

Necesidad de biomarcadores para definir exacerbación de la EPOC

Autora: Dra. María Montes de Oca.

Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela
Directora Departamento EPOC-ALAT
Correspondencia: Dra. María Montes de Oca
montesdeoca.maria@gmail.com

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** es el problema respiratorio de **mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo**, a pesar de ser una enfermedad potencialmente prevenible (1–4). La enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo de la función pulmonar y la recurrencia de episodios de empeoramiento agudo de los síntomas llamadas exacerbaciones (5–7).

En general se define exacerbación de la EPOC (E-EPOC) como el **cambio agudo de la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, tos, expectoración o cualquier combinación de estos síntomas, lo cual requiere una intervención terapéutica o un cambio en la medicación habitual del paciente** (6). Estos eventos tienen gran importancia en la morbi-mortalidad de la enfermedad y su frecuencia se ha relacionado con la severidad de la EPOC (5,6).

También se ha propuesto otro tipo de definición para la E-EPOC que tiene como base la utilización de recursos sanitarios (visita no programada, cambios o incremento en el uso de medicación, uso de antibiótico o esteroides orales y admisión hospitalaria) (7). La utilización de los recursos sanitario en la EPOC puede variar ampliamente y depende de factores como el acceso que tienen los sujetos a los mismos. Por esta razón resulta muy difícil estandarizar E-EPOC este tipo de definición, lo que lleva a un mayor uso de la definición basada en los síntomas.

A pesar de los grandes esfuerzos realizados para lograr una definición más objetiva de E-EPOC, la realidad es que sigue siendo un área de controversia. Definir la E-EPOC únicamente en función de los síntomas o el uso de recursos sanitarios implica definitivamente la utilización de criterios subjetivos, por parte del paciente o del médico. La falta de una definición objetiva crea dificultades tanto en la práctica clínica como en la investigación, porque sin ella la distinción entre exacerbación y variación diaria de los síntomas no es fidedigna. Existe entonces una clara necesidad de una prueba diagnóstico o "**biomarcador**" en la EPOC que nos ayude objetivamente a confirmar que los cambios en los síntomas respiratorios corresponden a una exacerbación de la enfermedad y no son variación cotidiana de los mismos. Por otra parte, los biomarcadores no solo podrían ayudar a distinguir entre la EPOC estable y exacerbada, si no también podrían proporcionar información pronóstica.

Inflamación durante la exacerbación de la EPOC

Varios estudios indican que las exacerbaciones frecuentes en la EPOC se asocian con un deterioro más acelerado de la función pulmonar, peor calidad de vida, mayor inflamación sistémica y de la vía aérea y peor sobrevida (figura 1) (8–17). Aunque se asume que las E-EPOC se asocian con mayor inflamación bronquial, a menudo es complejo demostrar esto por las dificultades que implica tomar muestras histológicas durante estos eventos.

Los mecanismos patogénicos de la E-EPOC no están bien definidos. La mayoría de la evidencia sugiere que algunos disparadores como bacterias, virus o estímulos no infecciosos como la contaminación ambiental, activan el factor de transcripción nuclear (NF)-κB de las células epiteliales y los macrófagos. Como

