



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Papel de la inflamación en la etiopatogenia de la EPOC

Laura del Puerto-Nevado, Sandra Pérez-Rial, Álvaro Girón-Martínez y Germán Peces-Barba*

Laboratorio de Neumología Experimental, IIS-Fundación Jiménez Díaz, CIBERES, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Respuesta inmune
Mediadores de inflamación
EPOC

La inflamación es una de las primeras respuestas que presenta el sistema inmunitario del organismo para hacer frente a cualquier tipo de agresión. La lesión que produce la inhalación del humo del tabaco desarrolla una respuesta inflamatoria que inicialmente se desencadena de manera innata, como sucede en cualquier tipo de agresión. Posteriormente se ve estimulada por la liberación de diferentes factores químicos que potencian la respuesta inflamatoria y, finalmente, dependiendo del tipo de agresión, llega a activar la inmunidad adquirida que, mediada por la participación de los linfocitos, sirve para establecer una barrera física contra la propagación de la lesión y para promover la recuperación del tejido pulmonar dañado. Sin embargo, el equilibrio entre inflamación y reparación no siempre se mantiene, como sucede en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde aparecen marcados cambios en la arquitectura de las vías aéreas, espacios alveolares y arterias pulmonares, que suponen el trasfondo estructural de los cambios funcionales característicos de esta enfermedad.

Siendo la EPOC una enfermedad básicamente pulmonar, disponemos de datos acerca de la existencia de una inflamación asociada a nivel sistémico. Los orígenes de esta inflamación sistémica no están aclarados, hay información acerca de un origen común directo del humo del tabaco a todos los niveles y datos acerca de una inflamación primaria pulmonar que, por extensión, afecta secundariamente a nivel sistémico. En la presente revisión se describen los principales mecanismos implicados en el proceso inflamatorio existente a nivel pulmonar y a nivel sistémico en la EPOC.

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

Role of inflammation in the etiopathogenesis of COPD

ABSTRACT

Keywords:
Immunity
Inflammatory mediators
COPD

Inflammation is one of the first immune system responses to any type of aggression. As with any type of aggression, the lesion produced by inhalation of tobacco smoke prompts an innate inflammatory response. Subsequently, this lesion is stimulated by the release of various chemical factors that enhance the inflammatory response and, finally – depending on the type of aggression – acquired immunity is activated, which, mediated by lymphocyte participation, serves to establish a physical barrier against the propagation of the lesion and to aid repair of the damaged pulmonary tissue. However, the balance between inflammation and repair is not always maintained, as is the case in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which marked changes appear in the architecture of the airways, alveolar spaces and pulmonary arteries, forming the structural background of the functional changes characteristic of this disease.

COPD is basically a pulmonary disease but data are available on the existence of associated systemic inflammation. The origins of this systemic inflammation are unclear: some information indicates that tobacco smoke is a direct origin common to local and systemic inflammation, while other data point to primary pulmonary inflammation that secondarily produces systemic involvement. The present review describes the main mechanisms involved in both pulmonary and systemic inflammation in COPD.

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

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gpeces@fjd.es (G. Peces-Barba).

Inflamación pulmonar en la EPOC

Respuesta inicial al humo del tabaco. Daño oxidativo

El humo del tabaco contiene un conjunto de más de 4.700 compuestos químicos que incluyen altas concentraciones de oxidantes y de radicales libres¹. A pesar de que en el organismo hay una batería de sistemas antioxidantes, que controlan la producción de oxidantes y sus potenciales efectos negativos, la presencia del humo del tabaco altera el equilibrio existente entre oxidantes y antioxidantes y conduce al sistema a una situación de estrés oxidativo². La primera línea de defensa contra los oxidantes inhalados la conforma el fluido de revestimiento del tracto respiratorio, que forma una interfaz entre las células epiteliales y el ambiente externo. Este fluido contiene agentes antioxidantes, como el ácido ascórbico, el glutatión o el ácido úrico³. Sin embargo, la exposición al humo del tabaco produce cambios importantes en la homeostasis del glutatión, produciendo un descenso en su concentración así como en la actividad de las enzimas involucradas en el ciclo redox de éste⁴. Los componentes del humo del tabaco atraviesan esta barrera protectora produciendo un daño en el epitelio, debido a un incremento en su permeabilidad⁵. Este aumento en la permeabilidad es importante, ya que facilita que los productos tóxicos derivados del tabaco accedan y causen daño en el intersticio pulmonar⁴.

