration. 2008;75:224-38.
- Di Marco F, Verga M, Reggente M, María Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. Respir Med. 2006;100:1767-74.
- Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damàs JK, et al. Systemic inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD Cohort Study. 2010;35:540-8.
- John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. Chest. 2005;127:825-9.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;107:1514-9.
- Gibbons MA, Sethi T. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: inflammation the missing link. Therapy. 2009;6:805-20.
- De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. 2007;132:1932-8.
- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2006;61:849-53.

56. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:250-5.
57. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest.* 2008;133:1336-43.
58. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, Tal-Singer R. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2009;34:95-102.
59. Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri RA, Haczk A. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2008;9:13.
60. Gooptu B, Lomas DA. Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies. *J Exp Med.* 2008;205:1529-34.
61. Ning W, Li CJ, Kaminski N, Feghali-Bostwick CA, Alber SM, Di YP, et al. Comprehensive gene expression profiles reveal pathways related to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:14895-900.
62. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:3195-9.
63. Gingo MR, Silveira LJ, Miller YE, Friedlander AL, Cosgrove GP, Chan ED, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31:1005-12.
64. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:618-31.
65. Tanaka G, Sandford AJ, Burkett K, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD, et al. Tumour necrosis factor and lymphotoxin a polymorphisms and lung function in smokers. *Eur Respir J.* 2007;29:34-41.
66. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998;102:1369-76.
67. Seifart C, Dempfle A, Plagens A, Seifart U, Clostermann U, Müller B. TNF- α , TNF- β , IL-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tissue Antigens.* 2005;65:93-100.
68. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Elevated CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61:17-22.
69. He JQ, Foreman MG, Shumansky K, Zhang X, Akhbari L, Sin DD, et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax.* 2009;64: 698-704.
70. Cordoba-Lanus E, De Torres JP, Lopez-Aguilar, Rodriguez-Perez M-C, Maca-Meyer N, Montejo-de-Garcini A, et al. Association of IL-6 gene polymorphism and COPD in a Spanish population. *Resp Med.* 2008;102:1805-11.
71. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, Houwing-Duistermaat JJ, Kotz D, Passos VL, et al. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009;10:23.
72. Van Durme YM, Verhamme KM, Aarnoudse AJ, Van Pottelberge GR, Hofman A, Witteman JC, et al. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:375-82.
73. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax.* 2000;55: 1023-7.
74. Arinir U, Klein W, Rodhe G, Stemmler S, Epplen J, Schulte-Werninghaus G. Polymorphisms in the interleukin-8 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Electrophoresis.* 2005;26:2888-91.
75. Matheson M, Ellis J, Raven J, Walters E, Abramson M. Association of IL-8, CXCR2 and TNF- α polymorphisms and airway disease. *J Hum Genet.* 2006;51:196-203.
76. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J.* 2005;25:552-63.
77. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1967-76.