

POLIMORFISMOS Y DAÑO GENÉTICO: UN PASO MÁS EN LA COMPRESIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.

POLYMORPHISMS AND GENETIC DAMAGE: A STEP IN THE UNDERSTANDING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

Camilo Ruiz Mejía¹

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a very common condition and represents a public health problem worldwide. Many risk factors have been found to be associated with the disease, including smoking, age, sex, air pollution, occupation and socioeconomic status. It is clinically characterized by presence of chronic and progressive obstruction and inflammation of the airways, which manifests with symptoms consistent in dyspnea, cough, and decline in forced expiratory volume in 1 second. Treatment of this disease is based on the use of bronchodilators and inhaled corticosteroids to control the degree of obstruction and inflammation respectively. Recent studies have found that there is a genetic predisposition for developing the disease, and that polymorphisms in genes that codify enzymes involved in the repairing process of DNA (OGG1 and XRCC1) are associated with a higher level of DNA damage mediated by oxidizing agents. It has also been shown that pollutant particles cause alterations in the genetic material of individuals with the disease

KEY WORDS: Polymorphism Genetic, DNA Damage.

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una patología muy frecuente e implica una problemática de salud pública a nivel mundial. Numerosos factores de riesgo se han encontrado asociados con la enfermedad, entre ellos los más importantes son el tabaquismo, la edad, el sexo, la contaminación del aire, la ocupación y el estrato socioeconómico. Se caracteriza clínicamente por cursar con obstrucción progresiva e inflamación crónica de las vías aéreas, lo cual se manifiesta con una sintomatología consistente en disnea, tos productiva y disminución del volumen espirado forzado en un 1 segundo. El tratamiento de esta patología se basa principalmente en el uso de broncodilatadores y cortico esteroides inhalados, para controlar el grado de obstrucción y de inflamación respectivamente. Se ha encontrado que hay predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad, y que polimorfismos en genes que codifican enzimas importantes en el proceso de reparación (OGG1 y XRCC1), se encuentran asociados con daño del ADN. Además se ha evidenciado que múltiples partículas contaminantes causan alteraciones genéticas, en individuos que padecen la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Polimorfismo Genético, Daño del ADN.

INTRODUCCIÓN

La patología Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad tratable y eludible, que consiste en una limitación persistente y progresiva del flujo del aire y se produce por la interacción entre factores genéticos y ambientales que ocasiona una respuesta inflamatoria exagerada frente a diferentes partículas y gases presentes en el medio ambiente.^{1,2}

Es una enfermedad con un importante impacto social y económico, por lo cual se están realizando, en la actualidad, múltiples investigaciones con el fin de establecer un mejor manejo de los pacientes que la padecen.³ Es una problemática global de salud pública, con una prevalencia de 1% a nivel mundial y 10% en la población mayor de 40 años⁴; se calcula que en los últimos 30 años la mortalidad por esta patología ha aumentado en 163% y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2020 pasara de ocupar el puesto número 6 como causa más común de muerte a ser la tercera causa de mortalidad, únicamente superada por entidades como cáncer y las enfermedades cardiovasculares y, predice que su impacto será mayor en los países que se encuentran en vías de desarrollo.⁵ Según el estudio PLATINO (Proyecto Latinoamericano

Recibido: 21/01/2015 Aprobado: 29/04/2015

¹Grupo de Biología de Sistemas; Facultad de Medicina; Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Camilo.ruizm@upb.edu.co

de Investigación en Obstrucción Pulmonar) la prevalencia de EPOC en América Latina es la siguiente: 15,8% - San Pablo, 7,8% - México, 19,7% - Montevideo, 16,9% - Santiago de Chile y 12,1% - Caracas.⁵

En Colombia el estudio PRECOPOL (Prevalencia de EPOC en Colombia), realizado en cinco ciudades diferentes del país (Medellín, Barranquilla, Cali, Bucaramanga y Bogotá), en un total de 5.539 individuos, determinó que la prevalencia de la enfermedad a nivel nacional es de 8.9% en personas que superan los 40 años, siendo mayor en hombres (13.6%) que en mujeres (6.6%).⁶

A pesar de que no se conoce por completo la patogénesis de esta enfermedad, se han sugerido diferentes alteraciones genéticas asociadas con el desarrollo de la misma, como son las alteraciones en el ADN inducidas por especies reactivas de oxígeno (ROS) y polimorfismos en genes que participan en el proceso de reparación de estos daños.⁷

FACTORES DE RIESGO

Al ser una enfermedad tratable, es importante identificar aquellas variables que puedan encontrarse asociadas con una mayor mortalidad, con el objetivo de controlar y disminuir el número de muertes por esta patología. Los principales factores de riesgo asociados con dicha mayor mortalidad son: género, edad, consumo de tabaco, hospitalizaciones recientes, desnutrición, y comorbilidades de carácter crónico.⁸