Respuesta inmune innata

La inmunidad innata es una respuesta rápida e inespecífica, donde las células del sistema inmune reconocen y responden a agentes patógenos de forma genérica y, a diferencia del sistema inmune adaptativo, no confieren inmunidad ni protección a largo plazo.

La exposición a agentes directos, infecciosos y/o ambientales, o a productos derivados de la lesión tisular, estrés oxidativo o muerte celular, puede liberar autoantígenos⁶, modificar proteínas, dañar mitocondrias y liberar el ADN de las células apoptóticas. El sistema inmune puede reconocer estos productos como antígenos extraños y desencadenar una respuesta inmunitaria⁷. Sin embargo, estos autoantígenos no son por sí mismos suficientes para el desarrollo de una respuesta inmune, sino que necesitan de la participación de los TLR (*toll-like receptors*), sensores de las células del sistema inmune innato que reconocen los patrones moleculares expuestos por los agentes patógenos en la superficie de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*), e inician la respuesta inmune frente al tejido lesionado^{8,9}. Se ha propuesto que el humo del tabaco desencadena una respuesta inmune innata a través de los daños celular y tisular produci-

dos por los componentes tóxicos de éste¹⁰; esta respuesta inmune inicial desestabiliza la matriz extracelular del parénquima pulmonar y los productos de su ruptura, como el ácido hialurónico y los biglicanos, que actúan como ligandos de los TLR (-2 y -4, respectivamente); que tras su unión, activan la vía de transcripción del NF- κ B (*nuclear factor kappa-B*)⁹, induciendo a las células epiteliales a producir mediadores de inflamación. El resultado final es una respuesta inflamatoria en la que los macrófagos y las células dendríticas descargarán una batería de citocinas y quimiocinas que juntas orquestrarán las condiciones inflamatorias necesarias para activar el sistema inmune adaptativo¹¹.

Mediadores de inflamación

Todo el fenómeno inflamatorio asociado a la entrada de sustancias tóxicas en las vías aéreas está mediado por una serie de proteínas, cuyas funciones van desde la activación de la respuesta hasta la estimulación de la afluencia de células al pulmón, así como la inducción de la diferenciación y la supervivencia de las células inflamatorias o la proliferación y/o activación de las células estructurales, contribuyendo de esta manera al remodelado que tiene lugar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los mediadores que orquestran todo el fenómeno inflamatorio se dividen en: citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento; los más importantes se resumen en la tabla 1.

Además de los mediadores descritos en la tabla 1, hay un último grupo, las proteasas. Existen varios tipos que se clasifican en función de su estructura bioquímica: serinaproteasas (elastasa, catepsina-G y proteinasa-3), cisteinaproteasas (catepsina-B, H, K, L y S) y metaloproteasas de matriz (MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9, 12, 13, 14). Estas últimas, además de proteolizar uno o varios componentes de la matriz extracelular, también usan como sustrato algunas quimiocinas, factores de crecimiento y receptores, lo que indica que además de tener una función importante en el remodelado, tienen una función reguladora en el proceso inflamatorio¹².

La acción proteolítica, tanto de las MMP como de la elastasa, genera fragmentos de matriz extracelular que pueden ser reconocidos como autoantígenos por parte del sistema inmune, colaborando así en la progresión de la enfermedad¹³.

