



Editorial

Viejos biomarcadores, ¿nuevas utilidades en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea obstructiva del sueño?



New Uses for Old Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease and Obstructive Sleep Apnea?

Cristina Represas, Maribel Botana y Alberto Fernández-Villar*

Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur (IIBGS), Vigo, España

Como un elemento clave para una medicina más personalizada en enfermedades respiratorias crónicas como son la EPOC o la apnea obstructiva del sueño (AOS), en los últimos años se han buscado nuevos biomarcadores fáciles de obtener y medir, reproducibles, precisos y de bajo coste, relacionados con los procesos fisiopatológicos claves en la progresión de la enfermedad, que permitan mejorar la estratificación de riesgo de los pacientes y puedan tener potenciales implicaciones terapéuticas^{1,2}. Una buena muestra de ello han sido los estudios que en pacientes con EPOC han relacionado los parámetros analíticos disponibles en una prueba tan básica como es el hemograma rutinario, tales como las cifras totales de eosinófilos o leucocitos o la concentración de hemoglobina, con la respuesta a diversos fármacos o la predicción de complicaciones o la evolución de la enfermedad^{1,2}. Viejos biomarcadores, que creíamos de una escasa utilidad en estas enfermedades, pasan nuevamente a un primer plano. Algo similar, tal y como se demuestra en dos estudios originales publicados en el presente número de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA^{3,4}, podría ocurrir con el ancho de distribución eritrocitaria (ADE o RDW en sus siglas en inglés), parámetro presente en el hemograma rutinario y que mide la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes. Su valor se obtiene mediante cálculo matemático, por lo que no supone un coste económico añadido. Aunque sus valores pueden variar ligeramente según los laboratorios, normalmente siguen una distribución normal y oscilan entre el 11 y el 16%.

Además de formar parte del hemograma aportando información valiosa para el estudio de anemias, algunos trabajos recientes han mostrado que valores elevados de ADE podrían ser reflejo de un proceso inflamatorio crónico subyacente y así estar asociado con riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad⁵. En un metaanálisis en el que se analizan los estudios que relacionan ADE y mortalidad en adultos mayores encuentran que por cada incremento de 1% en el

ADE el riesgo de mortalidad total aumenta en un 14%, asociándose de forma consistente con el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares (15%) o cáncer (13%)⁶. Incluso en adultos de edad avanzada sin enfermedades de base, el ADE es un potente predictor de mortalidad, sin que sean bien conocidos todavía los mecanismos biológicos que lo explicarían⁶.

Cada vez son más los estudios que están relacionando el ADE con diferentes patologías. Se ha demostrado su utilidad por ejemplo en la predicción de sepsis, relacionándose valores elevados de ADE con la presencia de hemocultivos positivos, o de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad o de sujetos hemodializados⁷⁻⁹. En pacientes con trastornos de pánico se han encontrado unos valores más elevados de ADE que en sujetos sanos, proponiendo los autores que se podría utilizar como un nuevo marcador de esta alteración psiquiátrica¹⁰. En otro estudio también se ha encontrado asociación entre el ADE y el tabaquismo, de forma que los valores de ADE fueron más elevados en fumadores sanos que en no fumadores, existiendo una correlación positiva entre ADE y número de cigarrillos al día y la duración del hábito tabáquico¹¹. Por tanto, parece que un ADE elevado es también un buen marcador de actividad inflamatoria en fumadores, por lo que podría tener un papel importante en enfermedades como la EPOC y también en la AOS.

En este número de la revista, Ozgul et al.³ publican un trabajo en el que analizaron el valor de ADE en una amplia cohorte de pacientes con EPOC estable y sujetos sanos, recogiendo entre otras variables la presencia de enfermedad cardiovascular, determinada por un cardiólogo experto basándose en evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma. Los valores de ADE en estos pacientes con EPOC fueron significativamente más altos que en el grupo de controles sanos y mostraron una correlación positiva significativa, aunque débil, con la concentración de PCR, la disfunción ventricular derecha, la presencia de hipertensión arterial pulmonar y de enfermedad cardiovascular y la concentración de hemoglobina, y negativa con la albúmina sérica. En la población sana se mostró una correlación positiva moderada significativa entre el ADE y el

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: alberto.fernandez.villar@sergas.es (A. Fernández-Villar).