Género

En general se considera como una patología más común en el sexo masculino, debido a que culturalmente el tabaquismo es más frecuente en los hombres; sin embargo, algunos estudios las mujeres pueden tener mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, pues son más susceptibles a los efectos tóxicos del humo del tabaco, además del reciente aumento en la tasa de mujeres fumadoras en los últimos años.^{9,10}

En el pasado, se pensaba que pacientes de sexo femenino tenían una mayor tasa de mortalidad asociada con EPOC; sin embargo, algunos estudios revelan que demostraron que la severidad de la enfermedad es similar en ambos sexos, e incluso se encontró que la mortalidad era ligeramente mayor en pacientes de sexo masculino.⁹

Edad

La EPOC es una patología que se presenta en la adultez tardía, con un pico en pacientes mayores de 65

años. La prevalencia, morbilidad y mortalidad de la enfermedad aumentan de manera proporcional con la edad, debido a que la función pulmonar, que alcanza su pico en la juventud, declina a partir de la tercera y cuarta década de la vida.¹¹ Además otros estudios han demostrado que la EPOC de instauración en edades tempranas es más común en pacientes de sexo femenino con antecedentes de enfermedades respiratorias durante el embarazo.¹²

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de la enfermedad, ya que los componentes presentes en el humo del tabaco aumentan el grado de obstrucción de las vías aéreas; no obstante, no todos los individuos con antecedentes de tabaquismo la padecen, a causa de los diferentes factores genéticos que participan en progreso de esta entidad, por lo cual se hace necesario realizar un estudio más profundo en este ámbito.^{1,13,14}

El uso de pipas de agua, o también llamadas "narguila", es una forma de consumo de tabaco que ha ido aumentando a nivel mundial y, se ha demostrado que esta práctica, puede tener efectos negativos sobre la función pulmonar parecidos a aquellos producidos por el consumo de tabaco convencional y es por esto que estas actividades pueden llevar al desarrollo de este tipo de patologías.¹⁵

CONTAMINACIÓN DEL AIRE

En la actualidad se encuentra bien establecido que la contaminación del aire en espacios cerrados por la quema de biocombustibles, al igual que la exposición al humo del tabaco, actúan como factores de riesgo para desarrollar desordenes respiratorios obstructivos; sin embargo, en la mayoría de las revisiones sistemáticas que se realizan sobre este tema, se deja a un lado el creciente problema de la contaminación del aire en el ambiente externo, a pesar de que se ha evidenciado que la inhalación de material particulado como PM_{2.5} (partículas con un diámetro menor a 2,5µm), presente en el medio ambiente aumenta el riesgo de desarrollar EPOC, la mortalidad y el número de hospitalizaciones asociadas con esta patología.^{16,17} Es importante tener en cuenta que el contacto, por cortos periodos de tiempo, con partículas contaminantes presentes en el aire, actúa como un factor de riesgo en individuos que conviven con la enfermedad, puesto que estos pacientes experimentan una disminución de la función pulmonar y un aumento en la frecuencia de las exacerbaciones.¹⁸

Gases contaminantes presentes en el aire como Ozono (O₃), Dióxido de Nitrógeno (NO₂), y Dióxido de Azufre (SO₂), actúan como agentes oxidantes y causan inflamación del epitelio respiratorio cuando son inhalados en altas concentraciones, lo cual se asocia con un mayor grado de obstrucción de las vías aéreas.¹⁹

La exposición a biocombustibles usados principalmente para cocinar u obtener calor, también actúan como factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad, entre ellos se encuentra la madera, el estiércol, los residuos de cultivo, la hierba seca, entre otros, usados principalmente por la población más vulnerable en países pertenecientes al tercer mundo, debido a su fácil acceso y su precio favorable.²⁰

En síntesis, es importante considerar que la contaminación del aire puede actuar como un factor de riesgo para el inicio de la enfermedad; sin embargo, pocos estudios han sugerido tal afirmación y no se han realizado investigaciones objetivas sobre esta posibilidad.¹⁷

Riesgo ocupacional

La exposición a diferentes factores ocupacionales, pueden incrementar significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad. La Sociedad Americana del Tórax (ATS) estimó en el año 2003, que alrededor del 15% de los casos de EPOC en el mundo tienen un origen laboral subyacente, además de representar cerca de 31.1% de los pacientes no fumadores que padecen la enfermedad.²¹