Respuesta inmune adaptativa. Activación de linfocitos T y proliferación celular

La respuesta inmune adaptativa requiere el reconocimiento de antígenos que no son propios durante el proceso llamado "presentación de antígenos" por los TLR. La especificidad del antígeno permite la ge-

Tabla 1
Principales mediadores de la respuesta inmune en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Mediador	Célula productora	Función
Citocinas inflamatorias		
TNF- α	Macrófagos y células epiteliales	Central en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria
IL-1 β	Macrófagos y células epiteliales	Favorece la secreción de quimiocinas
INF- γ	LT CD4+	Activa vías de proteólisis
IP-10	LT CD8+	Amplificar la señal inflamatoria
MIG	LT CD8+	Amplificar la señal inflamatoria
IL-6	Células epiteliales	Interviene en la expansión de las células Th2 y Th17
IL-17A, IL-17F	LT CD4+	Participa en la liberación de quimiocinas de neutrófilos Incrementa la expresión de genes relacionados con las mucinas
Quimiocinas		
MCP-1	Macrófagos y células epiteliales	Reclutamiento de monocitos circulantes a través de la barrera endotelial y epitelial
MIP-1 α	Macrófagos y células epiteliales	Reclutamiento de monocitos circulantes a través de la barrera endotelial y epitelial
IL-8	Macrófagos y células epiteliales	Quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos
L TB $_4$	Macrófagos y células epiteliales	Quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos
GRO α	Células epiteliales	Quimiotaxis de neutrófilos
N- α PGP, PGP	Quimiotaxis de neutrófilos	
Factores de crecimiento		
CS-CSF	Macrófagos	Implicado en la supervivencia de neutrófilos y macrófagos
TGF- β	Células epiteliales	Favorece la proliferación de fibroblastos Incrementa la síntesis de colágeno
EGF	Células epiteliales	Secreción de mucus

neración de respuestas que se adaptan a patógenos específicos. Todo el proceso innato, anteriormente descrito, produce un daño tisular con liberación de nuevos productos, como fragmentos celulares o de la matriz extracelular, que contribuyen a la activación del proceso inmune adaptativo. Este proceso se inicia cuando las células dendríticas inmaduras alertan al sistema inmune adaptativo de la presencia de estos productos de lesión tisular^{8,14}. A continuación, estas células maduran cuando los TLR se unen a sus ligandos y expresan entonces altos valores de proteínas del MHC de clase II y moléculas CD80 y CD86, que se dirigen a los ganglios linfáticos locales, donde presentan los antígenos a los linfocitos T¹⁵. La expresión de IL-12 por las células dendríticas activa el transductor de señal y el activador de la transcripción-4 (STAT-4, *signal transducer and activator of transcription-4*), induce a los linfocitos T a diferenciarse a linfocitos T cooperadores CD4+ tipo 1 (Th1, *T helper-1*), que a su vez producen IFN γ (interferón gamma). En fumadores con EPOC hay un marcado aumento de las células dendríticas maduras en las vías respiratorias periféricas, que probablemente está relacionada con la alta expresión en los pulmones de CCL20, como quimioatrayentes de células dendríticas. Hay también un aumento de los linfocitos T cooperadores CD4+ que expresan STAT-4 en los pulmones.

Es probable que las células lesionadas, necróticas y apoptóticas de los pulmones de los fumadores sean absorbidas por las células dendríticas y presentadas por éstas a las moléculas del MHC de clase I y a los linfocitos T citotóxicos CD8+, linfocitos abundantes en los pulmones de pacientes con EPOC.

Los linfocitos T CD8+ pueden dañar el tejido, bien por una acción citolítica directa o a través de la secreción de citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran el IFN- γ , IP-10 (*interferon-inducible protein-10*) y MIG (*monokine induced by IFN- γ*). Los linfocitos T CD4+ también aparecen en la EPOC centrandose su acción sobre todo en amplificar la señal inflamatoria. Su acción parece ser debida a la liberación de un grupo de citocinas entre las que se encuentra IL-6, IL-17A, IL-17F. Estas células también expresan receptores para IL-23 e IL-18¹⁶.

