

Mecanismos inmunológicos de la respuesta inflamatoria en EPOC

Juan M. Reséndiz-Hernández,^{*,‡} Ángel Camarena,^{*} Gloria Pérez-Rubio,^{*,‡} Ramcés Falfán-Valencia^{*} ✉

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas;^{*} Postgrado en Ciencias Biológicas, UNAM[‡]
Trabajo recibido: 24-II-2011; aceptado: 11-III-2011

RESUMEN. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una enfermedad crónica compleja que involucra diversos tipos de células y mediadores inflamatorios. Las relaciones entre estos tipos de células, citocinas y la secuencia de eventos que culmina con limitación progresiva del flujo de aire y destrucción del parénquima pulmonar, no es del todo clara. Se reconoce como una enfermedad sistémica con importantes manifestaciones extrapulmonares que tienen repercusiones en diferentes órganos. Diversos problemas de salud se inician por fumar tabaco, empezando por el daño directo del tejido pulmonar por gases nocivos contenidos en el humo de cigarro y, posteriormente, por la activación directa de macrófagos, neutrófilos y células residentes del tejido por partículas del humo y/o por la inducción de procesos de reparación. Existen dos hipótesis que tratan de explicar esta respuesta anormal: 1) un desequilibrio en el sistema oxidantes/antioxidantes y 2) un desequilibrio en el sistema proteasas/antiproteasas. Con respecto a los mecanismos celulares involucrados en el proceso inflamatorio local, se ha descrito el papel que juegan los linfocitos T CD8+ activados por señales de alarma producidas por células presentadoras de antígeno, que a su vez han sido activadas por exposición a patógenos, toxinas, daño mecánico y humo de cigarro.

Palabras clave: EPOC, inflamación pulmonar, citocinas, mediadores inflamatorios, proteínas de fase aguda.

ABSTRACT. Chronic obstructive pulmonary disease is a complex chronic disease involving several types of cells and inflammatory mediators. The relationship between these cell types, cytokines, and the sequence of events culminating with progressive limitation of airflow and lung parenchyma destruction is not clear. It is recognized as a systemic disease with extrapulmonary implications in different organs. Several health problems are started by smoking snuff, beginning with the direct damage of lung tissue by harmful gases contained in cigarette smoke and subsequently by direct activation of macrophages, neutrophils and tissue resident cells by smoke particles and/or induction of repair processes. There are two hypotheses that attempt to explain this abnormal response: 1) an imbalance in the oxidant/anti-oxidants and 2) an imbalance in the protease/anti-proteases. About to cellular mechanisms involved in the local inflammatory process, has described the role of CD8 + T cells activated by alarm signals produced by antigen-presenting cells, which in turn have been activated by exposure to pathogens, toxins, mechanical damage and cigarette smoke.

Key words: COPD, lung inflammation, cytokines, inflammatory mediators, acute phase proteins.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una enfermedad crónica compleja que involucra diversos tipos de células y mediadores inflamatorios. Las relaciones entre estos tipos de células, citocinas y la secuencia de eventos que culmina con limitación progresiva del flujo de aire y destrucción del parénquima pulmonar no es del todo clara.¹ Se han realizado numerosos estudios que ofrecen evidencias acerca de que la EPOC es una condición caracterizada por una respuesta inflamatoria anormal localizada en los pulmones con un bajo grado de inflamación sistémica.²⁻⁵ Recientemente, ha sido reconocida como una enfermedad sistémica

con importantes manifestaciones extrapulmonares que tienen repercusiones en diferentes órganos. Se han asociado diversas complicaciones con una respuesta inflamatoria sistémica, como pérdida de peso, disfunción del músculo esquelético y osteoporosis, pero más recientemente también en la progresión de aterosclerosis y enfermedad arteriocoronaria, ansiedad, depresión y alta prevalencia de cáncer de pulmón.

Los mecanismos fundamentales de la inflamación sistémica en EPOC son de gran interés porque representan una gran parte de la mortalidad y morbilidad de los pacientes con EPOC.⁶ El factor de riesgo más claramente asociado para desarrollar EPOC es fumar cigarro, aunque en algunos países en vías de desarrollo también

