

Factor de necrosis tumoral

como marcador inflamatorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tumor necrosis factor as an inflammatory marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Carlos Silva Paredes, MD¹, Luis Miguel Bello, MD², Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD^{3,4}

¹Médico Internista – Neumólogo y Tisiólogo. -Adjunto del Servicio de Neumonología y Tisiología del Hospital Central "Dr. Urquinaona".

-Profesor Agregado de LUZ, Facultad de Medicina, Cátedra de Fisiología Humana.

²Médico Cirujano – Residente del Tercer año del postgrado de Medicina Interna del Hospital Central "Dr. Urquinaona".

³Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Félix Gómez".

⁴Universidad Simón Bolívar, Sede Cúcuta - Colombia. Grupo de Investigación de Altos Estudios de Frontera (ALEF).

Resumen

22

La EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a los bronquios menores de 2 mm de diámetro. Esta inflamación es un mecanismo activo y progresivo con picos de aumento durante las exacerbaciones, y su desactivación se dificulta a medida que la enfermedad progresa y se establece el daño estructural. La respuesta inflamatoria se caracteriza por un incremento de los valores de mediadores inflamatorios circulantes en sangre como la PCR (Proteína C Reactiva), fibrinógeno, leucocitos, FNT (Factor de Necrosis Tumoral) e Interleukinas 6 y 8. El factor de necrosis tumoral (TNF) es un regulador proinflamatorio central del sistema inmune, y son producidos principalmente por macrófagos activados. El TNF α desempeña un papel importante en muchas enfermedades inflamatorias del pulmón, siendo las más importantes la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SDRA).

Palabras claves: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, factor de necrosis tumoral, inflamación, cigarrillo, mediadores inflamatorios.

Abstract

COPD is a chronic inflammatory disease that mainly affects bronchi less than 2 mm in diameter. This inflammation is an active and progressive mechanism with peaks of increase during exacerbations, and its deactivation becomes difficult as the disease progresses and structural damage is established. The inflammatory response is characterized by an increase in blood circulating inflammatory mediators such as CRP, fibrinogen, leukocytes, TNF (Tumor Necrosis Factor), and Interleukins 6 and 8. Tumor necrosis factor (TNF) is a central proinflammatory regulator of the immune system, and is produced primarily by activated macrophages. TNF α plays an important role in many inflammatory lung diseases, the most important of which are chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, acute lung injury and severe acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, tumor necrosis factor, inflammation, cigarette, Inflammatory mediators

EPOC.

Definición y prevalencia

La enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por la persistencia de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo. Esta enfermedad es debida a la presencia de anomalías en la vía aérea y/o en los alvéolos¹. La EPOC no es curable, pero los síntomas se pueden aliviar con tratamiento, proporcionando calidad de vida y disminuyendo el riesgo de muerte².

A pesar que el hábito tabáquico es la primera causa y el más importante factor de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la presencia de EPOC en no fumadores, hace recordar de otros factores de riesgo relacionados con esta enfermedad³, tales como el hábito tabáquico pasivo, la exposición ocupacional a polvo, gases nocivos y vapores, la contaminación del aire del medio ambiente, predisposición genética, daño de la vía aérea debido a la exposición de cigarrillo en la etapa prenatal o infecciones durante la infancia⁴.

Esta enfermedad es considerada como una causa importante de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial ocasionando un alto impacto socioeconómico, constituyendo un problema de salud pública de primer orden⁵.

La EPOC es actualmente considerada como la cuarta causa de muerte en el mundo, y se prevé que pueda ser la tercera causa de muerte para el 2030, en ausencia de intervenciones que disminuyan los riesgos, especialmente el fumar cigarrillos, exposición a productos de combustión de biomasa y la contaminación ambiental⁶.

Según la Organización Mundial de la Salud, se estimó que en el 2015, alrededor de 3 millones de muertes fueron causadas por la EPOC, lo que representó el 5 % de muertes totales a nivel mundial ocurridas en ese año².

PATOGENIA DEL TABACO Y PRODUCTOS DE LA COMBUSTIÓN DE BIOMASA A LA INFLAMACIÓN

La EPOC es una enfermedad inflamatoria que afecta a las vías aéreas, los alvéolos y la circulación pulmonar, siendo los bronquios menores de 2 mm de diámetro y las estructuras de colágeno de los pulmones los sitios más afectados⁷.