Los linfocitos T inactivos no pueden entrar en el parénquima pulmonar fuera de los vasos sanguíneos, pero una vez activados por las células dendríticas presentadoras de antígeno pueden situarse en el pulmón por medio de sus receptores de quimiocinas específicos de tejido. En los pulmones de los fumadores con EPOC, los linfocitos T (CD4+ y CD8+) expresan los receptores de quimiocinas CXCR3, CCR5 y CXCR6¹⁷. Los ligandos para los CXCR3 son las quimiocinas CXCL10 y CXCL9, secretadas por los linfocitos T, que aumentan la producción de la metaloproteasa de matriz-12 (MMP-12), facilitando la destrucción del pulmón. La expresión de estos receptores y sus ligandos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad^{17,18}. En este punto, la progresión y gravedad de la enfermedad están determinadas por la capacidad de las células dendríticas de estimular a los linfocitos T.

Los linfocitos T citotóxicos CD8+ son las células predominantes de la EPOC, presentes en las vías respiratorias grandes y pequeñas, en las arterias pulmonares y en el parénquima pulmonar¹⁹. El número de linfocitos T CD8+ en el pulmón se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo y enfisema, lo que sugiere que estas células causan lesiones tisulares en la EPOC. Cualquier célula que muestre moléculas del MHC de clase I puede ser diana de los linfocitos T citotóxicos CD8+. Después de un ataque citotóxico, las células diana mueren a causa de la apoptosis o de la necrosis originadas por la perforina, granzulina o la granzyme-A o B, todas las cuales son enzimas proteolíticas liberadas por los linfocitos T CD8+ en los pulmones de pacientes con EPOC^{20,21}.

Los linfocitos T CD4+ también se encuentran en grandes cantidades en las vías respiratorias y parénquima de fumadores con EPOC. Estas células se activan y son oligoclonales; clones de linfocitos T CD4+ que aparecen en los pulmones, pero no en la sangre, lo que sugiere que su acumulación es el resultado de la estimulación por antígenos distribuidos por todo el pulmón²². Los linfocitos T CD4+ en los pulmones de los fumadores con EPOC expresan STAT-4 e IFN- γ , sugiriendo mayor estimulación antigénica. El número de linfocitos T CD4+

que expresan IFN γ se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo²³, apoyando la hipótesis de que estas células, junto con los linfocitos T CD8+, desempeñan un papel importante en la patogenia de la EPOC. La función efectora de los linfocitos T CD4+ es principalmente mediada por citocinas, que promueven la migración transendotelial de las células inflamatorias al sitio mismo de la lesión. El reclutamiento y la activación de las células inflamatorias, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ y linfocitos B progresan a medida que empeora la EPOC²⁴.

Se ha reportado la presencia de linfocitos B en los ganglios linfáticos de las vías respiratorias y en el parénquima, tanto en pacientes con EPOC como en ratones expuestos al humo del tabaco²⁵. La ausencia de productos bacterianos o virales en los folículos sugiere que estos linfocitos B oligoclonales posiblemente surgen en respuesta a antígenos que proceden directamente del pulmón²⁵. Sin embargo, las infecciones virales y bacterianas podrían ser importantes en perpetuar el proceso inflamatorio y se consideran como la principal causa de las exacerbaciones de la EPOC. Tales infecciones podrían desencadenar una respuesta inmune que culmina con daño pulmonar añadido. De esta forma, el aumento de la función de las células dendríticas, la predisposición genética y la insuficiente regulación inmune resultan en una inmunidad adaptativa potenciada y en la evolución a formas más graves de la EPOC.

La inflamación pulmonar existente en la EPOC grave incluye un gran número de linfocitos T Th1 oligoclonales activados²², linfocitos B²⁵ y linfocitos T CD8+, que persisten durante años, incluso después de cesar el hábito de fumar²⁶, lo que sugiere un proceso de autoperpetuación que es una de las características de las enfermedades autoinmunes. Esta cadena de eventos sugiere que la respuesta inmune adaptativa en la EPOC, junto con su persistencia después de dejar de fumar, podría ser debida a una respuesta a autoantígenos. Tras un período inicial en el que esta posibilidad sólo podía plantearse como hipótesis²⁷⁻²⁹, más recientemente hemos podido conocer los primeros datos que podrían avanzar hacia la confirmación de esta hipótesis. Entre estos datos se encuentran la presencia de anticuerpos antielastina, que se correlacionan con el grado de enfisema¹³, el desarrollo de un primer modelo experimental de desarrollo de enfisema autoinmune en ratas obtenido tras desarrollar anticuerpos anticélulas endoteliales en respuesta a la inyección intraperitoneal de células endoteliales xenogénicas³⁰ o, más recientemente, la descripción de nuevos autoantígenos relacionados con la EPOC^{31,32}. Por lo tanto, hay datos muy significativos que apoyarían la existencia de un proceso autoinmune en el desarrollo de la EPOC, aunque por ahora se trata de datos aislados que necesitan de confirmación.