índice de consumo de cigarrillos, en la línea de los datos publicados previamente¹¹. En cuanto al mecanismo fisiopatológico de esta asociación, en el caso de la EPOC, se cree que la liberación de citoquinas inflamatorias podría afectar a la función medular ósea, lo que inhibiría la maduración eritrocitaria inducida por la eritropoyetina, y, como consecuencia, se produciría un incremento del ADE¹². En los pacientes con EPOC, el ADE es un factor de predicción independiente de enfermedad cardiovascular. Utilizando un punto de corte de ADE de 16,9, la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de disfunción ventricular derecha en este estudio fueron de 78 y 89%³.

En el segundo trabajo comentado, León Subías et al.⁴ analizan el papel del ADE como biomarcador que pueda identificar la presencia y gravedad de la AOS en sujetos con sospecha de trastornos respiratorios del sueño, para lo que además de una poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria realizaban un hemograma con ADE de forma basal y tras un año de seguimiento. Entre los resultados más significativos destacan que el ADE fue mayor en pacientes con AOS que en sujetos sanos y que su valor se asoció de forma independiente con el nivel de gravedad, medido por el índice de apnea-hipopnea o por el tiempo de registro en hipoxemia, aunque estas correlaciones fueron débiles⁴. Sin embargo, curiosamente, los niveles de ADE no se modificaron con el tratamiento efectivo con CPAP, lo que apoyaría los hallazgos previos sobre la limitada eficacia de la CPAP para reducir el estado inflamatorio sistémico asociado a la AOS¹³.

La ventaja que ofrece el ADE respecto a otros marcadores de inflamación, como las interleucinas o el TNF, es que es una determinación que va incluida en el hemograma que se realiza de forma rutinaria a cualquier paciente, es barata, e incluso parece más sensible que la PCR para predecir la existencia de disfunción ventricular derecha y enfermedad cardiovascular en los pacientes con EPOC. Parece un biomarcador que, aunque viejo, puede ser prometedor, pero requerirá la realización de más estudios, con cohortes más amplias de pacientes, para conocer su verdadero valor predictivo, y así poder llegar a incluirlo dentro de scores pronósticos de la EPOC o como parámetro de ayuda en la toma de decisiones ante pacientes con sospecha de AOS^{14,15}.

Bibliografía

- Hollander Z, DeMarco ML, Sadatsafavi M, McManus BM, Ng RT, Sin DD. Biomarker Development in COPD: Moving from P-Values to Products to Impact Patient Care. *Chest*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.012>.
- Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of obstructive sleep apnea syndrome: Current status and future perspectives. *Pulm Med*. 2014;2014:930535.
- Ozgul G, Seyhan EC, Özgül MA, Günlüoğlu MZ. Red blood cell distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects. *Arch Bronconeumol*. 2016.
- León Subías E, Gómara de la Cal S, Marin Trigo JM. Red cell distribution width in obstructive sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2016.
- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al., CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:40-7.
- Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: A meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:258-65.
- Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med*. 2016;12:2215-9.
- Lee SM, Lee JH, Kim K, Jo YH, Lee J, Kim J, et al. The clinical significance of changes in red blood cell distribution width in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3:139-47.
- Chen X, Shen B, Zou J, Liu Z, Lv W, Cao X, et al. The prognostic value of red blood cell distribution width in patients on maintenance hemodialysis. *Blood Purif*. 2016;42:314-21.
- Asoglu M, Aslan M, Imre O, Kivrak Y, Akil O, Savik E, et al. Mean platelet volume and red cell distribution width levels in initial evaluation of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2435-8.
- Kurtoğlu E, Aktürk E, Korkmaz H, Sincer I, Yılmaz M, Erdem K, et al. Elevated red blood cell distribution width in healthy smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41:199-206.
- Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20:83-90.
- Stradling JR, Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Ayers L, Nunn AJ, et al. Markers of inflammation: Data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax*. 2015;70:181-2.
- Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, Ömür I, Uysal A, Altin S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013;10:416-24.
- Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S, Akdag S, Arisoy A, Sayhan H. The correlation between red blood cell distribution width levels with the severity of obstructive sleep apnea and carotid intima media thickness. *Med Sci Monit*. 2014;20:2199-204.