La inflamación crónica ocasiona engrosamiento de la pared bronquial con disminución del calibre, destrucción de los alvéolos con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales. Desde el punto de vista funcional provoca obstrucción al flujo de aire, colapso espiratorio del árbol bronquial y pérdida del retroceso elástico⁸.

La inflamación es un mecanismo activo y progresivo con picos de aumento durante las exacerbaciones. La desactivación de esta cascada inflamatoria se dificulta a medida que la enfermedad progresa y se establece el daño estructural⁹.

Tabaco

El humo de cigarrillo contiene un conjunto de compuestos químicos que incluyen altas concentraciones de oxidantes y

de radicales libres, y a pesar de existir en el organismo un gran sistema antioxidante, el humo del tabaco altera el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes conduciendo al Estrés oxidativo⁹.

El humo de cigarrillo conduce al desarrollo de la EPOC por múltiples, complejos y en buena parte, desconocidos mecanismos. Con el humo de cigarrillo se desencadena una cascada de eventos en la que se tienen identificados: daño oxidativo, respuesta inflamatoria con liberación de mediadores como citocinas inflamatorias, proteasas y de apoptosis, que conducen a un daño pulmonar¹⁰.

Productos de la combustión de Biomasa

Se ha demostrado que la inhalación de humo de biomasa causa infiltración de neutrófilos, expresión de genes para metaloproteinasas e incremento de su actividad, desactivación del surfactante pulmonar, disfunción fagocítica de los macrófagos, alteración de la actividad mucociliar y reducción de la eliminación de bacterias³.

Estrés oxidativo

Un componente clave en la patogenia de la EPOC es el estrés oxidativo. Éste surge del aumento en las concentraciones de moléculas oxidantes tales como radicales libres de oxígeno, en relación con los antioxidantes (moléculas que se encargan de eliminar a los radicales). El incremento de radicales libres de oxígeno se debe por la presencia de macrófagos y neutrófilos que poseen la capacidad de liberar estos radicales y moléculas oxidativas¹¹.

Los radicales libres de oxígeno no sólo afectan al aparato respiratorio, sino que tiene consecuencias en distintos órganos, por lo que esta enfermedad tiene un comportamiento de naturaleza sistémica¹¹.

Entre las moléculas oxidantes más dañinas se encuentran los radicales libres derivados del oxígeno, que incluyen al superóxido, peróxido de hidrógeno y el hidroxilo¹².

Células y Mediadores inflamatorios

En la EPOC, la respuesta inflamatoria se caracteriza por un aumento del infiltrado celular compuesto por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, y un aumento de citocinas proinflamatorias⁹.

En esta enfermedad hay un incremento de los valores de mediadores inflamatorios circulantes en sangre como la PCR (Proteína C Reactiva), fibrinógeno, leucocitos, TNF (Factor de Necrosis Tumoral) e Interleukinas 6 y 8¹³.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Desde hace unos 30 años, se identificó una citocina soluble denominada factor de necrosis tumoral (TNF) que se produce tras la activación por el sistema inmunológico; esta capaz de ejercer una citotoxicidad significativa en muchas líneas celulares tumorales y causar necrosis tumoral en ciertos sistemas de modelos animales. En 1984, se clonó el ADNc del TNF, se realizó la homología estructural y funcional con la linfotoxina (LT) alfa, y varios años más tarde, se identificaron

dos receptores de membrana, cada uno capaz de unirse a ambas citoquinas. Posteriormente, se reconoció que el TNF es el miembro prototipo de una gran familia de citoquinas, la familia de ligandos de TNF¹⁴.

El TNF se produce principalmente como una proteína transmembrana de tipo II dispuesta en homotrimeros estables. A partir de esta forma integrada a membrana, la citoquina homotrimérica soluble (sTNF) se libera a través de la escisión proteolítica por la metaloproteasa TNF alfa^{14,15}.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es un regulador proinflamatorio central del sistema inmune. El TNF es un importante modulador de la función celular y participa de manera crítica en la homeostasis inmunológica, la carcinogénesis y el desarrollo de células madre. Esta citocina también está asociada con la fisiopatología de varias enfermedades agudas y crónicas, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, fibróticas y autoinmunes¹⁴.

El factor de necrosis tumoral es producido significativamente por células B y T, sin embargo es primordialmente producido por monocitos/ macrófagos, siendo los macrófagos activados la principal fuente celular. La cantidad de citocina producida depende del estado de activación de la célula y del tipo de estímulo que la induce¹⁶.