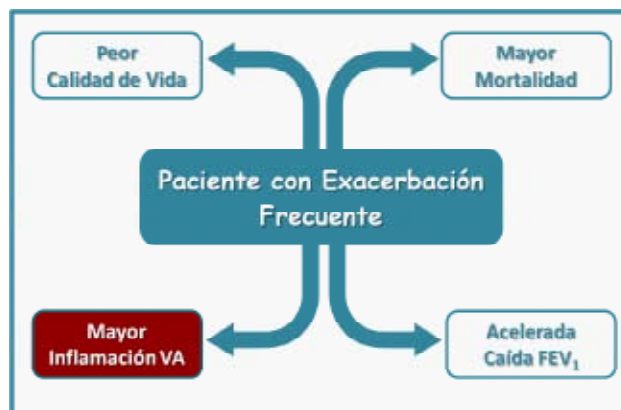


Figura 1. Consecuencia de las exacerbaciones en la EPOC

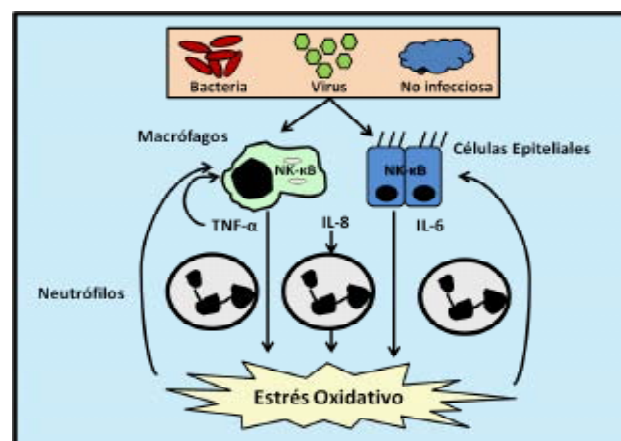


Figura 2. Mecanismos patogénicos en la exacerbación de la EPOC

consecuencia de esto aumenta el número de neutrófilos en la vía aérea y se liberan citocinas inflamatorias, particularmente interleucina 6 (IL-6), IL-8, y factor de necrosis tumoral que amplifican el proceso inflamatorio y generan estrés oxidativo (figura 2). En un estudio de seguimiento de tres años, Fujimoto y colaboradores (12) analizaron el número de células inflamatorias y los niveles de marcadores inflamatorios en esputo de pacientes con EPOC en fase estable y durante la exacerbación. Los resultados indican que la E-EPOC se asocia a un incremento del proceso inflamatorio de la vía aérea mediado por neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, IL-8 y RANTES (*Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*) (12).

Por otra parte existen evidencias de afectación sistémica durante la E-EPOC (14–16,18,19). Algunos estudios han evaluado la respuesta inflamatoria sistémica durante la E-EPOC y su relación con los cambios clínicos y funcionales (15,17–19). Hurst y colaboradores (15) analizaron 36 biomarcadores séricos en 90 pacientes con EPOC durante su fase estable y agudizada. Los re-

sultados indican incremento en los niveles de varios biomarcadores (PCR, MPIF-1, IL-6, PARC, adiponectin, entre otros) durante la exacerbación comparado con los valores basales de los mismos pacientes. Entre estos la PCR fue el biomarcador que mostró mayor utilidad diagnóstica (15).

Utilidad de los biomarcadores en la EPOC exacerbada

El uso de biomarcadores para evaluar la inflamación de la vía aérea es un proceso difícil. Por lo general involucra realizar procedimientos invasivos para tomar las muestras de lavado bronquioalveolar o biopsia de mucosa bronquial, por esto su uso es limitado. Por otra parte, el análisis de otro tipo de muestra como el esputo o aire exhalado es complejo y los resultados son inconsistentes. Esto ha llevado a prestar gran atención al análisis y la búsqueda de marcadores sistémicos. Algunos estudios han evaluado los cambios de diferentes marcadores plasmáticos entre la fase estable y agudizada de la enfermedad (14–16). El uso entonces de estos biomarcadores estaría fundamentalmente dirigido a mejorar la definición de la E–EPOC y determinar su pronóstico. En otras palabras se puede decir que la determinación de marcadores sistémicos en la E–EPOC busca los siguientes objetivos:

1. *Objetivizar el diagnóstico de E–EPOC.*
2. *Evaluar la severidad de la E–EPOC y la etiología.*
3. *Evaluar el curso o pronóstico de la E–EPOC.*

Uso de biomarcadores en el diagnóstico de la E–EPOC

La medicina es una ciencia de probabilidades. Una prueba diagnóstica ayuda a estimar la probabilidad que tiene una persona de presentar una enfermedad. La **sensibilidad** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo (verdaderos positivos), es decir la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga en la prueba diagnóstica un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. Por otra parte la **especificidad** es la probabilidad de clasifi-

car correctamente a un individuo sano (verdaderos negativos), es decir, la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos (tabla 1).

A pesar de la gran necesidad que existe de contar con una prueba diagnóstica (sensible y específica) que ayude a diferenciar la EPOC estable de la exacerbada, los trabajos realizados en esta área son limitados. Probablemente el estudio más extenso es el de Hurst y colaboradores (15). En este se evaluó la utilidad diagnóstica en la E–EPOC de 36 biomarcadores séricos. Entre ellos el marcador que mostró la mejor selectividad para confirmar el diagnóstico de la E–EPOC fue la proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, esta por sí sola no fue lo suficientemente sensible ni específica para hacer el diagnóstico del evento. En la tabla 2 se muestra el valor diagnóstico que tendría el punto de corte más utilizado en la práctica clínica para la PCR (5 mg/L) para confirmar la E–EPOC, así como los valores necesarios de PCR para conseguir un 90% de sensibilidad o especificidad diagnóstica (15). El mismo estudio también demostró que la combinación de PCR con cualquiera de los síntomas cardinales de la E–EPOC (empeoramiento de la disnea, aumento del volumen o cambio de coloración del esputo) aumentaba significativamente el área bajo la curva (0.88, 95% IC 0.82–0.93; $p < 0.0001$) para el diagnóstico de E–EPOC (15). Esto indica que en presencia de uno de estos síntomas un nivel de PCR ≥ 8 mg/L tendrá 95% de especificidad y 57% de sensibilidad diagnóstica para la E–EPOC (15).