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

se ha asociado con la quema de biocombustibles (principalmente leña y carbón, referidos como biomasa).⁷ Entre el 15 y 20 por ciento de los fumadores desarrollan EPOC clínicamente sintomática a lo largo de su vida.⁸ Diversos problemas de salud pueden iniciarse por fumar tabaco. Primeramente, el daño directo del tejido pulmonar por gases nocivos contenidos en el humo de cigarro. En segundo lugar, la activación directa de macrófagos, neutrófilos y células residentes del tejido por partículas del humo y/o por la inducción de procesos de reparación.⁹ El humo de cigarro induce daño pulmonar, seguido por un proceso natural de reparación. Cuando el proceso normal de reparación es obstaculizado puede ocurrir una respuesta aberrante en los tejidos, resultando en el desarrollo de características patológicas observadas en la enfermedad.¹⁰

INFLAMACIÓN PULMONAR

La EPOC es una condición caracterizada por inflamación de la vía aérea, destrucción y remodelación del parénquima pulmonar; resultando en obstrucción del flujo espiratorio de aire, hiperinflación pulmonar con pérdida de la retractilidad elástica y finalmente un inadecuado intercambio gaseoso. El daño tisular con remodelación y engrosamiento de la pared, inflamación y fibrosis de las vías aéreas pequeñas parece jugar un papel importante en la patogénesis de la EPOC.¹¹ La inflamación del parénquima pulmonar, el estrés oxidativo, apoptosis y eventual proteólisis resulta en una destrucción enfisematosa de la pared alveolar.¹²

Existen dos hipótesis que tratan de explicar esta respuesta anormal: 1) un desequilibrio en el sistema oxidantes/antioxidantes, y 2) un desequilibrio en el sistema proteasas/antiproteasas.¹³

1) Sistema oxidantes/antioxidantes

Una primera consecuencia del estrés oxidativo es la peroxidación de lípidos, la cual es ocasionada por una reacción en cadena de radicales libres que afecta principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados de membrana. Si esta reacción no cesa, puede ocasionar daño permanente en membranas, causando muerte celular. La exposición a oxidantes contenidos en el aire puede causar peroxidación en células de humanos y roedores.^{14,15} Además, el incremento en el número de células inflamatorias y macrófagos alveolares puede contribuir significativamente al aumento de un ambiente prooxidante en el tejido pulmonar de pacientes con EPOC.¹⁰ La activación de señalizaciones intracelulares es otra vía por la cual el estrés oxidativo puede causar una respuesta patológica en el pulmón. Los contami-

nantes del aire y las especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) activan la señalización MAPK (proteín-cinasas activadas por mitógenos), lo cual promoverá inflamación. Un ejemplo de esto es la inhibición de c-Jun aminoterminal cinasa en ratón, atenuada con ozono que induce inflamación e hiperreactividad.¹⁶ Además, los productos finales de la peroxidación de lípidos activan señales extracelulares reguladas por cinasa p44/42, JNK y p38 MAPK y la activación puede ser bloqueada por N-acetil cisteína (NAC).^{15,17} La activación de estas cinasas puede también ser acompañada por el incremento de la actividad de unión del factor de transcripción AP-1, la cual conduce a la transcripción de genes de respuesta al estrés incluyendo enzimas de fase II como UDPG transferasa, sulfotransferasa, entre otras.¹⁷

2) Sistema de proteasas/antiproteasas

Esta hipótesis fue formulada hace casi 40 años en respuesta a dos observaciones principales: en primer lugar, la deficiencia genética de α 1-antitripsina (AAT), principal inhibidor de la elastasa de neutrófilos en el tracto respiratorio bajo y que está asociada con el inicio temprano de enfisema panlobular severo.¹⁸ En segundo lugar, la instilación de papaína (una enzima con actividad de elastasa) en pulmón de rata resulta en alargamiento progresivo del espacio aéreo.¹⁹ Estas dos observaciones llevaron al establecimiento de la hipótesis de que la inhalación de humo de cigarro (y otros gases nocivos) conducen al reclutamiento de células inflamatorias en los pulmones. Las células inflamatorias liberan varias proteasas que exceden la protección de inhibición a las antiproteasas en los pulmones. Las proteasas degradan sin control las proteínas de la matriz extracelular, componentes de la pared alveolar (especialmente las fibras elásticas) produciendo destrucción y pérdida de la pared alveolar y engrosamiento de la vía aérea.

Las proteasas son enzimas que rompen los puentes peptídicos internos de polipéptidos.²⁰ Éstas pueden ser clasificadas en cuatro grupos de acuerdo con su naturaleza química o por el sitio activo: serín-, metalo-, cisteín- y asparto-proteasas.