Individuos que se desempeñan en industrias como la agropecuaria, la textil, la minería y trabajadores de obras civiles, tienen mayor posibilidad de desarrollar EPOC con respecto a la población general,^{14,22} y se ha encontrado que personas que se desempeñan en la atención de desastres, como los incendios, o que laboren en cualquier espacio en el cual puedan encontrarse expuestos a humo u otras partículas lesivas, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias.²³

Nivel socioeconómico

Poblaciones que se encuentran en un nivel socioeconómico bajo tienen mayor riesgo para desarrollar la enfermedad y sus complicaciones. Sin embargo, se considera que la pobreza reúne muchos factores que aumentan el riesgo de EPOC como la desnutrición, el hacinamiento, exposición a contaminantes, altas tasas de tabaquismo en países en desarrollo, predisposición a infecciones, difícil acceso a servicios de salud, entre otros.^{11, 24}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es una patología, que cursa con inflamación y obstrucción progresiva e irreversible de las vías aéreas.³ Los síntomas característicos de la enfermedad, incluyen disnea y tos crónica con presencia de esputo y, episodios de exacerbación aguda de estos síntomas pueden ocurrir con frecuencia y contribuyen al aumento de los índices de mortalidad atribuidos a esta entidad.²⁵

En la mayoría de las definiciones que se dan sobre el tema se hace referencia como característica principal, a un aumento en la disnea, la cual es refractaria al tratamiento con broncodilatadores.²⁶ A menudo las infecciones del tracto respiratorio actúan como el desencadenante más importante de estos episodios y en muchos de los casos son de origen viral (22-44 %), entre ellos destacan la familia de los Picornavirus; sin embargo, la detección de bacterias es también muy frecuente y es posible que se presenten infecciones mixtas (bacterias y virus).^{27, 28} La presencia de estos sucesos representa un pronóstico menos favorable en estos pacientes.²⁹

La principal característica clínica de la enfermedad es la limitación del flujo del aire espiratorio que se traduce en una disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) y una disminución de la relación entre el volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la capacidad vital forzada (CVF), a pesar de haberse administrado una terapia con broncodilatador (disminución VEF1/CVF post - broncodilatador).²⁹

Otra característica importante es la presencia de inflamación sistémica, y en consecuencia, gran parte de los pacientes con EPOC presentan elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno; el aumento de cualquiera de estos signos se han asociado con un incremento en el índice de mortalidad por esta patología.⁴

Síndromes asociados

La caracterización de la enfermedad es generalmente difícil debido a su alta complejidad, por lo cual es necesario el uso de otros términos que faciliten su definición, los más utilizados son bronquitis crónica y enfisema. No obstante, es necesario aclarar que no todo paciente que presente estas patologías tendrá EPOC, pues es común que se confundan estas definiciones.²⁹

Enfisema

En la mayoría de los casos el componente más importante de la enfermedad, es que coexiste con

enfisema es decir con daño de las paredes alveolares, esto se ha asociado con un aumento en la severidad de la obstrucción y un descenso significativo del VEF1 y en consecuencia un aumento en la limitación del flujo en las vías aéreas.²⁹

La teoría más aceptada en la actualidad sobre la patogenia de esta entidad es la hipótesis del desequilibrio proteínasa-antiproteínasa. Esta teoría se basa en que pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina (antiproteínasa) desarrollan una variable severa de enfisema, además que en personas fumadoras los neutrófilos, y los macrófagos se acumulan en los alveolos y liberan proteasas celulares (elastina derivada de los neutrófilos, entre otras) que dañan las paredes alveolares; adicionalmente el humo del tabaco genera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) que llevan a la inactivación de antiproteinasas, generando en consecuencia, una deficiencia funcional de alfa-1- antitripsina lo cual explica el daño sobre las paredes alveolares en pacientes con EPOC.³⁰

Con frecuencia el diagnóstico de este trastorno se realiza después de muchos años de evolución y cuando ya hay un daño sobre el parénquima del tejido, como consecuencia se observa una disminución de la elasticidad pulmonar. En el contexto clínico, el diagnóstico se hace por medio de pruebas que miden la función pulmonar, y en la mayoría de los casos se realiza en pacientes que ya han desarrollado síndromes obstructivos, sin embargo, estas pruebas tienen una baja sensibilidad para la detección de enfisema en estadios tempranos debido a que aproximadamente 30% de los pacientes pueden desarrollar enfisema sin presentar alteración en la función pulmonar.³¹ Otras pruebas como la tomografía computarizada (CT) tienen mayor sensibilidad para el diagnóstico de esta patología debido a que evalúan el estado del tejido in vivo.³²