Como resultado de todos estos procesos inflamatorios, el tejido sufre una remodelación en las vías respiratorias pequeñas y alvéolos que engrosa la pared de dichas vías, lo que reduce su diámetro, aumenta su resistencia al flujo, destruye los alvéolos y agranda los espacios aéreos³³.

Diversos autores han encontrado una relación entre la inflamación y el grosor de todos los compartimientos de la pared³⁴. Este aumento de grosor de la pared también se observó en fumadores con síntomas de obstrucción crónica de las vías aéreas, y no así en fumadores asintomáticos y con función pulmonar normal, lo que indica la presencia de una reparación eficaz cuya función sería preservar la estructura básica encargada del proceso del intercambio gaseoso en el parénquima pulmonar³⁵. Cuando la reparación no es eficaz existe remodelado, los componentes de la matriz se desorganizan, pierden sus características y su distribución anatómica originales y provocan un cambio en las propiedades elásticas tisulares.

Otro mecanismo que también participa en el proceso de homeostasis y remodelado dependiente de la inflamación es la apoptosis, mecanismo finamente regulado, fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del tejido normal y que se encuentra en equilibrio con la proliferación y la diferenciación celular. La apoptosis está involucrada en el desarrollo de la EPOC debido a su interacción con la respuesta inflamatoria que tiene lugar, añadiendo una complejidad extra al entramado de procesos que tienen lugar en la patogenia de la enfermedad.

La afluencia, entre otros, de neutrófilos y linfocitos T CD8+ al pulmón contribuye activamente en los fenómenos de apoptosis. Los neutrófilos liberan la elastasa neutrofilica, que se une a un receptor fosfatidilserina del macrófago y produce una menor efectividad en la fagocitosis de las células epiteliales apoptóticas por parte de ellos, y contribuye a un mantenimiento del estado inflamatorio. Por otro lado, la presencia de linfocitos T CD8+ citotóxicos puede inducir directamente apoptosis en células epiteliales alveolares mediante la secreción de perforinas, granzima-B y TNF- α ³⁶.

La liberación de proteasas produce una destrucción directa de la matriz extracelular causando una pérdida de las interacciones de la célula y la matriz extracelular, lo cual es una señal de inducción de apoptosis. A esta forma de muerte celular programada inducida por ese desequilibrio se la conoce con el término de anoikis. Además, determinadas proteasas pueden ser inductoras de la muerte celular por apoptosis; datos recientes sugieren que MMP-7 activa Fas ligando induciendo este proceso³⁶.

Estudios recientes han observado también que la presencia de estrés oxidativo en los pulmones de los pacientes con EPOC se correlaciona con bajos valores del VEGF (*vascular endothelial growth factor*) en estos pacientes³⁷. Este factor de crecimiento está presente de forma abundante en el pulmón sano y tiene un papel antiapoptótico en células del endotelio vascular³⁸.

Inflamación sistémica en la EPOC

La respuesta inflamatoria pulmonar supone un incremento del infiltrado celular compuesto por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, un aumento de citocinas proinflamatorias, así como un aumento del estrés oxidativo provocado por la inhalación de humo de tabaco u otros gases nocivos³⁹. Del mismo modo, se ha observado que en la circulación sistémica también tiene lugar un incremento de células inflamatorias, citocinas y un aumento del estrés oxidativo. De esta manera, queda patente que el desarrollo de la EPOC tiene mucho que ver con los efectos sistémicos que se manifiestan posteriormente en pacientes con esta enfermedad⁴⁰.

