



Editorial

Futuro de los marcadores biológicos en la EPOC



The Future of Biological Markers in COPD

José Luis Izquierdo Alonso*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Guadalajara, España

Un rasgo que caracteriza a la EPOC es su complejidad. Por este motivo, cualquier tratamiento basado en síntomas y/o exacerbaciones puede ser válido como estrategia general, pero es muy impreciso en el manejo individualizado de estos pacientes, especialmente cuando se va más allá de unas recomendaciones genéricas o de un tratamiento broncodilatador. Sin embargo, cualquier mejora de esta aproximación terapéutica inicial tiene que ir acompañada de mayor precisión, si queremos aportar la máxima eficacia en pacientes candidatos a un tratamiento y evitar costes y efectos secundarios innecesarios en aquellos que no van a beneficiarse. Esta forma de plantear un tratamiento, ampliamente desarrollada en áreas como la oncología, requiere de marcadores que nos ayuden a dirigirlo de forma precisa. Aunque estos marcadores tradicionalmente han sido funcionales, basados en el FEV1, también pueden ser clínicos (síntomas de bronquitis crónica para la introducción de roflumilast) o radiológicos (cirugía de reducción de volumen). Sin embargo, actualmente, el mayor interés se centra en los marcadores biológicos, especialmente los séricos.

El primer requisito que debe exigirse a un biomarcador es que diferencie un proceso patológico de la normalidad, pero para que sea útil también deberá ser clínicamente relevante, ya sea en la predicción del riesgo o de la respuesta a un tratamiento. Esto no es sencillo, ya que para que pueda implementarse es necesario que cumpla hasta 13 características (no solo sensibilidad y especificidad)¹, siendo la más importante su asociación con resultados clínicos. La mayoría de los biomarcadores descritos en EPOC cumplen solo alguna de estas características, pero son muy pocos los que pueden definirse como potencialmente relevantes desde un punto de vista clínico. Por ejemplo, el fibrinógeno plasmático que, además de su papel en la coagulación, es un marcador del nivel de inflamación sistémica, se ha asociado con progresión de la enfermedad, con un mayor riesgo de exacerbaciones y con mortalidad. Sin embargo, no existe una adecuada información sobre su utilidad, ya que no se sabe cómo interpretar los resultados o si un determinado nivel de cambio justifica una intervención terapéutica. Esta limitación puede extrapolarse a las decenas de biomarcadores que se han asociado con un mayor riesgo en pacientes con EPOC (IL-8,

IL-6, proteína D del surfactante, CC-16, microalbuminuria, leptina, adenopectina, TNF-alfa, magnesio, ancho de distribución eritrocitaria, bilirrubina, etc.). El uso de biomarcadores compuestos no ha mejorado estos resultados. En el estudio ECLIPSE se identificaron 6 biomarcadores inflamatorios que permitían separar la respuesta inflamatoria de pacientes fumadores con y sin EPOC². Sin embargo, de nuevo, es difícil aplicar estos resultados en la clínica, ya que no se ha establecido su relevancia y en qué medida pueden modificar nuestro abordaje terapéutico. Además, es preciso que esos biomarcadores tengan una *credibilidad biológica* y, por lo tanto, estén implicados en la patogenia. Por ejemplo, uno de los biomarcadores que más entusiasmo y decepción ha generado en los últimos años ha sido la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR). Este marcador se usó como indicador de una potencial inflamación sistémica relacionada con la obstrucción al flujo aéreo, e incluso se propuso para indicar ciertos tratamientos³. Sin embargo, su valor como biomarcador en la EPOC es limitado, ya que es muy inespecífico y puede aumentar en múltiples situaciones que frecuentemente coexisten en estos pacientes.

A pesar de las limitaciones actuales de los biomarcadores en el manejo de la EPOC, este es un camino fundamental si queremos seguir avanzando. Su desarrollo, no solo permitirá este avance, sino también corregir pautas actuales que pueden ser correctas en una población, pero incorrectas en pacientes concretos. Por ejemplo, los resultados negativos del aporte de vitamina D en la prevención de exacerbaciones, cuando se analizó una población general (con y sin déficit de vitamina D), tuvieron que ser revisados al confirmarse resultados positivos cuando se administraba solo en pacientes con déficit^{4,5}. Este mismo problema se ha observado al analizar el efecto de fármacos selectivos en población general de EPOC sin identificar previamente aquellos con dianas terapéuticas específicas. En la misma línea, los resultados negativos de los corticoides inhalados en la pérdida de función pulmonar pueden no ser extrapolables a pacientes con más del 2% de eosinófilos en sangre periférica⁶, y lo mismo puede aplicarse a los resultados negativos de la retirada de corticoides inhalados del estudio Wisdom⁷. De hecho, la gran controversia actual sobre el uso de corticoides inhalados y el valor de medir los eosinófilos en sangre periférica ha sido clave para relanzar el interés sobre este tema. Pero de nuevo, aunque los eosinófilos en sangre periférica (tanto en valores absolutos como en porcentaje) transmiten una señal de respuesta, el nivel de evidencia es muy