Se piensa que el enfisema inducido por humo de cigarro puede ser mediado en parte por la inhibición directa y prolongada de las antiproteasas en el tejido pulmonar.²¹⁻²³ Una clara consecuencia es que las proteasas, p. ej., la elastasa de neutrófilos, puedan causar daño en el tejido bajo estas condiciones. Los neutrófilos, como parte del sistema inmunitario innato, son parte integral de la vigilancia en las superficies de las mucosas.¹¹ Las proteasas, incluida la elastasa de neutrófilos juegan un papel importante en las reacciones contra la invasión de microorganismos.²⁴

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES

Las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, pueden ser activadas por señales de daño/ alarma producidas por células auto dañadas, después de la exposición a patógenos, toxinas, daño mecánico y humo de cigarro. Se han descubierto señales de alarma endógenas como DNA y RNA alterado, proteínas de choque térmico, interferón- γ (IFN- γ), interleucina-1B (IL-1b), CD40-L y productos de rompimiento hialurónico.²⁵ Después de esto, las células dendríticas viajan a los nódulos linfáticos con señales de alarma, producidas por las células de barrera del epitelio pulmonar (LEBC),

y presentan antígenos a los linfocitos T vírgenes, induciendo proliferación de linfocitos T CD8+ citotóxicos.²⁶ Las células CD8+ migran a los sitios del daño inicial y por la liberación de perforinas y granzimas atacan las LEBC. Las perforinas forman poros en las membranas de las células blanco, mientras que las granzimas y serinproteasas, entran al citoplasma de las células, alterando su función y/o activando la muerte celular, este proceso se esquematiza en la figura 1.^{27,28}

Otras estirpes celulares que se han relacionado con enfermedades pulmonares crónicas son los linfocitos T CD4+ cooperadores (CD4 T_H), las células T_H17 han sido asociadas al desarrollo de una respuesta protectora en