Uso de biomarcadores para evaluar la severidad de la E–EPOC y la etiología

Muy pocos estudios han evaluado la relación entre niveles séricos de biomarcadores y los indicadores clínicos de severidad de la E–EPOC (15). La escasa información disponible sugiere que no hay relación entre la respuesta inflamatoria sistémica y los índices clínicos del evento, por lo que no es posible determinar la gravedad de la exacerbación a través de los niveles séricos de ningún biomarcador. Aunque existen evidencias que sugieren la posible asociación entre niveles séricos de algunos marcadores inflamatorios y la presencia de infección bacteriana durante la E-

Tabla 1.

Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
Negativo	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)
Sensibilidad = $\frac{VP}{VP + FN}$		Especificidad = $\frac{VN}{VN + FP}$

Tabla 2.

Sensibilidad y especificidad de la PCR en el diagnóstico de la exacerbación de la EPOC Hurst y colaboradores (15)

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PCR 2.3 mg/L	90	29
PCR 5 mg/L	74.4	57.5
PCR 27.6 mg/L	40	90
PCR ≥ 8 mg/L + 1 Síntoma	57	95

POC, no es posible decir que con el uso de algún biomarcadores se pueda identificar la causa de la E-EPOC (16,20).

Uso de biomarcadores para evaluar el curso o pronóstico de la exacerbación de la EPOC

Algunos estudios han evaluado la evolución de los cambios clínicos, funcionales y de los marcadores inflamatorios durante la recuperación de la E-EPOC (15,18,19,21). En pacientes hospitalizados por E-EPOC severa se ha observado disminución progresivamente de los niveles de algunos marcadores inflamatorios en el curso de la recuperación de la exacerbación (15,18,19,21). La relación entre los cambios de los marcadores inflamatorios y la evolución de los parámetros clínicos ha mostrado resultados contradictorios (15,19). Pinto-Plata y colaboradores reportaron una relación significativa entre los cambios observados en la disnea y el descenso en los niveles de IL-6 e IL-8, así como entre los cambios del FEV1 y los niveles de IL-6 y TNF- α (19). En contraste, otros autores en una publicación reciente no muestra relación alguna entre la progresión de los marcadores inflamatorios con los parámetros de mejoría clínica y funcional (15). Las evidencias entonces son insuficientes para establecer el valor pronóstico que tienen estos marcadores para predecir el curso de la E-EPOC.

Conclusiones

En la práctica clínica es frecuente el uso de biomarcadores en el diagnóstico de diferentes patologías como por ejemplo la cardiopatía isquémica. Existe una clara necesidad de una prueba diagnóstica o biomarcador que ayude a diferenciar entre la E-EPOC y la variabilidad diaria de los síntomas respiratorios en pacientes con EPOC. Importantes esfuerzos se han realizado en este sentido, sin embargo hasta la fecha solo la PCR en combinación con algún síntoma cardinal de E-EPOC ha mostrado tener alguna utilidad diagnóstica. No existen suficientes evidencias que avalen el uso de algún tipo de biomarcador para determinar la etiología o gravedad de la exacerbación, así como el pronóstico de la misma.

Puntos claves (biomarcadores en la E-EPOC)

- Las exacerbaciones son eventos frecuentes en la EPOC.
- Existe una clara necesidad de una prueba diagnóstica o "biomarcador" que ayude a confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad del evento.
- Varios biomarcadores locales y sistémicos se elevan durante la E-EPOC.
- La presencia de síntomas más PCR ≥ 8 mg/L ayuda a diferenciar la E-EPOC de la Variabilidad Diaria de los síntomas.
- Los biomarcadores plasmáticos No son útiles para predecir la gravedad del evento.
- Los marcadores inflamatorios mejoran en la recuperación de la E-EPOC, pero su valor pronóstico es controversial.

Referencias

1. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741-750.
4. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:554-564.
5. de Oca MM, Tálamo C, Halbert RJ, et al. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities: the Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) study. *Chest* 2009; 136:71-78.
6. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555.
7. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398S-401S.
8. Silverman EK. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: do they contribute to disease progression? *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:586-590.
9. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852.
10. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
11. Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
12. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25:640-646.
13. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:349-355.
14. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. 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.
15. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:867-874.
16. Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:664-667.
17. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-200.
18. Koutsokera A, Kiroopoulos TS, Nikoulis DJ, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med* 2009; 103:919-926.
19. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 13:37-43.
20. Hurst JR, Wilkinson TMA, Perera WR, et al. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127:1219-1226.
21. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EF. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101:2409-2415.