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se caracteriza por un aumento en la secreción de moco en las grandes vías aéreas y el humo del tabaco entre otras sustancias irritantes juegan un papel fundamental en su patogénesis, debido a que es más frecuente en pacientes fumadores y habitantes de ciudades con contaminación industrial. Cuando el cuadro clínico persiste durante años, puede evolucionar a diferentes patologías, entre ellas destacan la EPOC y la insuficiencia cardíaca, además, puede generar metaplasia y displasia atípica en el epitelio respiratorio que con el tiempo pueden transformarse en lesiones con potencial maligno.^{30, 33}

Se define clínicamente como la presencia de tos por más de tres meses, cuyos episodios se presenten por más de dos años consecutivos, por lo tanto el hallazgo de tos crónica en un paciente se puede considerar como un marcador temprano de EPOC, sin importar los hábitos de tabaquismo que tenga el individuo; es por esto que la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD), estableció una etapa 0 de la enfermedad (pacientes con espirometría normal, pero con presencia de tos o esputo).^{29, 34}

Es importante considerar que, otras entidades diferentes a la EPOC pueden producir tos crónica, entre ellas destacan: la enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma, bronquitis eosinofílica no asmática, entre otras.³⁵

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Como se expresó anteriormente, no ha sido posible llegar a un consenso sobre una definición precisa de la enfermedad, por lo cual traducirla a criterios diagnósticos es aún más complejo, tal vez el aspecto más difícil de evaluar para un correcto diagnóstico de EPOC es que no se dispone de un método sencillo para evaluar el aumento de la inflamación de las vías respiratorias, que se cree es la base sobre la cual comienza la enfermedad, por esta razón, el diagnóstico se ha basado principalmente en la determinación fisiológica de la limitación del flujo de aire.²⁹

En la revisión realizada por (GOLD 2011),³⁶ se establece que un diagnóstico clínico de EPOC, será tomado como una posibilidad en cualquier paciente que presente disnea, tos crónica productiva, y/o historial de exposición a factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. En estos pacientes será necesario hacer un diagnóstico acertado basándose en datos obtenidos en la espirometría; se realizara diagnóstico de EPOC en todo paciente que presente una VEF1/CVF post broncodilatador <0.70 (70%).²⁹

Sin embargo, a pesar de que se cuenta con esta herramienta es necesario implementar métodos que permitan realizar un diagnóstico prematuro de la enfermedad y de esta forma evitar su progresión. Estudios recientes han postulado el posible uso de cuestionarios para identificar factores de riesgo y síntomas sugestivos de EPOC y de esta forma guiar aquellos pacientes que pueden verse beneficiados de un diagnóstico espirométrico.³⁷ Además la medición del VEF1, se realiza con una maniobra que de por sí afecta el calibre de las vías aéreas y en la mayoría de los casos es realizado con una técnica inadecuada lo cual lleva a un diagnóstico impreciso de esta enfermedad.³⁸

Los valores del VEF1, son también utilizados para la estratificación de la severidad de pacientes con EPOC, como se mencionó anteriormente, estos solo describen parcialmente la evolución de la enfermedad, debido a que solo evalúan el grado de obstrucción de las grandes vías respiratorias, pero no proporcionan información sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente, es por esta razón que en la actualización GOLD 2013 se realizaron cambios notables en este aspecto; se añadieron: cuestionarios como el MRC (Medical Research Council), el CAT (COPD Assessment Test) y el CCQ (Clinical COPD Questionnaire), y se tomó también en cuenta la frecuencia de las exacerbaciones para realizar una evaluación más completa de la progresión de la enfermedad. Ninguna otra alternativa diagnóstica ha sido propuesta.^{39, 40}

TRATAMIENTO

Las metas que se tienen en el tratamiento de la EPOC son en primera instancia el control de los síntomas, mejorar la función pulmonar, y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones. La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD), recomienda el uso de broncodilatadores como terapia de primera línea⁴ disminuyendo el tono muscular de las vías aéreas periféricas; los broncodilatadores, en teoría, reducen: la hiperinsuflación, el atrapamiento de aire, y la sensación de disnea en pacientes que presenten adherencia a la terapia.³⁸

Los broncodilatadores más ampliamente utilizados en la terapia de control, son los B2 agonistas de acción prolongada (LABA) y los antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA); usualmente se pueden utilizar combinaciones sinérgicas para obtener un mayor efecto farmacológico como el uso de salmeterol (un LABA) con cortico esteroides inhalados.⁴

El LAMA utilizado es el bromuro de tiotropio, el cual se usa en una sola dosis diaria, mientras que los LABA como el salmeterol, el indacaterol y el formoterol se dan dos veces al día; sin embargo, varios LABA para uso en dosis única se están estudiando en la actualidad, entre ellos se encuentran el vilanterol, milveterol, carmoterol, etc.⁴¹