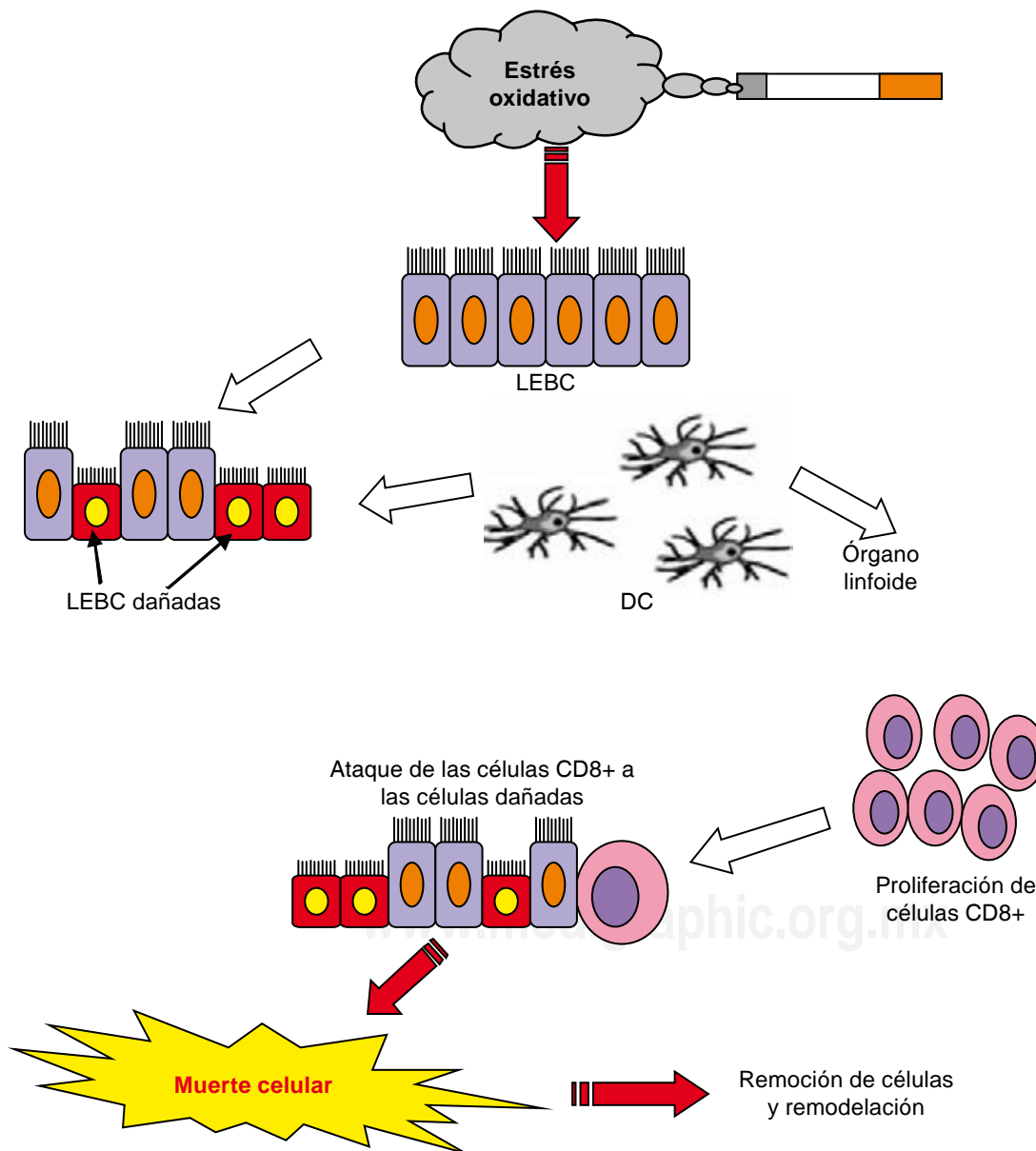


Figura 1. El estrés oxidativo produce daño al DNA. En células de barrera del epitelio pulmonar (LEBC), las células dendríticas (DC) reconocen este daño y son activadas para viajar a nodos linfáticos; en los nodos linfáticos existe proliferación de células CD8+, las células CD8+ viajan al lugar de daño inicial, liberando granzimas y perforinas para atacar a las células dañadas, esto produce la activación de muerte celular; las células muertas son removidas provocando una remodelación aberrante.

los pulmones. Se ha demostrado en ratón que la IL-17 le confiere protección contra infecciones pulmonares, p. ej., infecciones provocadas por *Klebsiella pneumoniae*.²⁹ Otros reportes han descrito la capacidad de IL-17A, IL-17F e IL-22 para inducir la secreción de CXCL8 (IL-8), CXCL1, CXCL5, IL-6, G-CSF, y GM-CSF por células epiteliales de la vía aérea.^{30,31} Todos estos factores contribuyen a la expansión de neutrófilos de la médula ósea así como su supervivencia y reclutamiento en las vías respiratorias, destacando la importancia de las citocinas efectoras secretadas por T_H17 en la regulación de inflamación e inmunidad de los pulmones.³²

En EPOC estable es característica la infiltración de la mucosa bronquial con un incremento en el número de linfocitos T CD8+ y macrófagos,³³⁻³⁶ pero no neutrófilos.³³ Sin embargo, en exacerbaciones en EPOC leve y en otras enfermedades hay un incremento del número de neutrófilos y sus marcadores.^{34,37,38} También en exacerbaciones de EPOC leve, hay una acumulación de eosinófilos en la mucosa,³⁴ probablemente debido a la regulación positiva previamente reportada de quimioatrayentes de eosinófilos, posterior a la activación, expresadas en células T y secretadas, cuyos efectos pueden ser mediados a través del receptor de quimiocinas CC3 (CCR3).³⁹ La quimioatracción de neutrófilos puede ser realizada vía citocinas selectivas de neutrófilos como la proteína relacionada a crecimiento α , β y γ (CXCL1-3), atrayente de neutrófilos derivado de células epiteliales-78 (CXCL5, también conocido como ENA-78), proteína quimiotáctica de granulocitos humana-2 (CXCL6), péptido activador de neutrófilos-2 (CXCL7) y CXCL8.⁴⁰⁻⁴²

MEDIADORES INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACIÓN PULMONAR EN EPOC

La familia de proteínas conocida como quimiocinas y receptores de quimiocinas son considerados mediadores clave en el reclutamiento de células proinflamatorias. Los receptores de quimiocinas juegan un papel muy importante en el tráfico de células del sistema inmunológico a los sitios de daño, inflamación y encuentro con el antígeno. Aproximadamente 50 quimiocinas y 20 de sus receptores han sido asociados con EPOC. Además de la capacidad para dirigir la migración de leucocitos están involucradas en proliferación, diferenciación, retención y supervivencia celular.⁴⁰ El receptor de quimiocinas CC5 (CCR5) y el CCR3 han sido implicados en la EPOC, ya que se ha demostrado la expresión de estos receptores en las células T infiltradas en pacientes con EPOC.⁴³ La liberación de quimiocinas CXC, como GRO- α , ENA-78, además de CXCL8, de macrófagos alveolares de fumadores también se ha aumentado mientras que en lavado bronquioalveolar hay altos niveles de TNF- α , IL-1 β , IL6, CXCL8 y MCP-1 en fumadores crónicos comparadas con no fumadores.^{44,45} Las concentraciones de IL-8 son aún más elevadas en pacientes enfisematosos debido a la deficiencia de α -1 antitripsina⁴⁶ (tabla 1).