En muchos estudios sobre la EPOC se han observado alteraciones en el valor existente de neutrófilos y linfocitos en sangre periférica. De hecho, se ha demostrado que la activación de neutrófilos en sangre periférica tiene como resultado la potenciación de las respuestas migratorias y citotóxicas⁴¹. En un estudio llevado a cabo por Noguera et al⁴² se analizó la expresión de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) y la expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos circulantes de pacientes con EPOC. En este sentido, se observó que, respecto a los sujetos control, los pacientes clínicamente estables presentaban mayor expresión de CD11b/CD18 en neutrófilos circulantes, así como un descenso en la expresión de ICAM-1. Además, estos mismos autores mostraron que en estos pacientes con EPOC, los neutrófilos circulantes en sangre presentaban mayor producción de ROS en comparación con los no fumadores y con los sujetos fumadores sin EPOC⁴³. En otro estudio, Burnett et al⁴⁴ demostraron que los neutrófilos aislados de pacientes con EPOC presentaban un aumento de la quimiotaxis y proteólisis extracelular. Por el contrario, Cataldo et al⁴⁵ no encontraron diferencias en la secreción de MMP-9 por parte de los granulocitos circulantes comparando entre pacientes con EPOC y sujetos control. De este modo, las implicaciones patogénicas de la mayoría de estos hallazgos no están del todo aclaradas, siendo por ahora necesario disponer de más información a través de estudios no exclusivamente transversales, que empleen grupos numerosos de pacientes bien diferenciados y en diferentes fases de desarrollo de la enfermedad.

En cuanto a los linfocitos, son menos los estudios llevados a cabo. Sin embargo, se ha demostrado que su función también está alterada en la EPOC. Un ejemplo de ello es el estudio de Hageman et al⁴⁶, donde se demostró que la activación de la enzima nuclear poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP-1) desencadenada tras la inducción del daño en el ADN era más prevalente en linfocitos de sangre periférica de pa-

cientes con EPOC que en linfocitos de sujetos sanos. Este hecho supone que la activación de PARP-1 contribuye a la fisiopatología sistémica de la enfermedad.

Los monocitos circulantes también están implicados en la respuesta inflamatoria sistémica presente en la EPOC. A este respecto, los monocitos aislados de estos pacientes liberan significativamente más MMP-9, IL-6 y MCP-1 que los monocitos de sujetos control⁴⁷. Sin embargo, presentan menor expresión de IL-8 e ICAM-1. También presentan mayor activación de NF- κ B, sugiriendo que este factor de transcripción puede estar implicado en la activación de los monocitos circulantes en pacientes con esta enfermedad.

Mediadores de inflamación sistémica

Son muchas las investigaciones centradas en los aspectos sistémicos de la EPOC que coinciden en que en esta enfermedad hay un aumento de los valores de mediadores inflamatorios circulantes en sangre. En un estudio llevado a cabo por Gal et al⁴⁸ se estableció una relación entre la presencia de EPOC y varios marcadores de inflamación sistémica, como la PCR (proteína C reactiva), fibrinógeno, leucocitos, TNF- α , IL-6 e IL-8. En un estudio llevado a cabo en 102 pacientes con EPOC se demostró que una FEV₁ baja se correspondía con los valores más elevados de PCR, relacionándolo así con la inflamación sistémica. Además, los individuos cuyos valores de PCR en sangre eran elevados, presentaban menor fuerza muscular, menor resistencia al ejercicio prolongado y peor estado de salud⁴⁹. En este sentido, es posible que el deterioro de la masa muscular en individuos con EPOC se deba al estrés oxidativo generado por la respuesta inflamatoria⁵⁰. También se ha reportado que los valores altos de fibrinógeno en sangre están asociados con una pérdida de función pulmonar, así como con un mayor riesgo de presentar EPOC⁵¹.

En cuanto a los valores de citocinas proinflamatorias, está demostrada una mayor presencia en la sangre circulante de los enfermos con EPOC de IL-6 y TNF- α (fig. 1)⁵².

