

Patogénesis

EL ORIGEN DE LA OBSTRUCCIÓN

La limitación al flujo aéreo en pacientes con EPOC, es el denominador común que se observa en la enfermedad de la vía aérea pequeña y el enfisema. Aunque a la fecha no está claro porqué algunos evolucionan hacia la bronquitis y otros tienen predominantemente enfisema. Existe actualmente un debate acerca del origen de la obstrucción de la vía aérea en EPOC. Por un lado, se cree que es fundamentalmente debida a la obstrucción del lumen de la vía aérea pequeña como resultado de una bronquiolititis. Por otro lado, se piensa que la limitación del flujo aéreo se debe a la pérdida de la elasticidad y cierre de las vías aéreas pequeñas producto de la destrucción del parénquima. La pérdida de la elasticidad del pulmón puede ocurrir en EPOC aun en la ausencia de enfisema y es probable que sea un factor importante a la obstrucción de la vía aérea en los pacientes con EPOC. Es probable que ambos mecanismos tengan un papel en grado variable para producir limitación el flujo aéreo en la mayoría de los pacientes.^{1,2}

PATOGÉNESIS Y PATOLOGÍA

La inflamación de las vías aéreas y el parénquima pulmonar tiene, sin duda un papel relevante en la patogénesis de la EPOC. El humo del cigarro, es el proveedor de los desencadenantes de la inflamación. Se pueden identificar 3 regiones anatómicas que explican, no solamente el cuadro clínico de la EPOC, sino todo el espectro de su clasificación. La primera región es la de los bronquios mayores y aquéllos cuyo calibre es mayor de 2 mm y su afección explica los síntomas de la bronquitis crónica como tos crónica y expectoración. El daño de la vía aérea pequeña que se refiere a los bronquios menores de 2 mm explica la mayor parte de la limitación del flujo aéreo en ausencia de enfisema, mientras que la destrucción del parénquima pulmonar, mejor conocida enfisema, explica la limitación del flujo aéreo que no es debida a lesión de la vía aérea pequeña.³ Las dos últimas explican la disnea que acompaña al paciente con EPOC. Sin embargo, se requieren estudios para determinar el daño de cual región se asocia más a la sensación de falta de aire que aflige al paciente con EPOC. Independientemente de

la región afectada, la inflamación está presente desde el principio de la enfermedad. Los cambios inflamatorios que se observan como parte de la respuesta inflamatoria inmune innata y adaptativa de la EPOC es una muestra de ello.

Dependiendo de la susceptibilidad que cada uno de los fumadores tiene al humo del cigarro, el sujeto puede desarrollar simplemente bronquitis crónica o bien progresar a limitación del flujo aéreo asociada a enfermedad de la vía aérea pequeña o enfisema.³ Las recientes aportaciones de Hogg⁴ y colaboradores sugieren que en la medida que la EPOC empeora, de acuerdo a la clasificación del GOLD, incrementan también las evidencias de inflamación histológica en la vía aérea.

BRONQUITIS CRÓNICA

Los síntomas típicos de tos crónica durante cuando menos 3 meses al año por dos años están relacionados a hiperplasia de las glándulas submucosas de los bronquios que tienen un calibre mayor de 2 mm y se ha demostrado que existe un infiltrado inflamatorio en el aparato secretor de moco desde los inicios de la enfermedad.⁴⁻⁶

ENFERMEDAD DE LA VÍA AÉREA PEQUEÑA

Los bronquios de menor calibre y los bronquiolos cuyo diámetro es menor de 2 mm representan el sitio de mayor resistencia en la obstrucción que ocurre en la EPOC.^{6,7} Recientemente han aparecido evidencias que señalan que la inflamación de la vía aérea pequeña está presente desde las etapas tempranas de la EPOC y que la inflamación es mayor en la medida que empeora la limitación del flujo aéreo medida por el FEV₁.⁶ Además hay evidencias de que existen exudados inflamatorios de moco en la vía aérea pequeña que incrementan en la medida que empeora la EPOC, relación que se ha observado también con el engrosamiento y remodelamiento de la vía aérea.