Citocinas inhibitorias, incluyendo IL-10, factor de crecimiento transformante β 1, (TGF- β 1), IL-11 y el receptor antagonista de IL-1, son también liberados para limitar la duración y extensión de la respuesta inflamatoria en el pulmón de pacientes con EPOC, pero existe limitada

Tabla 1. Principales citocinas relacionadas con EPOC o rasgos fenotípicos de la enfermedad.

Citocinas	Función descrita	Hallazgo en EPOC	Autor
CCR5, CXCR3 y CXCR6	Quimioatrayentes de células T CD8+	Expresión incrementada en tejido pulmonar	Freeman, <i>et ál.</i> , 2007 ⁶⁸
IL-1 β	Activación de macrófagos alveolares	Las células en cultivo liberan más IL-1 β posterior a la estimulación con humo de cigarro	Rusznak, <i>et ál.</i> , 2000 ⁶⁶
IL-8	Quimioatrayente de neutrófilos	Altas concentraciones en esputo de pacientes con EPOC	Keatings, <i>et ál.</i> , 1996 ⁴⁹ Yamamoto, <i>et ál.</i> , 1997 ⁵⁰
TNF- α	Mediador en la respuesta inmune frente a bacterias grampositivas	Niveles aumentados en esputo y lavado bronquioalveolar	Gan, <i>et ál.</i> , 2004 ³
IL-6	Estimula la diferenciación de células B	Se ha visto aumentado en esputo, lavado bronquioalveolar y plasma en pacientes con EPOC exacerbados	Bhowmik, <i>et ál.</i> , 2000 ⁵⁹ Song W, <i>et ál.</i> , 2001 ⁶⁰ Bucchioni, <i>et ál.</i> , 2003 ⁶¹
PCR	Oponina inespecífica para fagocitosis de bacterias.	Niveles séricos elevados en pacientes con EPOC y fumadores sin evidencia de enfermedad pulmonar	Pinto-Plata, <i>et ál.</i> , 2006 ⁵

información al respecto. IL-10 es particularmente interesante como un inhibidor de diversos procesos inflamatorios, se han reportado bajos niveles de células positivas IL-10 en esputo de pacientes con EPOC.⁴⁷

Aunque la iniciación de la liberación de citocinas se debe principalmente al efecto directo del consumo de cigarros, la producción y liberación de citocinas en el pulmón con EPOC es más alta que en fumadores asintomáticos (independientemente del índice tabáquico), lo que sugiere que la liberación de citocinas de los pulmones con EPOC contribuye a la respuesta inflamatoria local y sistémica en la enfermedad.⁴⁸ La IL-8 es un potente quimioatrayente de neutrófilos y se han encontrado niveles elevados de esta citocina en esputo inducido de pacientes con EPOC y correlacionado con un elevado número de neutrófilos.^{49,50}

Es claro que muchos mediadores inflamatorios están involucrados en la inflamación crónica y cambios estructurales observados en la EPOC. Estos mediadores no sólo derivan de células inflamatorias activadas como macrófagos alveolares, neutrófilos y linfocitos T, que son reclutados en las vías aéreas y en los pulmones, también de células estructurales del tracto respiratorio, como células epiteliales, endoteliales y fibroblastos, las cuales se transforman en células productoras de mediadores. Estos mediadores tienen efectos complejos en las vías aéreas, resultando en el reclutamiento de células inflamatorias, formando en la circulación vasoconstricción, cambios vasculares, secreción de moco y cambios estructurales en las vías aéreas y parénquima pulmonar. Estas proteínas pueden también extenderse en la circulación sistémica para producir cambios sistémicos como caquexia y pérdida de músculo esquelético observados en diversas enfermedades.⁵¹

La respuesta inflamatoria sistémica se caracteriza por la movilización y activación de células inflamatorias en la circulación, la producción de proteínas de fase aguda e incremento de mediadores inflamatorios circulantes.⁵²

Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda es una parte temprana y clave del componente sistémico de la respuesta inmune innata. Aunque principalmente afecta a los pulmones, el proceso inflamatorio de la EPOC tiene repercusiones sistémicas. Se han encontrado niveles elevados de marcadores inflamatorios en circulación de pacientes con EPOC, como proteína C-reactiva (PCR), la proteína de unión a lipopolisacárido, el receptor soluble 75 de membrana para TNF (sTNF-R75) y moléculas de adhesión solubles.⁵³⁻⁵⁵