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

bajo (datos obtenidos fundamentalmente de análisis transversales *post hoc*), por lo que en la práctica no se sabe cómo interpretar un determinado resultado o si un determinado nivel justifica una intervención terapéutica. Sin embargo, este puede ser un camino a explorar, ya sea con estudios longitudinales, con otros marcadores que recojan información de la misma vía patogénica (periostina, etc.), o desarrollando estudios con puntos de corte más exigentes que permitan obtener señales más precisas, lo que puede justificar, al menos en estos pacientes, tratamientos más selectivos⁸.

La exacerbación de la EPOC constituye otro reto importante. Sin embargo, aquí es donde es previsible que los biomarcadores puedan tener una aplicabilidad más importante a corto plazo. Actualmente, los 3 principales retos en el manejo de las exacerbaciones son: a) establecer la relevancia de las exacerbaciones leves, que frecuentemente son difíciles de diferenciar de la propia variabilidad de la enfermedad; b) diferenciar los diferentes tipos de exacerbaciones, que presumiblemente tienen mecanismos patogénicos y respuestas al tratamiento diferentes, y c) diferenciar la propia exacerbación de la EPOC de empeoramientos de otras enfermedades asociadas, especialmente las cardiovasculares. En una revisión sistemática⁹ se analizaron 134 biomarcadores diferentes para el diagnóstico de la exacerbación de EPOC; los autores resaltan las graves deficiencias metodológicas de los estudios, en parte condicionadas por la propia definición de exacerbación. Hasta la fecha se ha descrito que la elevación de varios biomarcadores inflamatorios, tales como neutrófilos, PCR, fibrinógeno, pro-calcitonina, eosinófilos, IL-6, IL-8, proteína D del surfactante, etc., podrían predecir un mayor riesgo de exacerbaciones. Sin embargo, en contra de lo que buscamos en un biomarcador, la información que aportan es muy imprecisa. Por ejemplo, aunque la elevación simultánea de PCR, fibrinógeno y leucocitos se ha asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones, también se ha descrito que puede estar relacionada con comorbilidades asociadas.

Teniendo en cuenta la frecuente coexistencia de otras enfermedades en el paciente con EPOC, para su correcta valoración clínica puede ser necesario incorporar biomarcadores desarrollados específicamente para estas comorbilidades. De hecho, un camino a seguir es el desarrollo de biomarcadores como el NT-ProBNP/BNP (avalados por la Sociedad Europea de Cardiología) que, de una forma relativamente precisa, permiten establecer estrategias para el manejo de la insuficiencia cardíaca, tanto aguda como crónica, aportando valor en la toma de decisiones en pacientes complejos con EPOC¹⁰.

Conclusión. Aunque el potencial de los biomarcadores en la EPOC es prometedor, actualmente no existe ninguno realmente diferenciador que nos permita predecir con precisión el desarrollo y la progresión de la enfermedad, la aparición de exacerbaciones, la respuesta a un determinado tratamiento o el riesgo de mortalidad. Sin embargo, parece claro que el desarrollo de fármacos o estrategias innovadoras en el manejo de la EPOC pasa por identificar dianas específicas que deben apoyarse en biomarcadores. La reciente creación del *COPD Biomarker Qualification Consortium*, con la participación de la FDA y el NHLBI, intenta abrir una línea de trabajo para avanzar en este campo y para que los marcadores biológicos puedan ser un soporte en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Bibliografía

1. Beiko T, Strange CH. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers. *Eurasian J Pulmonol.* 2016;18:3–10.
2. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Siverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2011;12:146.
3. Calverley P. Are inhaled corticosteroids systemic therapy for chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:721–2.
4. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:105–14.
5. Martineau AR, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:120–30.
6. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47:1374–82.
7. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: A post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:390–8.
8. Matera MG, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2016;76:1257–70.
9. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS One.* 2016;11. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158843>
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.