El abordaje terapéutico de los episodios de exacerbación (terapia de rescate) es diferente al que se debe tomar en la terapia de control, de B2 agonistas de acción corta (SABA) o antimuscarínicos de acción corta (SAMA).⁴² Generalmente con el objetivo de prevenir estos episodios se utilizan de forma adicional cortico esteroides inhalados y vacunación contra los microorganismos que frecuentemente generan infección

en el tracto respiratorio; sin embargo, se ha observado que a pesar de aplicar todas estas medidas, incluso un tercio de los pacientes, presentan exacerbaciones a repetición.⁴³ En estudios recientes se ha demostrado que la aplicación de una terapia empírica con antibióticos (como la eritromicina) prolonga los intervalos de tiempo entre las exacerbaciones y de esta forma disminuye la frecuencia de las mismas.²⁵

Es necesario definir cuando un paciente recibirá terapia de control o terapia de rescate según la clasificación GOLD, de la severidad de la enfermedad.⁴¹

FACTORES GENÉTICOS

En general se considera que la EPOC es una enfermedad en la cual participan múltiples factores, tanto ambientales como genéticos; el principal factor ambiental que se ha identificado en el progreso de esta entidad es el tabaquismo, mientras que otros factores que también participan en su desarrollo son la historia familiar, antecedentes de infecciones respiratorias, asma o enfermedades inflamatorias crónicas.²

Se ha encontrado asociación entre la enfermedad y polimorfismos de un solo nucleótido, entre los cuales los genes que participan en la reparación del ADN han tomado importancia, debido al rol fundamental que cumplen en el mantenimiento de la integridad del material genético. Se ha encontrado que los genes que codifican para las enzimas OGG1 y XRCC1, las cuales participan principalmente en el proceso de reparación por medio de escisión de una sola base (BER), ejercen una acción conjunta en el desarrollo de la EPOC y de la misma forma XRCC1 coordina y activa la acción de OGG1. Otro gen de importancia es el gen que codifica para la enzima XRCC3, que participa esencialmente en la reparación de roturas de doble cadena del DNA, interviniendo en el proceso de recombinación homóloga, este gen ha sido estudiado, por su participación en la reparación de daños ocasionados por la radiación.⁴⁴

La enzima COX-2 (ciclooxigenasa 2), es una enzima que cumple un papel muy importante en el metabolismo del ácido araquidónico, participando de forma directa en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir de este compuesto. Se cree que la acción de la COX-2 cumple un rol fundamental en el proceso inflamatorio que acompaña la enfermedad, debido a que niveles elevados de prostaglandina E2 (PGE2) podrían agravar el proceso inflamatorio que se da en las vías aéreas.²

El grupo de genes CHRNA3-CHRNA4-CHRNA5, también ha sido motivo de estudio en los últimos años, debido a su relación con enfermedades asociadas al consumo de tabaco, entre ellas la EPOC; estos genes codifican para un receptor nicotínico de acetilcolina. El polimorfismo que más se ha encontrado en estos genes ha sido el cambio de C (citosina) a T (timina) rs1051730.⁴⁵

Dentro de los componentes lesivos que se encuentran presentes en el humo del tabaco, están los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP); polimorfismos en enzimas implicadas en el metabolismo de este tipo de compuestos pueden estar implicados en la patogenia de esta entidad, como lo es por ejemplo de la variante genética CYP3A5*3, que se da por el cambio de una A (adenina) por G (guanina), afectando posiblemente la acción de los HAP, principalmente en pacientes fumadores.⁴⁵

Genes OGG1 y XRCC1

En el pulmón, se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto de forma exógena (tabaco y contaminación ambiental) como endógena (células inflamatorias activadas); estos agentes oxidan principalmente la guanina presente en el ADN y el ARN, y, pueden producir múltiples alteraciones en el material genético como: cambios de una sola base, quiebres de cadena doble o sencilla, y enlaces cruzados entre cadenas de ADN y proteínas.⁴⁶

Un polimorfismo en el exón 7 del gen que codifica para la enzima 8-hidroxi-guanin-glicosilasa (OGG1) resulta en el intercambio serina-cisteína en el codón 326 (Ser326Cys), lo cual afecta actividades de reparación mediante escisión de una sola base (BER); específicamente esta enzima se encarga de catalizar la eliminación de la 8-hidroxideoxiguanina, molécula considerada como importante biomarcador en el daño en el ADN mediado por ROS.^{47,48}