A continuación se describen algunas citocinas y proteínas involucradas en inflamación que han sido asociadas con EPOC:

Proteína C-reactiva

La PCR es un marcador de inflamación al cual se han asociado los niveles aumentados con riesgo de infarto al miocardio, angina inestable y muerte coronaria súbita. Esta proteína contribuye al reclutamiento de leucocitos circulantes, a la captación de lipoproteínas de baja densidad por macrófagos, y finalmente a la desestabilización de la pared vascular por la formación de ateroma.⁵⁶ En 2005, Pinto-Plata *et ál.*, describieron niveles séricos elevados de PCR en pacientes con EPOC y fumadores sin evidencia de enfermedades pulmonares obstructivas con relación a un grupo de controles, los cuales nunca habían fumado o eran fumadores en abstinencia de más de 15 años y una historia de fumador de menos de 20 paquetes/año.⁵ Existen también datos de niveles séricos elevados de otras moléculas de inflamación sistémica como IL-1 β , IL-6, TNF- α , y fibrinógeno en pacientes con EPOC, revelando un importante componente de inflamación sistémica en esta enfermedad.

IL-6

IL-6 es una citocina pleiotrópica que juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmunológica e inflamatoria. Es producida por células T, monocitos, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos. Estimula la diferenciación de células B y producción de anticuerpos, hace sinergia con IL-3 en el desarrollo de megacariocitos y producción de plaquetas, induce la expresión de proteínas hepáticas de fase aguda, y se ha visto asociada con deterioro de la capacidad funcional, actividad física diaria reducida y deterioro general del estado de salud.^{4,57,58} Las concentraciones de IL-6 se encuentran incrementadas en esputo inducido, lavado bronquioalveolar y concentrado de aire exhalado de pacientes con EPOC, particularmente durante exacerbaciones.⁵⁹⁻⁶¹ La IL-6 también se incrementa en plasma durante las exacerbaciones.^{62,63}

TNF

El TNF es el mediador principal de la respuesta frente a las bacterias gramnegativas y también puede desempeñar un papel en las respuestas inmunitarias innatas frente a otros organismos infecciosos. En 2010, Tanni *et ál.*, realizaron un estudio que mostró niveles séricos elevados de TNF en pacientes fumadores frecuentes con EPOC y fumadores crónicos sanos en comparación con no fumadores.⁶⁴ En otro estudio, Gan *et ál.* encontraron concentraciones elevadas de TNF en esputo inducido y lavado bronquioalveolar de pacientes con EPOC en comparación a su grupo control.³

IL-1 β

La IL-1 β tiene acciones similares al TNF y es un potente activador de macrófagos alveolares en pacientes con EPOC.⁶⁵ Las células bronquioepiteliales en cultivo liberan más IL-1 β que las células de sujetos sin EPOC después de la estimulación con humo de cigarro.⁶⁶ Sin embargo, los niveles séricos elevados de IL-1 β en EPOC no han sido reportados. El receptor antagonista de IL-1 (IL-1 RA) es un inhibidor endógeno de los efectos de IL-1 y ha sido reportado como reducido en asma. En macrófagos alveolares de pacientes con EPOC se ha visto una secreción reducida de IL-1 RA comparado con los macrófagos normales en respuesta a infección por *Chlamydia*.⁶⁷

CONCLUSIONES

La EPOC es una enfermedad con un componente inflamatorio ampliamente documentado que ha sido sustentado en diferentes investigaciones; sin embargo, dado el carácter transversal de la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, y las posibles confusiones de una serie de factores externos relacionados al estilo de vida con biomarcadores inflamatorios, los cuales a su vez son generalmente inespecíficos, no queda del todo claro si estas proteínas son simplemente marcadores del proceso inflamatorio que acompaña las enfermedades crónicas como la EPOC, o si desempeñan un papel trascendental dentro de la patogénesis de la enfermedad. Por un lado, existen trabajos que demuestran la existencia de dichos biomarcadores de inflamación sistémica en pacientes con EPOC y que además muestran inflamación local, lo que indica que si bien la EPOC es una enfermedad de corte inflamatorio aún no existen trabajos concluyentes que demuestren la participación de la inflamación sistémica en la misma, así como experimentos que describan un mecanismo por el cual los mediadores inflamatorios que se han descrito participan en la patología.

En este mismo sentido, los estudios que se han realizado en el campo de la inflamación crónica (del proceso local) demuestran que dicho proceso es fundamental en la patogénesis de la enfermedad y que conllevan a la liberación de marcadores inflamatorios a nivel sistémico; sin embargo, resultan necesarios estudios longitudinales que permitan descifrar el papel de la inflamación sistémica en EPOC.

