

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Theodore S. Kapellos, Universidad de Bonn

Traducción: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria diversa cuyas características incluyen la obstrucción persistente de las vías aéreas pequeñas de los pulmones, la destrucción del tejido alveolar y bronquitis crónica. Se estima que en torno a 328 millones de persona sufren EPOC por todo el mundo, aunque este número podría aumentar significativamente pronto. Se ha sugerido que esta enfermedad será la tercera causa de muerte en 2020 y se ha predicho que supondrá un 7% del total de muertes en 2030. La EPOC afecta a hombres y mujeres por igual, con un pico de aparición entre los 30 y los 40 años, disminuyendo progresivamente la calidad de vida. Esta característica tiene importantes consecuencias socioeconómicas, ya que la hospitalización de los pacientes y los costes de tratamiento son considerablemente elevados.

Los orígenes de la EPOC son principalmente ambientales, aunque se ha demostrado que existen factores genéticos que juegan un importante papel. Por ejemplo, se ha identificado la deficiencia del inhibidor de proteasa α 1-antitripsina como la principal causa genética de progresión a EPOC en humanos. Fumar cigarrillos es la principal causa de desarrollar la enfermedad, mientras que la exposición a gases tóxicos ocupacionales o polvo, el uso de combustible de biomasa, polución y el estado socioeconómico del sujeto afectado pueden contribuir a desarrollar la enfermedad. La importancia de los factores ambientales en el desarrollo de EPOC se ve reflejado en la expansión de esta patología: es más prevalente en países industrializados de Europa y Norteamérica y en países en vías de desarrollo de Sudamérica y regiones del Oeste del Pacífico. Sin embargo, se trata de algo especulativo, ya que la falta de consenso en el diagnóstico y la frecuente clasificación errónea en otras enfermedades respiratorias hace complejo estimarla de forma adecuada.

Los pacientes afectados experimentan síntomas variados, cuya gravedad depende del estadio de la enfermedad. La disnea crónica progresiva (falta de aliento durante más de un mes) es la característica principal, mientras que la tos y producción de esputo se ha reportado en un tercio de los pacientes. La EPOC es bien conocida por su heterogeneidad y por ello, la limitación de las vías aéreas no siempre coincide con la falta de aliento y la producción de esputo. Además, algunos pacientes pueden presentar opresión en el pecho y sibilancias, lo que añade una capa de complejidad extra para un diagnóstico correcto. Finalmente, los pacientes sufren a veces de fatiga, pérdida de peso y anorexia, que se corresponden con exacerbaciones de la enfermedad debido a infecciones bacterianas y virales. Por lo tanto, es importante que los clínicos consideren múltiples factores para un diagnóstico correcto.