La proteína XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group 1) juega un papel central en la reparación de quiebres de cadena sencilla del ADN y daños de una sola base mediados por agentes oxidante endógenos y exógenos, entre ellos el humo del tabaco.⁴⁷ Un polimorfismo en el codón 399 (Arg399Gln), ha sido asociado con una disminución en la capacidad de reparación de esta enzima.⁴⁸ Otro polimorfismo relacionado con una alteración de la actividad de reparación de esta enzima es el Arg194Tr, sin embargo este ha sido estudiado principalmente en pacientes fumadores con cáncer de pulmón.⁴⁹

Investigaciones recientes sugieren que hay una asociación directa entre los polimorfismos XRCC1 (Arg399Gln) y OGG1 (Ser326Cys) con daños en el ADN (evaluados mediante el ensayo cometa) y el progreso de la enfermedad en pacientes con EPOC; lo anterior sugiere que estos genes pueden ser utilizados como biomarcadores del progreso de la enfermedad.⁴⁴

Debido a que la EPOC tiene un componente genético muy complejo, otros genes han sido asociados con el desarrollo de la enfermedad, entre ellos destacan genes localizados en el locus 15q25, como el gen de la proteína de unión al elemento de respuesta a hierro 2 (IREB2) y los genes CHRNA3 y CHRNA5 que codifican para una familia de receptores colinérgicos nicotínicos incluyendo receptores A3 y A5. Otros locus que se han relacionado con la enfermedad incluyen el 4q31, 4q22, 19q13, 14q32, etc.⁵⁰

Exposición a contaminantes ambientales y daño genético

Existe una asociación entre la exposición con aire contaminado, especialmente fracciones finas de material particulado (PM de 2.5 µm y menos) y el desarrollo de enfermedades crónicas, ya que logran tener acceso a los alveolos pulmonares y se pueden difundir por el torrente sanguíneo. El principal indicador de daño cromosómico utilizado para identificar alteraciones inducidas por estas partículas, ha sido la presencia de micronúcleos (MN), los cuales pueden ser hallados en diferentes órganos, tejidos y fluidos corporales, como por ejemplo en los linfocitos presentes en sangre periférica, esta es la muestra de elección para evaluar genotoxicidad en poblaciones humanas.^{51,52}

Mediante el uso de técnicas de biología molecular, se ha demostrado que las variaciones inducidas en la secuencia de nucleótidos, se producen por una alteración en el equilibrio entre los sistemas de reparación y los agentes agresores que actúan sobre el material genético. Estos sistemas pueden verse afectados por el contacto con partículas urbanas, entre ellas, el material particulado (PM) en el aire.⁵³

Sin embargo, pocos estudios que evalúen la relación entre estos agentes contaminantes y el desarrollo y progreso de la EPOC, han sido realizados, y en la literatura es un tema sobre el cual poco se ha investigado.

CONCLUSIONES

La EPOC es una enfermedad crónica con la cual conviven a diario un gran número de personas en Colombia y en el mundo. El impacto que tiene la

enfermedad en la calidad de vida de los pacientes es considerablemente grande, si se tiene en cuenta que es una entidad de carácter progresivo para la cual, en la actualidad, no hay cura; sin embargo, es también una patología que se puede prevenir mediante la implementación de hábitos de vida saludable y la disminución de la exposición con factores de riesgo como la contaminación ambiental y el humo del tabaco. Es por esto que es importante la identificación de aquellos grupos poblacionales que tienen mayor riesgo de

desarrollar la enfermedad, y las técnicas actuales de biología molecular permiten evaluar la predisposición genética que algunos pacientes pueden tener, ya sea por la presencia de polimorfismos genéticos o por alteraciones inducidas en el material genético.

Si se logran identificar con éxito estos grupos poblacionales, se pueden implementar de forma más efectiva y dirigida, estrategias para disminuir la prevalencia de esta enfermedad en Colombia y el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Zuntar I, Petlevski R, Dodig S, Popović-Grle S. GSTP1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and total serum GST concentration in stable male COPD. *Acta Pharm.* 2014 Mar;64(1):117-29
- 2) Yu XL, Zhang J, Zhao F, Pan XM. Relationships of COX2 and MMP12 genetic polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014 Sep 11.
- 3) López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, Valdivia G, Pertuzé J, Halbert R, Menezes AM; PLATINO Group. [Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in 5 Latin American cities: the PLATINO study]. *Arch Bronconeumol.* 2008 Feb;44(2):58-64.
- 4) Liu Y, Shi H, Sun X, Zhang D, Zhang Y, Yang K, Mi L, Li M. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2014. pii: S0953-6205(14)00117-4.
- 5) Felix Hinojosa, Efraín C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Acta méd. peruana* [online]. 2009; 26(4): 188-191
- 6) Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008;133: 343-9.
- 7) Deslee G, Adair-Kirk TL, Betsuyaku T, Woods JC, Moore CH, Gierada DS, Conradi SH, Atkinson JJ, Toennies HM, Battaile JT, Kobayashi DK, Patterson GA, Holtzman MJ, Pierce RA. Cigarette smoke induces nucleic-acid oxidation in lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Nov; 43(5):576-84.
- 8) Cheng Y, Borrego ME, Frost FJ, Petersen H, Raisch DW. Predictors for mortality in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Springerplus.* 2014 Jul 15; 3:359.
- 9) Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Tálamo C, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Menezes AM; PLATINO Team. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2010 Nov; 36(5):1034-41.
- 10) Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silverman RA, Celedon JC, Reilly JJ, Ginns LC, Speizer FE. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec; 162(6):2152-8.
- 11) Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007 Sep 1; 370(9589):765-73.
- 12) Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, Washko G, Regan EA, Crapo JD, Silverman EK, DeMeo DL; COPD Gene Investigators. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Aug 15;184(4):414-20.