Adicionalmente, debemos tomar en cuenta que la EPOC es una enfermedad multifactorial de la cual se han establecido diferentes teorías acerca de su iniciación y progresión, incluyendo teorías inmunológicas, bioquímicas y genéticas en las cuales los resultados obtenidos, pese a no ser concluyentes, han sido muy importantes

para comprender que esta enfermedad debe de ser abordada desde un punto de vista multidisciplinario e incluyente, que ofrezca las bases necesarias para establecer posibles mecanismos fisiopatogénicos que brinden una mejor perspectiva ante este problema de salud pública que como ya se ha descrito, es la cuarta causa de muerte en México y a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. Eur Respir J 2003;22:672-688.
2. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et ál. *Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD*. Chest 2005;128:1995-2004.
3. 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;59:574-580.
4. Garrod R, Marshall J, Barley E, Fredericks S, Hagan G. *The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Prim Care Respir J 2007;16:236-240.
5. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, et ál. *C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers*. Thorax 2006;61:23-28.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. *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;163:1256-1276.
7. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. *Oxidants and the pathogenesis of lung diseases*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:456-468.
8. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. *Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease*. The Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2000;161 (2 Pt 1):381-390.
9. Hunninghake GW, Crystal RG. *Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers*. Am Rev Respir Dis 1983;128:833-838.
10. Wang H, Liu X, Umino T, et ál. *Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes*. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;25:772-779.
11. Stockley RA. *Neutrophils and the pathogenesis of COPD*. Chest 2002;121(5 Suppl):151S-155S.
12. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et ál. *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:2645-2653.
13. Alberg A. *The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients*. Toxicology 2002;180:121-137.
14. de Burbure CY, Heilier JF, Nève J, et ál. *Lung permeability, antioxidant status, and NO₂ inhalation: a selenium*

- supplementation study in rats. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:284-294.
15. Uchida K, Shiraishi M, Naito Y, Torii Y, Nakamura Y, Osawa T. *Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation. 4-hydroxy-2-nonenal is a potential inducer of intracellular peroxide production.* *J Biol Chem* 1999;274:2234-2242.
 16. Williams AS, Issa R, Leung SY, et al. *Attenuation of ozone-induced airway inflammation and hyper-responsiveness by c-Jun NH2 terminal kinase inhibitor SP600125.* *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:351-359.
 17. Tsukagoshi H, Kawata T, Shimizu Y, Ishizuka T, Dobashi K, Mori M. *4-Hydroxy-2-nonenal enhances fibronectin production by IMR-90 human lung fibroblasts partly via activation of epidermal growth factor receptor-linked extracellular signal-regulated kinase p44/42 pathway.* *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;184:127-135.
 18. Laurell CB, Eriksson S. *The electrophoretic α -1-globulin pattern of serum in α -1-antitrypsin deficiency.* *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-140.
 19. Gross P, Pfitzer EA, Tolker E, Babyak MA, Kaschak M. *Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats.* *Arch Environ Health* 1965;11:50-58.
 20. Barrett AJ. *The many forms and functions of cellular proteinases.* *Fed Proc* 1980;39:9-14.
 21. Dhami R, Gilks B, Xie C, Zay K, Wright JL, Churg A. *Acute cigarette smoke-induced connective tissue breakdown is mediated by neutrophils and prevented by alpha 1-antitrypsin.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:244-252.
 22. Janoff A, Carp H. *Possible mechanisms of emphysema in smokers: cigarette smoke condensate suppresses protease inhibition in vitro.* *Am Rev Respir Dis* 1977;116:65-72.
 23. Janoff A, George-Nascimento C, Rosenberg S. *A genetically engineered, mutant human alpha-1-proteinase inhibitor is more resistant than the normal inhibitor to oxidative inactivation by chemicals, enzymes, cells, and cigarette smoke.* *Am Rev Respir Dis* 1986;133:353-356.
 24. Hogg JC, Senior RM. *Chronic obstructive pulmonary disease. Part 2: pathology and biochemistry of emphysema.* *Thorax* 2002;57:830-834.
 25. Ishii KJ, Suzuki K, Coban C, et al. *Genomic DNA released by dying cells induces the maturation of APCs.* *J Immunol* 2001;167:2602-2607.
 26. Barnes PJ, Cosio MG. *Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease.* *PLoS Med* 2004;1:e20.
 27. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, et al. *Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD.* *Chest* 2004;125:71-76.
 28. Vernooy JHJ, Möller GM, van Suylen RJ, 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;175:464-472.
 29. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, et al. *Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense.* *J Exp Med* 2001;194:519-527.
 30. Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, et al. *Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against Klebsiella pneumoniae.* *J Exp Med* 2005;202:761-769.
 31. McAllister F, Henry A, Kreindler JL, et al. *Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis.* *J Immunol* 2005;175:404-412.
 32. Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. *Interleukin-17 in pulmonary host defense.* *Exp Lung Res* 2007;33:507-518.
 33. O'Shaughnessy T, 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;155:852-857.
 34. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. *Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis.* *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-306.
 35. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. *Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease.* *Eur Respir J* 2000;15:512-516.
 36. Jeffery PK. *Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma.* Giles F. Filley Lecture. *Chest* 2000;117:251S-260S.
 37. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. *Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers.* *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1277-1285.
 38. Balbi B, Bason C, Balleari E, et al. *Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis.* *Eur Respir J* 1997;10:846-850.
 39. Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, et al. *Exacerbation of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for IL-4, IL-5, and eosinophil chemoattractants.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:109-116.
 40. Panina-Bordignon P, D'Ambrosio D. *Chemokines and their receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.* *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:104-110.
 41. Owen C. *Chemokine receptors in airway disease: which receptors to target?* *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:193-202.
 42. Strieter RM, Lukacs NW, Standiford TJ, Kunkel SL. *Cytokines. 2. Cytokines and lung inflammation: mechanisms of neutrophil recruitment to the lung.* *Thorax* 1993;48:765-769.
 43. Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, 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;165:1404-1409.
 44. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, Burdick MD, Kunkel SL, MacNee W. *Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte-conditioned medium from nonsmokers and smokers.* *Eur Respir J* 1998;12:1067-1072.
 45. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. *Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults.* *Eur Respir J* 1996;9:1989-1994.