Origen de la inflamación sistémica

El origen de la inflamación sistémica existente en los pacientes con EPOC no está aclarado. Por un lado, el humo del tabaco está implicado en muchas de las enfermedades extrapulmonares, como las cardiovasculares, por lo que el tabaco por sí sólo podría contribuir al proceso de inflamación sistémica observado en pacientes con EPOC⁴¹. En este sentido, se ha demostrado que tanto en fumadores de reciente comienzo como en fumadores pasivos hay una disfunción del endotelio vascular así como un aumento del estrés oxidativo^{53,54}.

Por otro lado, se ha sugerido que la respuesta inflamatoria pulmonar también puede ser la que desencadene posteriormente una respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Vernoy et al⁵⁵ se demostró que los valores de IL-8 y sTNFR (*soluble tumor necrosis factor receptor*) en esputo y plasma no se correlacionaban, sugiriendo que la inflamación sistémica no se debía a un exceso de mediadores inflamatorios procedentes de la respuesta inflamatoria desencadenada en los pulmones. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos estudios que aclaren la posible implicación de la respuesta inflamatoria existente a nivel pulmonar sobre la inflamación sistémica.

En el contexto clínico de la valoración del paciente con EPOC ya no se entiende una evaluación exclusiva pulmonar, sino que se extiende hacia la consideración de una enfermedad más compleja, que en estadios avanzados conlleva la presencia de diferentes afectaciones extrapulmonares. Independientemente de que estas afectaciones o comorbilidades asociadas sean coincidentes u originadas por la enfermedad pulmonar, su existencia supone un diferente grado de afectación del paciente que condiciona su evolución y pronóstico. Por lo tanto, es importante abordar la enfermedad desde este punto de vista y emprender nuevos estudios que aporten más luz acerca de la implicación

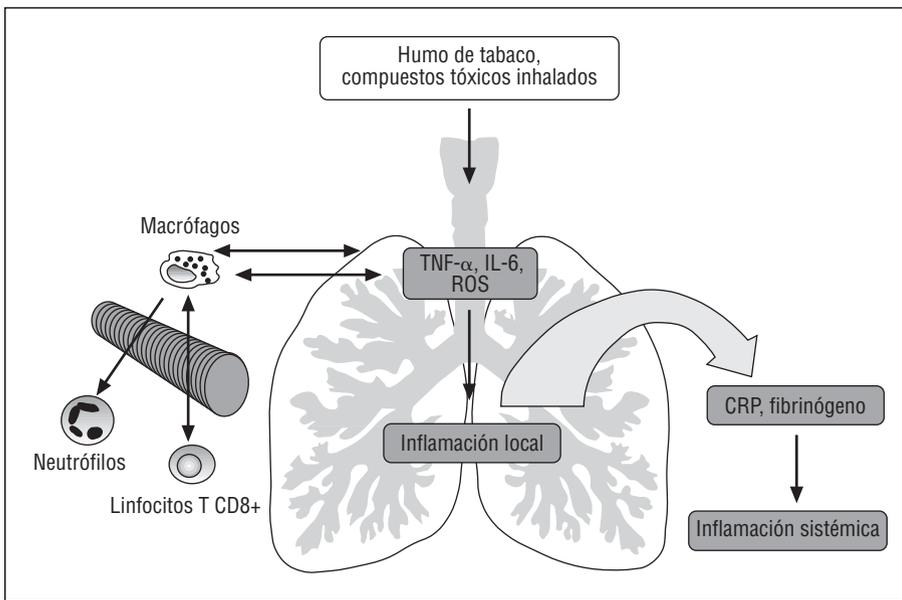


Figura 1. Esquema del proceso de inflamación que tiene lugar durante el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