- 13) Cho MH, McDonald ML, Zhou X, Mattheisen M, Castaldi PJ, Hersh CP, Demeo DL, Sylvia JS, Ziniti J, Laird NM, Lange C, Litonjua AA, Sparrow D, Casaburi R, Barr RG, Regan EA, Make BJ, Hokanson JE, Lutz S, Dudenkov TM, Farzadegan H, Hetmanski JB, Tal-Singer R, Lomas DA, Bakke P, Gulsvik A, Crapo JD, Silverman EK, Beaty TH; NETT Genetics, ICGN, ECLIPSE and COPD Gene Investigators. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2014 Mar; 2(3):214-25.
- 14) Díaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014 Mar;35(1):7-16
- 15) Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, Akl EA. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011 Apr; 139(4):764-74.
- 16) Song Q, Christiani DC, Xiaorong Wang, Ren J. The Global Contribution of Outdoor Air Pollution to the Incidence, Prevalence, Mortality and Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov 14;11(11):11822-11832
- 17) Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup Environ Med*. 2014 Aug 20. pii: oemed-2014-102266
- 18) Garshick E. Effects of short- and long-term exposures to ambient air pollution on COPD. *Eur Respir J*. 2014 Sep; 44(3):558-61.
- 19) Ghozikali MG, Mosaferi M, Safari GH, Jaafari J. Effect of exposure to O₃, NO₂, and SO₂ on chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations in Tabriz, Iran. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014 Sep 13.
- 20) Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014 Mar; 35(1):17-27.
- 21) Bang KM, Syamlal G, Mazurek JM, Wassell JT. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among nonsmokers by occupation in the United States. *J Occup Environ Med*. 2013 Sep;55(9):1021-6.
- 22) Tual S, Clin B, Levêque-Morlais N, Raheison C, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort. *Ann Epidemiol*. 2013 Sep; 23(9):539-45.
- 23) Schermer TR, Malbon W, Morgan M, Smith M, Crockett AJ. Chronic respiratory conditions in a cohort of metropolitan fire-fighters: associations with occupational exposure and quality of life. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014. Nov; 87(8):919-28.
- 24) Gershon AS, Hwee J, Victor JC, Wilton AS, To T. Trends in Socioeconomic Status-related Differences in Mortality among People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Oct; 11(8):1195-202.
- 25) Blasi F, Schaberg T, Centanni S, Del Vecchio A, Rosignoli MT, Dionisio P. Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of severe COPD patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Oct; 26(5):609-16.
- 26) Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005 Sep; 26(3):420-8.
- 27) Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, Rohde GG. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Clin Virol*. 2014 Oct; 61(2):181-8.
- 28) Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect*. 2014 Nov; 69(5):507-15.
- 29) Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014 (1):1-6.
- 30) Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional 8va ed. España: Elsevier; 2010.
- 31) Ju J, Li R, Gu S, Leader JK, Wang X, Chen Y, Zheng B, Wu S, Gur D, Sciruba F, Pu J. Impact of Emphysema Heterogeneity on Pulmonary Function. *PLoS One*. 2014 Nov 19; 9(11):e113320.
- 32) Bryant M, Ley S, Eberhardt R, Menezes R, Herth F, Sedlaczek O, Kauczor HU, Ley-Zaporozhan J. Assessment of the relationship between morphological emphysema phenotype and corresponding pulmonary perfusion pattern on a segmental level. *Eur Radiol*. 2014 Aug 28.
- 33) Pelkonen MK, Notkola IL, Laatikainen TK, Koskela HO. Twenty-five year trends in prevalence of chronic bronchitis and the trends in relation to smoking. *Respir Med*. 2014 Aug 27. pii: S0954-6111(14)00289-3.
- 34) de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S,