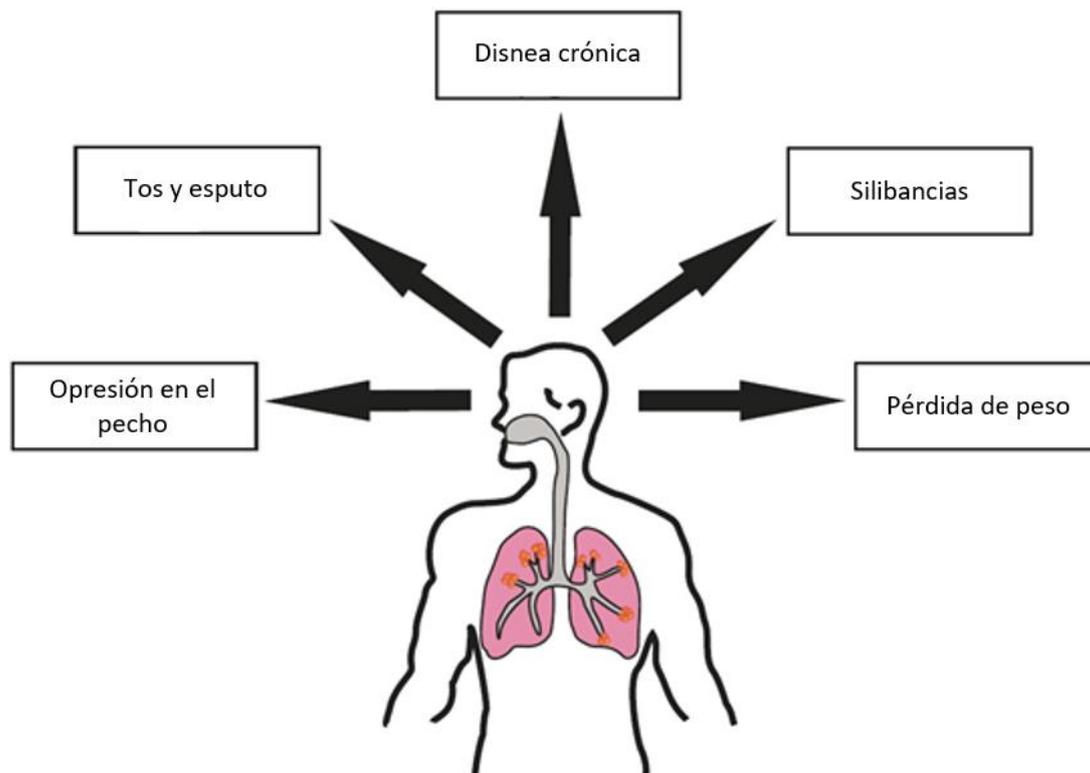


Figura 1: Síntomas clave de la EPOC. Los síntomas clave de la EPOC incluyen producción de esputo, responsable de la obstrucción irreversible de las vías áreas menores, disnea progresiva, y tos persistente. Los pacientes también pueden experimentar opresión en el pecho y silibancias, aunque estos síntomas no siempre se presentan con tos crónica. En los casos más graves de EPOC, o en pacientes con exacerbaciones de la enfermedad, puede aparecer fatiga, anorexia y pérdida de peso, indicativo de una inflamación sistema en curso.

La EPOC se desencadena cuando células epiteliales bronquiales dañadas liberan mediadores proinflamatorios para reclutar leucocitos. Neutrófilos y monocitos de la sangre, así como macrófagos alveolares residentes de tejidos, son los primeros en responder, y juntos, crean un ambiente altamente inflamatorio mediante la secreción de citocinas, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas. También se han encontrado células dendríticas en los pulmones de pacientes, mientras que el papel de los eosinófilos aún no se ha determinado. La activación de la inmunidad innata provoca la activación de las células del sistema adaptativo, pero no se sabe que causa su movilización en los pulmones. Se ha propuesto que el estrés oxidativo y algunos mecanismos de autoinmunidad podrían estar involucrados, pero se requiere más investigación para contestar correctamente esta pregunta. Los linfocitos T CD4+ cooperadores se diferencian a fenotipos Th1 y Th17, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8+, que son los predominantes en los pulmones de los pacientes, inducen la muerte de las células epiteliales. Finalmente, algunos estudios han detectado autoanticuerpos en el fluido broncoalveolar, lo que sugiere la presencia de células B en este tejido.

A pesar de los esfuerzos combinados de la academia y la industria farmacéutica, no hay un tratamiento que revierta completamente la obstrucción de las vías aéreas. Los tratamientos actuales están centrados en aliviar los síntomas y reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones de la enfermedad. Los broncodilatadores son la primera

elección como opción de mantenimiento para casos leves, mientras que la combinación de terapias con corticoesteroides se usan para atenuar la inflamación pulmonar de pacientes con casos graves y exacerbaciones. Sin embargo, el incremento observado en estudios epidemiológicos hace urgente el diseño de terapias efectivas. De hecho, actualmente se están probando distintas estrategias, algunas de las cuales están en fases tempranas en ensayos clínicos, como los inhibidores de la fosfodiesterasa, receptores de interleucina o inhibidores de señalización por quinasas.