El TNF es causante de una gran variedad de respuestas celulares y orgánicas incluyendo fiebre, choque, daño tisular, necrosis tumoral, anorexia, inducción de otras citocinas y moléculas inmunorreguladoras, proliferación y diferenciación celular, así como apoptosis¹⁷.

Esta citocina genera una gran variedad de respuestas. Esto probablemente sea debido a la amplia distribución de los receptores de la citocina en diferentes tipos celulares. El gen del TNF se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, formando parte del complejo principal de histocompatibilidad¹⁶.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El TNF α desempeña un papel importante en muchas enfermedades inflamatorias del pulmón. Las enfermedades pulmonares más importantes afectadas por el TNF- α incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SDRA). Las diversas funciones del TNF α dependen significativamente de la duración y cantidad de la expresión del TNF α ¹⁸.

En modelos animales se ha demostrado que la sobreexpresión de TNF α induce cambios patológicos similares al enfisema y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, en los ratones, la ampliación del espacio aéreo, pérdida de espacios aéreos pequeños, aumento del colágeno, septos pleurales espesados y aumento del volumen de la cavidad torácica y pulmonar son algunos de los cambios mediados por la sobreexpresión de TNF α ¹⁹.

Se han encontrado concentraciones incrementadas de TNF- α en esputo inducido, líquido de lavado broncoalveolar y biopsias bronquiales de pacientes con EPOC en comparación con fumadores sanos. El TNF está involucrado en fase temprana de la broncoconstricción²⁰.

El comportamiento inflamatorio en la EPOC ocasiona efectos sistémicos que contribuyen a limitar la capacidad al ejercicio de estos pacientes, favorecen el deterioro de su estado de salud y su presencia se traduce en un peor pronóstico²¹.

Se ha asociado que el TNF forma parte de la fisiopatología de la pérdida de peso en pacientes con EPOC. Otro efecto sistémico es la disfunción muscular esquelética. Este es un trastorno relativamente frecuente cuyo mecanismo aún no es bien conocido, posiblemente el más conocido es el TNF- α , ya que se ha descrito su efecto directo en la diferenciación celular del músculo esquelético, disminución en el contenido total de proteínas y pérdida en el contenido de cadenas pesadas de miosina²¹.

La inflamación sistémica asociada con EPOC, puede contribuir al desarrollo de otras enfermedades que incluyen: enfermedades cardiovasculares, cáncer pulmonar, osteoporosis y diabetes²².

Diez Piña, 2012, realizó un estudio en 51 pacientes (60,8% de estos fumadores) con la finalidad de demostrar que las personas fumadoras tienen valores más elevados de factor de necrosis tumoral en suero y en condensado de aire exhalado. En este estudio demostró que los fumadores tienen valores de FNT más elevados en suero, y que la cantidad de años de consumo de tabaco influye en los valores de FNT. Así mismo demostró que existe una discreta relación con respecto a la función pulmonar y los valores de FNT²³.

Kersul, 2011, realizó un estudio para evaluar los cambios inflamatorios y posibles mecanismos durante la exacerbación de EPOC. Este estudio se realizó en 17 pacientes con EPOC exacerbado y en fase estable y en 17 personas fumadoras y 11 controles, determinando la concentración de células inflamatorias en sangre y en esputo, oxido nítrico en aire exhalado, proteína C reactiva en plasma, y citocinas (IL 6, 8 10, 12, 1 β y FNT alfa). Concluyendo que fueron observados diferentes cambios en los marcadores inflamatorios pulmonares y sistémicos, las cuales no se resolvieron completamente durante la fase estable²⁴.

Amer, 2010, realizó un estudio en 90 personas que fueron divididos en tres grupos, un primer grupo control, un segundo grupo representado por pacientes con EPOC y un tercer grupo con pacientes con EPOC y complicaciones cardiovasculares, a quienes se les midió los niveles séricos de FNT, PCR e IL 1 β , como también se le realizó pruebas de funcionalismo pulmonar y ecocardiograma. En este estudio se concluyó que los casos complicados de EPOC tienen niveles elevados de IL 1 β y PCR, y que los casos más severos de EPOC tienen niveles elevados de FNT y PCR²⁵.