- Vermeire P, Svanes C, Ackermann-Liebrich U, Gislason T, Heinrich J, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Wjst M, Burney P. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1; 175(1):32-9.
- 35) Dabrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, Domeracka-Kołodziej A, Domaga-Kulawik J, Krenke R, Maskey-Warzechowska M, Tarchalska-Kryśka B, Krasnodębska P, Chazan R. Chronic cough - assessment of treatment efficacy based on two questionnaires. *Arch Med Sci*. 2014 Oct 27; 10(5):962-9.
- 36) Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:347-65.
- 37) Yawn BP, Duvall K, Peabody J, Albers F, Iqbal A, Paden H, Zubek VB, Wadland WC. The impact of screening tools on diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Am J Prev Med*. 2014 Nov; 47(5):563-75.
- 38) Santus P, Radovanovic D, Henchi S, Di Marco F, Centanni S, D'Angelo E, Pecchiari M. Assessment of acute bronchodilator effects from specific airway resistance changes in stable COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014 Jun 15;197:36-45.
- 39) Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosío B, Peces-Barba G, Calle-Rubio M, Solanes-García I, Agüero R, de Diego-Damia A, Feu-Collado N, Alfigame I, Irigaray R, Balcells E, Llunell A, Galdiz JB, Marín M, Soler-Cataluña JJ, Lopez-Campos JL, Soriano JB, de-Torres JP; COPD History Assessment In Spain (CHAIN) Cohort. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res*. 2014 Jan 13; 15:3.
- 40) Bajc M, Markstad H, Jarenbäck L, Tufvesson E, Bjermer L, Jögi J. Grading obstructive lung disease using tomographic pulmonary scintigraphy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and long-term smokers. *Ann Nucl Med*. 2014 Oct 15.
- 41) Montuschi P, Malerba M, Santini G, Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov Today*. 2014 Aug 23. pii: S1359-6446(14)00331-6.
- 42) Calverley P. Current drug treatment, chronic and acute. *Clin Chest Med*. 2014 Mar; 35(1):177-89.
- 43) Miravittles M, Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 May 11. pii: S1094-5539(14)00050-9.
- 44) da Silva AL, da Rosa HT, Karnopp TE, Charlier CF, Ellwanger JH, Moura DJ, Possuelo LG, Valim AR, Guecheva TN, Henriques JA. Evaluation of DNA damage in COPD patients and its correlation with polymorphisms in repair genes. *BMC Med Genet*. 2013 Sep 20; 14:93.
- 45) Kaur-Knudsen D, Bojesen SE, Nordestgaard BG. CHRNA3 and CYP3A5*3 genotype, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Apr;24(4):220-9.
- 46) Deslee G, Adair-Kirk TL, Betsuyaku T, Woods JC, Moore CH, Gierada DS, Conradi SH, Atkinson JJ, Toennies HM, Battaile JT, Kobayashi DK, Patterson GA, Holtzman MJ, Pierce RA. Cigarette smoke induces nucleic-acid oxidation in lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Nov; 43(5):576-84.
- 47) Liu S, Li B, Zhou Y, Zhong N, Ran P. Genetic analysis of CC16, OGG1 and GCLC polymorphisms and susceptibility to COPD. *Respirology*. 2007 Jan;12(1):29-33. Erratum in: *Respirology*. 2007 May; 12(3):465.
- 48) Yang SF, Xu YJ, Xie JG, Zhang ZX. hOGG1 Ser326Cys and XRCC1 Arg399Gln polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Apr 20;122(8):960-6.
- 49) Xie J, Yang S, Xu Y, Zhang Z. XRCC1 Arg194Trp polymorphism and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2009 Oct; 29(5):551-6. doi: 10.1007/s11596-009-0505-6. Epub 2009 Oct 11. PubMed PMID: 19821085.
- 50) Hobbs BD, Hersh CP. Integrative genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 19; 452(2):276-86.
- 51) Ceretti E, Feretti D, Viola GC, Zerbini I, Limina RM, Zani C, Capelli M, Lamera R, Donato F, Gelatti U. DNA damage in buccal mucosa cells of pre-school children exposed to high levels of urban air pollutants. *PLoS One*. 2014 May 2; 9(5):e96524.
- 52) Mergener M, Rhoden CR, Amantéa SL. Nuclear abnormalities in cells from nasal epithelium: a promising assay to evaluate DNA damage related to air pollution in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jul 18. pii: S0021-7557(14)00100-4.
- 53) Traversi D, Cervella P, Gilli G. Evaluating the genotoxicity of urban PM2.5 using PCR-based methods in human lung cells and the Salmonella TA98 reverse test. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Jan;22(2):1279-89.