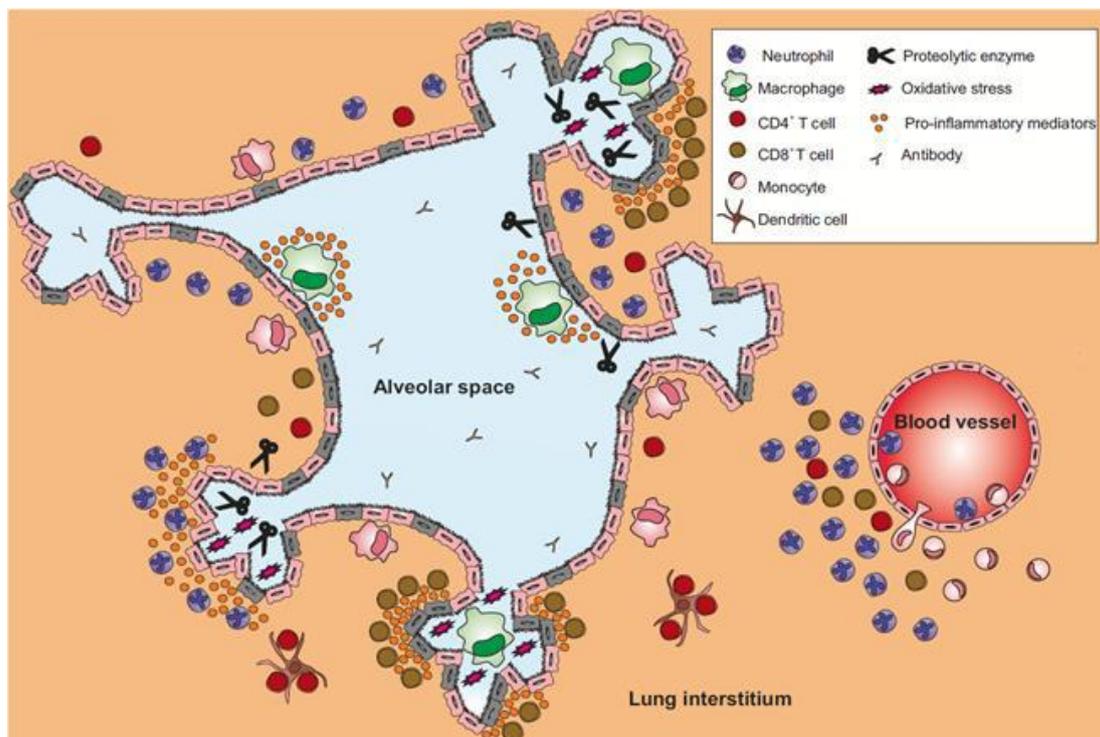


Figura 2. Células del Sistema inmunitario responsables de la patofisiología de la EPOC. La activación de las células epiteliales por inhalación de partículas, causa la liberación de mediadores proinflamatorios en los bronquios, que reclutan neutrófilos y monocitos del torrente sanguíneo. Junto a los macrófagos alveolares residentes de los pulmones, estas células crean un ambiente inflamatorio mediante la secreción de citocinas, quimiocinas, enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno, que favorece la amplificación de la respuesta inmunitaria, así como la destrucción de tejido alveolar. Las células dendríticas infiltran los bronquios inflamados y contribuyen a la patología activando células T CD4+ cooperadoras, que a su vez se diferencian a Th1 y Th17 para luchar contra la enfermedad. Además, las células T citotóxicas CD8+ se acumulan en los tejidos pulmonares y promueven daño en el epitelio alveolar y muerte celular. Finalmente, algunos estudios han detectado la presencia de autoanticuerpos (detectados en el fluido broncoalveolar de paciente), lo que implica que las células B (no mostradas en esta imagen) también juegan un importante papel en la progresión de la enfermedad.