Bibliografía

- 1.- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD (2017). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. Available from: <http://goldcopd.org>
- 2.-World Health Organization .WHO (2016) *Media Centre, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. Disponible en
- 3.- López, M. Mongilardi, N. Checkley, W. (2014). *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa*. Rev. Perú. Med. Exp. Salud pública vol.31.no1
- 4.- Postma, DS. Bush, A. Van Den Berge, M. (2015). Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*; 385: 899-909.
- 5.- Guía Latinoamericana de EPOC-2014. LatinEPOC. (2014). *ALAT_ COPD Guideline: an evidence- based assesment*. Asociación latinoamericana del tórax, ALAT.
- 6.- Adeloye, D. Chua, S. Lee, CH. Basquill, C. Papan, A. Theodoratou, E. Nair, H. Gasevic, D. Sridhar, D. Campbell, H. Yee, K. Sheukh, A, Rudan, I. (2015). *Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis*. doi:10.7189/jogh.05.020415
- 7.- Asociación Latinoamericana del Tórax, ALAT. (2011). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Disponible en: www.alatorax.org
- 8.- Scanlon, PD. Connett, J. Waller, LA. Altose, MD. Bailey, WC. Buist, AS. et al.(2000). *Smoking cessation and lung function in mild –to- moderate chronic obstructive pulmonary disease*. The Lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*; 161:281-90
- 9.- Puerto-Nevaldo, L. Pérez-Rial, S. Girón, A. Peces-Barba, G. (2010). *Papel de la inflamación en la etiopatogenia de la EPOC*. *Arch Bronconeumol*; 46(Supl 11): 2-7.
- 10.- Zamarro, C. Bernabé, M. Santamaría, B. Rodríguez, J. (2011) *Tabaquismo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. *Arch Bronconeumol*;47(Supl8): 3-9.
- 11.- Montañó, M. Cisneros, J. Pedraza, J. Becerril, C. Mendoza C. Ramos, C. (2009). *Presencia de estrés oxidativo en un modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducido con exposición a humo de leña en cobayos*. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. Volumen 22- Número 4: 272-279.
- 12.- Sies, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*; 82: 291-295.
- 13.- Gan, WQ. Man, SF. Senthilselvan, A. Sin, DD. (2004). *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metanalysis*. *Thorax*: 59:574-80.
- 14.- Wajant, H. Pfizenmaier, K. Scheurich, P. (2003). *Tumor necrosis factor signaling*. *Cell Death and Differentiation* 10, 45-65. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
- 15.- Wu, H. Hymowitz, S. (2009). *Structure and Function of Tumor Necrosis Factor (TNF) at the Cell Surface*. *Handbook of Cell Signaling*. Chapter 40. Volume 1.
- 16.- Valencia, R. (2002). *Factor de necrosis tumoral: Actividad biológica en neumatías intersticiales*. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, Vol 15, No 1:48-53.
- 17.- Liu, Z. Hsu, H. Goeddel, DV. Karin, M.(1996). *Dissection of TNF receptor 1 effector functions: NK activations is not linked to apoptosis while NF-KB activations cell death*. *Cell*;87:565-576.
- 18.- Mukhopadhyay, S. Hoidal, J. Mukherjee, T. (2006). *Role of TNF in pulmonary pathophysiology*. *Respiratory Research*; 7:125.
- 19.- Huang, S. Su, Ch. Chang, SC. (1997). *Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis*. *Am J Respir Crit Care Med*;156:1436-1439.
- 20.- Keating, V. Collins, P. Scott, D. Differences in IL-8 and TNF in induced sputum from patients with COPD or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*;152:1646-1652.
- 21.- Izquierdo, J. (2005). La EPOC. Una enfermedad con manifestaciones sistémicas. *Rev Patol Respir*; 8(Supl.2):232-238.
- 22.- Mannino, D. Thorn, D. Swensen, A. Holguin, F. (2008). Prevalence and outcomes of diabetes, hipertensión and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*; 32(4):962-9.
- 23.- Díez Piña, J. Fernández Aceñero, M. Llorente Alonso, M. Díaz Lobato, S. Mayoralas Alises, S. y col (2012). Factor de necrosis tumoral como marcador de inflamación precoz en fumadores sanos. *Med Clin*; 139:47-53. Vol.139. num 2.
- 24.- Kersul, AI. Iglesias, A. Rios, A. Noquera, A. Forteza, A. Serra, E. Agusti, A. Cosio, BG (2011). Molecular mechanism of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. Apr;47(4):176-83.
- 25.- Amer, MS. Wahba, HM. Ashmawi, SS. Mabrouk, RR. Sharaf Eldeen, AA. Hamza, S. (2010). Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung india*. Oct;27(4):225-9.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net