ENFISEMA

Clásicamente el enfisema se define como la destrucción de las paredes alveolares que da como resultado ensanchamiento de los espacios alveolares y una reducción

consecuente del área de intercambio gaseoso en el pulmón. La inhalación crónica de los componentes del tabaco y la inflamación parecen ser el común denominador de las diferentes hipótesis que explican los mecanismos del enfisema. La hipótesis del desequilibrio proteasa-antiproteasas es la mejor conocida.⁸ No obstante no es la única. El papel del estrés oxidativo,⁹⁻¹¹ la apoptosis, la senescencia,¹²⁻¹⁴ el envejecimiento¹⁰ y la combinación de todos ellos pueden desempeñar un papel importante. El cualquier caso, el incremento de neutrófilos y macrófagos y sus productos proteolíticos así como otras moléculas presentes, rebasan las defensas antiproteolíticas y ocurre la destrucción de las fibras elásticas del pulmón.

MEDIADORES INFLAMATORIOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA EPOC

Los mecanismos patogénicos de la EPOC empiezan a comprenderse mejor,¹⁵ actualmente se sabe que están involucradas diferentes células y mediadores inflamatorios los cuales interactúan para generar la reacción inflamatoria de la EPOC. Entre las células identificadas en el proceso se encuentran: Macrófagos alveolares, polimorfonucleares (PMN), linfocitos T (CD8 + citotóxico) y células epiteliales.

La patogénesis actual implica la activación del macrófago y la célula epitelial,^{16,17} por los productos tóxicos del cigarro, humo de leña o de irritantes inespecíficos. Esta activación a su vez provoca la liberación de diferentes mediadores inflamatorios que promueven la quimiotaxis y activación de linfocitos T y PMN, incrementando el proceso inflamatorio. Entre los mediadores inflamatorios involucrados se encuentran: Leucotrieno B₄, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 8 y el factor quimiotáctico de neutrófilos entre otros.

La activación de PMN y macrófagos provoca la liberación de diferentes proteasas las cuales, son responsables de la destrucción de los bronquiolos y del parénquima pulmonar.¹⁶ En condiciones normales, estas proteasas, son inhibidas por la α 1 antitripsina. En las personas que desarrollan EPOC (15% de los fumadores), hay una alteración o desequilibrio de este sistema llamado proteasa/antiproteasa, lo que propicia parte del daño que se le atribuye al tabaquismo.

REFERENCIAS

1. Baraldo S, Saetta M, Cosio MG. Pathophysiology of the small airways. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 465-472.

2. Corsico A, Milanese M, Baraldo S, Casoni GL, Papi A, et al. Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction. *J Appl Physiol* 2003; 95: 441-447.
3. Patel B, Make B, Coxson HO, Muller NL, Pillai S, et al. Airway and arenchymal disease in chronic obstructive pulmonary disease are distinct phenotypes. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 533.
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-2653.
5. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1633-1639.
6. Hogg JC, Maclem Pt, Thurlbeck WM. Site and nature of airways obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-1360.
7. Tudor RM, McGrath S, Neptune E. The pathobiological mechanisms of emphysema models: what do they have in common? *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 67-78.
8. Sirianni FE, Chu FSF, Walker DC. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1532-1537.
9. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000; 117: 684-694.
10. Tudor RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart, Kasara Y, 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.
11. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120: 483-495.
12. Chan JY, Han X, Kan YW. Cloning of Nrfl, an NF-E2-related transcription factor, by genetic selection in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11371-11375.
13. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 313-322.
14. Barnes PJ. Molecular genetics of COPD. *Thorax* 1999; 54: 245-252.
15. Stockley RA. The role of the proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 109S-113S.
16. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patient with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-816.