que tiene la afectación pulmonar sobre la inflamación sistémica. Sólo así será posible el desarrollo de nuevas terapias que mejoren la respuesta de los pacientes con EPOC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rahman IMW. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996;51:348-50.
- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:50-60.
- Enami S HM, Colussi AJ. Acidity enhances the formation of a persistent ozonide at aqueous ascorbate/ozone gas interfaces. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:7365-9.
- Li XY, Donaldson K, MacNee W. Mechanisms of cigarette smoke induced increased airspace permeability. *Thorax*. 1996;51:465-71.
- Jones JG, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet*. 1980;1:66-8.
- Rao T, Richardson B. Environmentally induced autoimmune diseases: potential mechanisms. *Environ Health Perspect*. 1999;107 Suppl 5:737-42.
- Krieg AM, Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol Rev*. 2007;220:251-69.
- Parker LC, Prince LR, Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:199-207.
- Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. Role of toll-like receptors in respiratory diseases. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:135-42.
- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301-5.
- Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:823-35.
- Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82:1375-81.
- Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13:567-9.
- McWilliam AS, Napoli S, Marsh AM, Pemper FL, Nelson DJ, Pimm CL, et al. Dendritic cells are recruited into the airway epithelium during the inflammatory response to a broad spectrum of stimuli. *J Exp Med*. 1996;184:2429-32.
- Lambrecht BN, Prins JB, Hoogsteden HC. Lung dendritic cells and host immunity to infection. *Eur Respir J*. 2001;18:692-704.
- Górska KM-WM, Krenke R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:89-96.
- Freeman CM, Curtis JL, Chensue SW. CC chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 6 expression by lung CD8+ cells correlates with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Am J Pathol*. 2007;171:767-76.
- Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, Turato G, Buonsanti C, Baraldo S, et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1404-9.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:711-7.
- Vernooy JH, Moller GM, Van Suylen RJ, Van Spijk MP, Cloots RH, Hoet PH, et al. Increased granzyme A expression in type II pneumocytes of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:464-72.
- Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, Tsoumakidou M, Tsiligianni I, Klimathanaki M, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest*. 2004;125:71-6.
- Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, Mitchell JD, Cosgrove GP, Brown KK, et al. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:590-6.
- Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, Gnemmi I, Ricciardolo FL, Oates T, et al. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;24:78-85.
- Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:105-10.
- Van der Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, Melgert BN, Luinge MA, Geerlings M, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: A role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:751-8.
- Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:339-40.
- Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax*. 2003;58:832-4.
- Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;24:3-5.
- Cosio MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2445-54.
- Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Choe KH, Moore M, Sullivan A, Nicolls MR, et al. An animal model of autoimmune emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:734-42.
- Kuo YB, Chang CA, Wu YK, Hsieh MJ, Tsai CH, Chen KT, et al. Identification and clinical utility of anti-cytokeratin 18 autoantibody in COPD. *Immunol Lett*. 2010;128:131-6.
- Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Cszizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:156-63.
- Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978;298:1277-81.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-53.
- Saetta M, Di Stefano A, 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;157 3 Pt 1:822-6.
- Demedts IK DT, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res*. 2006;7:53.

37. Kanazawa H YJ. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. *Chest*. 2005;128:3191-7.
38. Tuder RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Salvemini D, et al. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:88-97.
39. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
40. 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.
41. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:26-33.
42. 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 5 Pt 1:1664-8.
43. 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.
44. Burnett D, Chamba A, Hill SL, Stockley RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet*. 1987;2:1043-6.
45. Cataldo D, Munaut C, Noel A, Frankenne F, Bartsch P, Foidart JM, et al. Matrix metalloproteinases and TIMP-1 production by peripheral blood granulocytes from COPD patients and asthmatics. *Allergy*. 2001;56:145-51.
46. Hageman GJ, Larik I, Pennings HJ, Haenen GR, Wouters EF, Bast A. Systemic poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation, chronic inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Free Radic Biol Med*. 2003;35:140-8.
47. Aldonyte R, Jansson L, Piitulainen E, Janciauskiene S. Circulating monocytes from healthy individuals and COPD patients. *Respir Res*. 2003;4:11.
48. 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.
49. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006;61:17-22.
50. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gómez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:485-9.
51. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1008-11.
52. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150 5 Pt 1:1453-5.
53. Dietrich M, Block G, Benowitz NL, Morrow JD, Hudes M, Jacob P 3rd, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer*. 2003;45:176-84.
54. Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow JD, Norkus EP, Traber MG, et al. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F(2)-isoprostanes in plasma of smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:7-13.
55. 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.