46. Woolhouse IS, Bayley DL, Stockley RA. *Sputum chemotactic activity in chronic obstructive pulmonary disease: effect of alpha (I)-antitrypsin deficiency and the role of leukotriene B(4) and interleukin 8*. Thorax 2002;57:709-714.
47. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, et ál. *Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers*. Eur Respir J 1999;14:309-314.
48. Hogg JC. *Why does airway inflammation persist after the smoking stops?* Thorax 2006;61:96-97.
49. 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;153:530-534.
50. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, et ál. *Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8*. Chest 1997;112:505-510.
51. Kuss H, Hoefgen N, Johanssen S, Kronbach T, Rundfeldt C. *In vivo efficacy in airway disease models of N-(3, 5-dichloropyrid-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indole-3-yl]-glyoxylic acid amide (AWD 12-281), a selective phosphodiesterase 4 inhibitor for inhaled administration*. J Pharmacol Exp Ther 2003;307:373-385.
52. van Eeden SF, Sin DD. *Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease*. Respiration 2008;75:224-238.
53. Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2000; 343:269-280.
54. Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, et ál. *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;166:1218-1224.
55. 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):1664-1668.
56. Torres JL, Ridker PM. *Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events*. Curr Opin Cardiol 2003; 18:471-478.
57. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. *Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1996;51:819-824.
58. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et ál. *C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients*. Eur Respir J 2006;27:902-907.
59. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. *Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations*. Thorax 2000;55:114-120.
60. Song W, Zhao J, Li Z. *Interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with COPD*. Chin Med J (Engl) 2001;114:1140-1142.
61. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ. *High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD*. Respir Med 2003;97:1299-1302.
62. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et ál. *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels*. Thromb Haemost 2000;84:210-215.
63. Debigaré R, Marquis K, Côté CH, et ál. *Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD*. Chest 2003;124:83-89.
64. Tanni SE, Pelegrino NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. *Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients*. J Inflamm (Lond) 2010;7:29.
65. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, et ál. *Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;283:L867-L873.
66. Rusznak C, Mills PR, Devalia JL, Sapsford RJ, Davies RJ, Lozewicz S. *Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1beta and sICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;23:530-536.
67. Rupp J, Kothe H, Mueller A, Maass M, Dalhoff K. *Imbalanced secretion of IL-1beta and IL-1RA in Chlamydia pneumoniae-infected mononuclear cells from COPD patients*. Eur Respir J 2003;22:274-279.
68. 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;171:767-776.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Ramcés Falfán Valencia.
Laboratorio de HLA, Departamento de Inmunología.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502,
colonia Sección XVI. México, D.F., 14080
Teléfono 52 55 54 87, extensión 5152
Correo electrónico: dcb_rfalfanv@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses