

Mecanismos de exacerbación de la EPOC: Biomarcadores

ANA L. KERSUL, BORJA G. COSÍO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta

Andrea Doria 55

07014 Palma de Mallorca

e-mail: bcosio@hsd.es

RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con exacerbaciones. La dificultad de encontrar una definición objetiva de exacerbación de EPOC ha llevado a la investigación de elementos que permitan diagnosticar y seguir la evolución de la exacerbación.

En este capítulo se revisa el conocimiento actual de los mecanismos etiopatogénicos de las exacerbaciones de la enfermedad, con el objetivo de analizar la evidencia científica disponible en la búsqueda del biomarcador de la exacerbación de EPOC.

PALABRAS CLAVE: Exacerbación, EPOC, biomarcadores.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas, principalmente el humo del tabaco, que a su vez se acompaña de manifestaciones sistémicas. Esta enfermedad inflamatoria crónica cursa con exacerbaciones que se caracterizan por una mayor inflamación pulmonar^{1,3} y éstas son determinantes en la historia natural de la enfermedad ya que contribuyen al deterioro de la función pulmonar, empeoran el pronóstico y son una importante causa de ingresos hospitalarios^{4,5}.

La etiopatogenia de las exacerbaciones es poco conocida, y prueba de ello es lo complicado que resulta definir las. Tradicionalmente se han definido las exacerbaciones siguiendo los criterios que Anthonisen describió en un ensayo clínico dirigido a evaluar el papel de los antibióticos durante la agudización⁶, y que incluían cambios en disnea, tos y volumen y/o color de la expectoración. Actualmente, la definición de exacerbación de EPOC (EEPOC) más ampliamente aceptada la describe como "un evento en el curso natural de la enfermedad, caracterizado por un cambio, más allá de la variabilidad diaria, en la disnea, tos y/o expectoración del paciente, de instauración aguda y que puede requerir un cambio en la medicación habitual"^{7,8}.

El inconveniente de ésta y otras definiciones es que son poco precisas y se basan fundamentalmente en cambios sintomáticos, lo que en ocasiones conduce a interpretaciones erróneas tanto del paciente como del médico, ya que estos síntomas pueden ser secundarios a otras patologías que pueden cursar con estos síntomas tan poco específicos, como insuficiencia cardíaca, arritmias o tromboembolismo pulmonar⁹, o bien otros factores que pueden actuar como confusores (figura 1). Es de aquí que surge la necesidad de desarrollar elementos que permitan el diagnóstico objetivo de una exacerbación y pronostiquen la gravedad de este evento: los biomarcadores. Por poner un ejemplo, el infarto agudo de miocardio en cardiología presenta unos síntomas (dolor, cortejo vegetativo, etc.) que se acompañan de cambios electrocardiográficos y elevación de troponina (biomarcador de isquemia miocárdica) en sangre que tiene un valor diagnóstico y pronóstico.

En este capítulo revisaremos el conocimiento actual de los mecanismos etiopatogénicos de las exacerbaciones de la enfermedad, con el objetivo de analizar la evidencia científica disponible en la búsqueda del biomarcador de la exacerbación de EPOC.

Biomarcadores: concepto

En primer lugar debemos conocer a qué nos referimos con biomarcador. Un marcador es una medida que se cree que puede estar relacionada fisiológicamente con una consecuencia clínica de la enfermedad, como por ejemplo el FEV1.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos define el concepto de biomarcador como "una característica que se puede medir en forma objetiva y que permite evaluar un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a intervenciones terapéuticas"¹⁰ (Figura 2).

Hasta ahora el diagnóstico EPOC así como la severidad y progresión han sido valoradas a través de diferentes marcadores como: FEV₁ / FVC, FEV₁, índice de masa corporal, escala de disnea, capacidad de ejercicio o frecuencia respiratoria^{11,12}. La mayoría de ellos tienen el inconveniente de ser poco específicos ya que son modificables por otras patologías y algunos dependientes de la colaboración del paciente. Por ello, y ya que la EPOC se trata de una enfermedad pulmonar con demostrada afectación inflamatoria sistémica, se han desarrollado múltiples líneas de investigación para encontrar un biomarcador ideal. Las características de un marcador ideal deberían ser:



FIGURA2. Características del biomarcador ideal de las exacerbaciones de EPOC.

cina 6 (IL-6), interleucina 1β (IL-1β) y factor de necrosis tumoral α (TNFα). Otros mediadores relacionados con el proceso inflamatorio en la EPOC como IL-6, TNF-α, IL-10 e IL-8 se utilizan también en fase de investigación.

Mecanismos de exacerbación de EPOC

El mecanismo patogénico de la exacerbación de EPOC no es del todo bien conocido, debido principalmente a las dificultades para utilizar técnicas de estudio agresivas, como la biopsia bronquial, durante los episodios, lo cual obliga al empleo de marcadores indirectos con sus comprensibles limitaciones.

Sin embargo se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la agudización de la EPOC. Varios factores se han identificado como

desencadenantes de una agudización: infección, polución, etc. Además, hay pruebas suficientes para afirmar que la inflamación juega un rol preponderante en la fisiopatología de la EPOC^{14,18}. Los pacientes con EPOC estable tienen una respuesta inflamatoria caracterizada por un incremento de macrófagos y linfocitos T CD8+ en la pared del árbol traqueobronquial, y de neutrófilos en la luz las vías respiratorias. Este patrón celular se modifica en las exacerbaciones donde predominan eosinófilos y neutrófilos¹⁹. Este hecho permite inferir que la inflamación de la vía aérea está amplificada, lo que conduce a un incremento del tono bronquial, edema de la pared y aumento de la producción de moco. Todo ello se traduce clínicamente en empeoramiento de la disnea, tos, esputo y alteración del intercambio de gases, dando lugar a los síntomas de la exacerbación (Figura 3).

Los mecanismos moleculares de la inflamación que ocurren durante las agudizaciones han sido poco estudiados. Algunos trabajos han demostrado una mayor activación del factor de transcripción nuclear NF-κB(20) y el papel del estrés oxidativo durante las agudizaciones²¹ que daría lugar a una mayor li-

sensible, específico, fiable, reproducible, simple, rápido, y coste-efectivo¹³.

Numerosas citoquinas, proteasas, reactantes de fase aguda y otros mediadores inflamatorios se han identificado en plasma, biopsia bronquial, esputo, lavado bronquioalveolar y en el condensado exhalado. Tanto la biopsia bronquial como el BAL proveen valiosa información acerca de las células inflamatorias y mediadores, pero tienen la desventaja de ser invasivas y de obtención difícil en pacientes agudizados. A través del esputo inducido se ha obtenido mucha información, pero hay que tener en cuenta que son muestras de la vía aérea proximal y podrían no reflejar con exactitud el proceso de inflamación distal. Finalmente, el condensado exhalado es un procedimiento no invasivo, pero en diversos estudios ha demostrado variabilidad demasiado amplia. Actualmente la investigación se dirige a identificar biomarcadores plasmáticos, quizás para zanjar los inconvenientes antes mencionados.

Posiblemente el biomarcador más estudiado es la Proteína C reactiva (PCR), un reactante hepático de fase aguda cuya síntesis se estimula por mediadores inflamatorios como interleu-

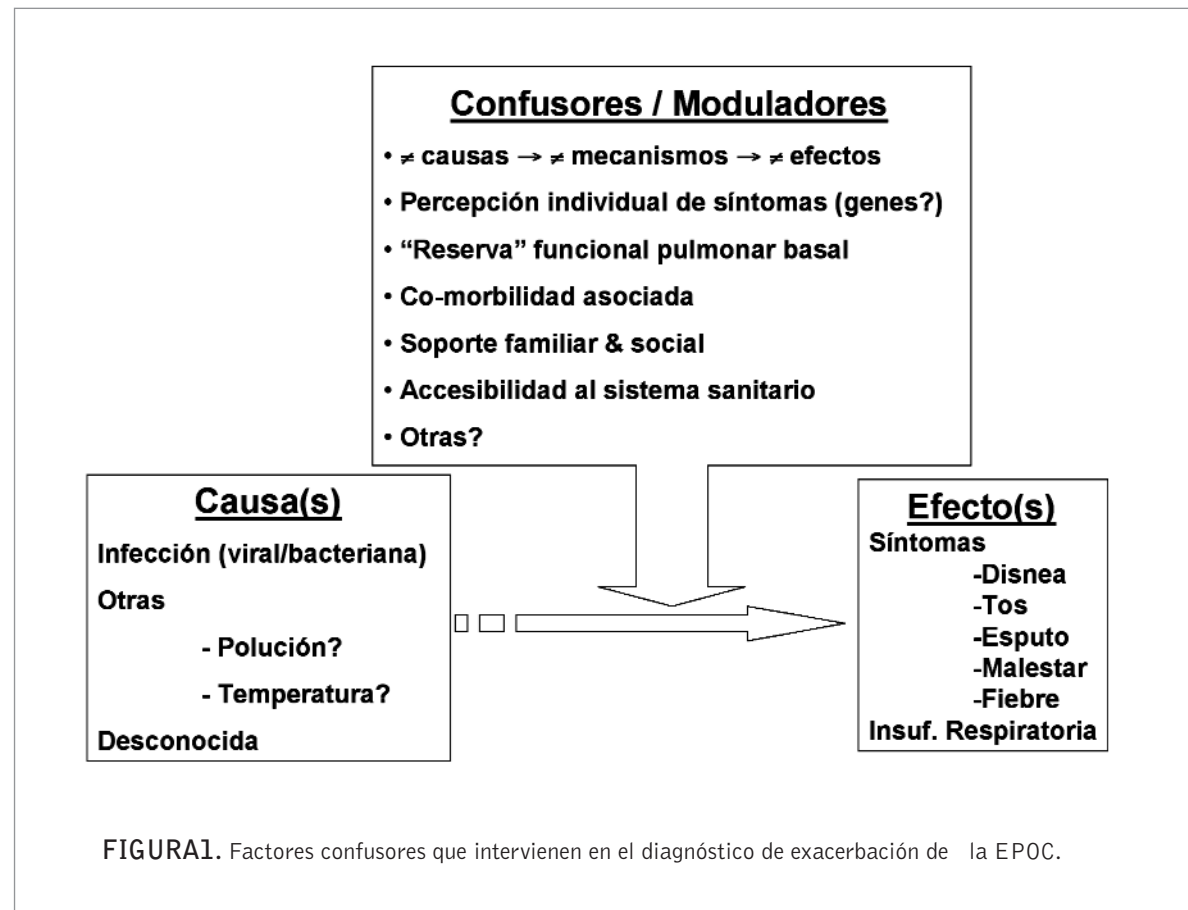
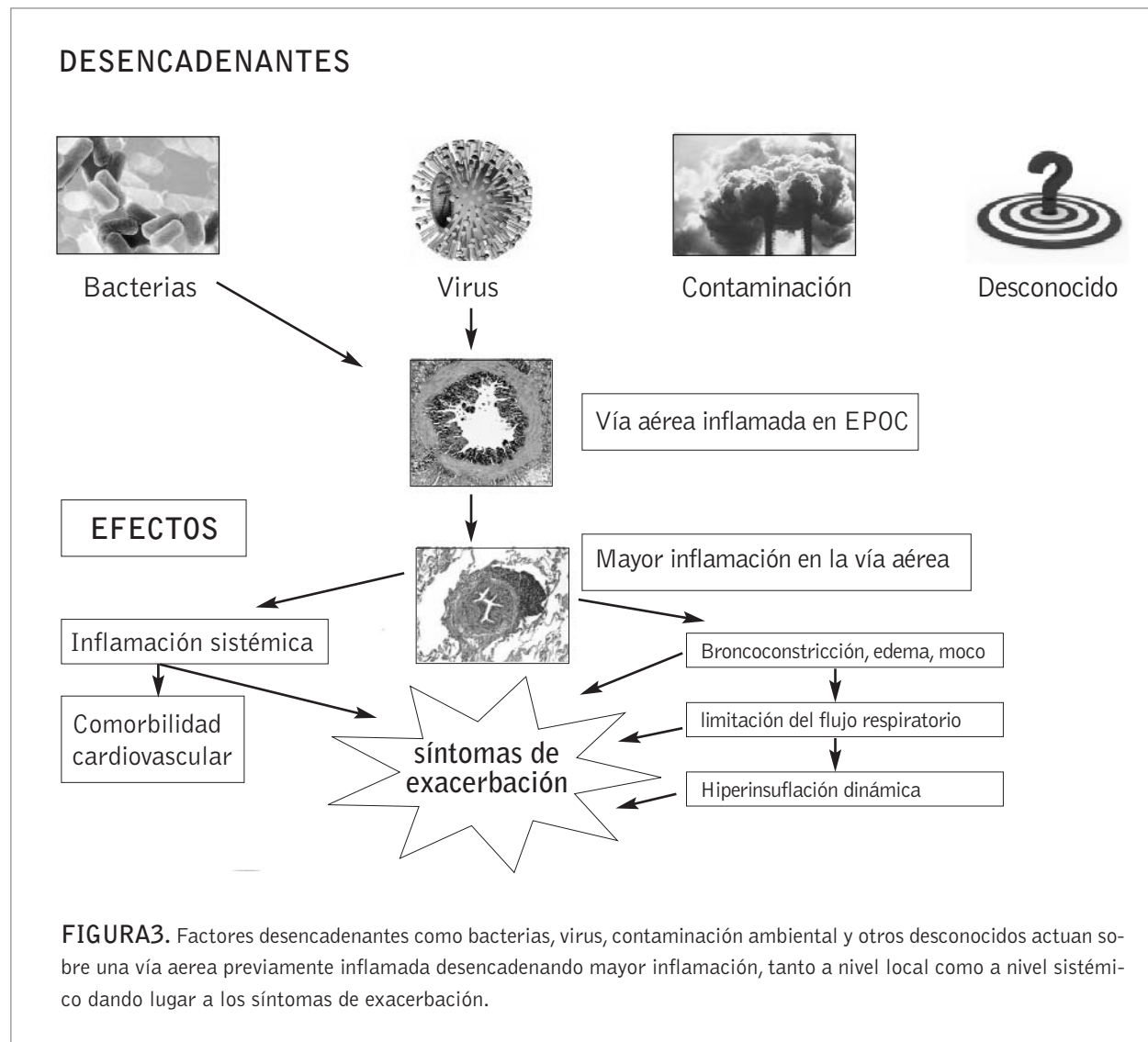


FIGURA1. Factores confusores que intervienen en el diagnóstico de exacerbación de la EPOC.



beración de citoquinas que inducen mayor expresión de moléculas de adhesión endotelial como el TNF- α , y quimioquinas que atraen a los neutrófilos en la vía aérea como la IL-8²².

La mayor inflamación de la vía aérea durante las agudizaciones también se acompaña de mayor inflamación a nivel sistémico, lo que se ha sugerido que pudiera tener un papel sobre la mayor morbilidad cardiovascular^{23,24}.

Factores desencadenantes

Los principales desencadenantes en las exacerbaciones son las infecciones bacterianas o víricas. En menor proporción lo serían la polución y las bajas temperaturas. Pero, en un número importante de exacerbaciones -que podría llegar al 30%- no se detecta un factor desencadenante al que atribuir la agudización.

• **Infecciones bacterianas:** Las vías respiratorias bajas están colonizadas en un 30-50% de los pacientes con EPOC^{25,27}. Patel et. al²⁸ demostraron que la presencia de colonización bacteriana en el esputo actúa como factor de riesgo para exacerbación de EPOC. Los potenciales mecanismos por los cuales las bacterias pueden desencadenar una exacerbación se pueden dividir en indirectos y directos. Los indirectos hacen referencia a la bien definida hipótesis del círculo vicioso. Según ésta, la presencia de bacterias y de algunas de sus toxinas estimula la producción de enzimas y citoquinas proinflamatorias como la IL-8 por los macrófagos alveolares. Las primeras degradan por sí mismas el epitelio y las segundas provocan la migración de abundantes neutrófilos hacia el pulmón. El neutrófilo se ha reconocido como una de las principales células que contribuye al proceso destructivo del intersticio pulmonar en la EPOC y el incremento de su presencia se ha

constatado durante las exacerbaciones²⁹. Todo este fenómeno inflamatorio conduce, además, al fracaso del aclaramiento mucociliar que permite que la infección bacteriana persista de forma continuada y que la respuesta inflamatoria se convierta en crónica.

Por otro lado, de forma más directa se ha demostrado como las bacterias más frecuentemente aisladas durante las exacerbaciones (*Haemophilus influenzae*) pueden estimular la secreción de moco en exceso, inhibir la frecuencia de batido de los cilios o producir daño epitelial directo^{30,31}.

• **Infecciones víricas:** Se estima que los virus podrían ser los responsables del 30% de las exacerbaciones de EPOC³². Al igual que las bacterias, los virus pueden producir un daño directo o indirecto a las vías respiratorias. De forma directa pueden producir una alteración en el aclaramiento mucociliar mediante el aumento de la exudación de plasma, una pérdida del epitelio ciliar y un incremento en la producción de moco. Por otro lado, a través de receptores muscarínicos, pueden provocar broncoconstricción en el árbol bronquial distal. Entre los mecanismos indirectos destacan su capacidad para adherirse al epitelio de las vías aéreas a través de las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) que conduce al reclutamiento y activación de células inflamatorias, como se ha mostrado en estudios con rinovirus³³. El aumento de eosinófilos observado en las vías aéreas durante las agudizaciones y no durante la fase estable, se ha atribuido al efecto de la infección vírica³⁴.

• **Polución ambiental:** La polución ambiental ha sido asociada con la EEPOC en estudios seriados así como en estudios con diseño cruzado, probablemente a través del efecto pro-inflamatorio de las partículas en suspensión^{35,36}.

• **Cambios de temperatura ambiente:** Los episodios de EEPOC son particularmente prevalentes en invierno, pero su relación con la temperatura ambiente no es clara³⁷. Muy recientemente, se ha descrito la patogénesis (y lo que es más importante, la terapia) del llamado Familiar Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS), enfermedad autosómica dominante caracterizada por episodios recurrentes de erupción cutánea, artralgia y fiebre tras una exposición al frío. Cryopyrina, la proteína alterada en los FCAS activa la vía de señales mediada por NF- κ B signaling y la caspase 1, resultando en la liberación de Interleucina-1 (IL-1) e IL-6³⁸. Es interesante señalar que la EPOC está caracterizada por unos niveles elevados de IL-6 y la activación de NF- κ B. Sin embargo, el papel de la cryopyrina en estos pacientes, particularmente en las EEPOC, no ha sido conocido. Además, el FCAS demuestra cómo un cambio en las condiciones ambientales puede inducir un brote inflamatorio en

ciertos individuos predispuestos.

• **Trombosis Pulmonar:** El papel de la trombosis pulmonar en la patogénesis de las EEPOC hace tiempo que ha sido propuesto en base a varias observaciones que apoyan esta posibilidad³⁹. En primer lugar, en la EEPOC ha sido descrito un estado de pro-coagulación, caracterizado por un aumento de los niveles en plasma de fibrinógeno⁴⁰. En segundo lugar, a pesar de que la prevalencia en invierno de los episodios señalados anteriormente ha sido "explicada" por la alta prevalencia de infecciones víricas y bacterianas durante esta época del año, es interesante señalar la prevalencia de trombosis venosas profundas y tromboembolismos pulmonares, que también siguen exactamente el mismo patrón⁴¹. Recientemente, un grupo francés describe un 25% de tromboembolismos en agudizaciones de EPOC no explicadas por otras causas (por ej. infección)⁴², aunque estudios posteriores no han confirmado estos hallazgos⁴³.

• **Disfunción cardíaca:** Está claro que la EPOC se asocia con varios efectos sistémicos clínicamente relevantes. El más importante de todos ellos es el que afecta al aparato músculo-esquelético⁴⁴. Se desconoce si otros músculos, como el corazón, se encuentran igualmente afectados. La presencia de inflamación sistémica e hipoxia en los tejidos durante la EPOC puede contribuir a producir disfunción cardíaca⁴⁵, aunque este hecho aún no se ha investigado en profundidad.

• **Autoinmunidad:** Muchas otras enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la artritis reumatoide, la psoriasis, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, por nombrar algunas, presentan episodios de "exacerbación" durante su curso natural. Las causas y mecanismos de estas exacerbaciones no están claras, pero se piensa que pueden ser parte integral del proceso inflamatorio que caracteriza a estas enfermedades autoinmunes. Por ello, es plausible que lo mismo ocurra en los pacientes con EPOC. A pesar de la existencia creciente de evidencias acerca del papel potencial de la respuesta inmune adquirida en la patogénesis de la EPOC^{46,47} esta posibilidad no ha sido aún estudiada.

Búsqueda de biomarcadores de agudización

Hurst et al.⁴⁸ evaluaron la presencia de 36 biomarcadores en el plasma de 90 pacientes con EPOC en fase estable y en exacerbación, encontrando diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCR, IL-6 y factor inhibitorio de progenitores mieloides (MPlF-1), aunque ninguna de éstas fueron suficientemente sensibles por sí solas. Cuando estudian el valor de un biomarcador añadido a la presencia de síntomas,

concluyen que la concentración plasmática elevada de PCR en presencia de un síntoma mayor de exacerbación (disnea, esputo abundante o purulento) es útil en la confirmación de exacerbación.

En otro trabajo, Perera et. al.⁴⁹ relacionan los cambios inflamatorios presentes en la exacerbación de EPOC y la falta de recuperación y recurrencia en los siguientes 50 días. Se midieron las concentraciones de IL-6 y PCR en plasma e IL-6 y 8 en esputo de pacientes con EPOC en fase estable, en exacerbación y a los 7, 14 y 35 días post-exacerbación. La falta de mejoría sintomática tras la exacerbación se asoció a elevación persistente de la inflamación sistémica. Los autores concluyen que la concentración sérica elevada de PCR 14 días después de la exacerbación podría ser predictora de exacerbaciones recurrentes en los siguientes 50 días.

Pinto-plata et. al.⁵⁰ intentaron relacionar citoquinas sistémicas y los cambios fisiológicos y clínicos de pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC. Se midió la disnea, utilizando la escala analógica visual y se determinó la función pulmonar, el hemograma y los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, leucotrieno B4 (LTB4), TNF- α e inhibidor de la proteasa secretora de leucocitos (SLPI) en 20 pacientes que ingresaron en un hospital por exacerbación de la EPOC, a las 48 horas y 8 semanas después del alta hospitalaria. Los autores observaron una correlación significativa entre los cambios en IL-6, IL-8 y LTB4 y los cambios en el FEV₁, percepción de la disnea y frecuencia respiratoria. No encontraron cambios significativos en los niveles de TNF- α y SLPI. Malo et al.⁵¹ describieron la evolución de varios marcadores inflamatorios en la circulación sistémica durante la agudización de la EPOC, y los potenciales efectos del tratamiento esteroideo durante la agudización. Los pacientes con EPOC mostraron al ingreso concentraciones plasmáticas más elevadas de IL-6 y PCR, pero concentraciones similares de IL-8 en relación al grupo control (no fumadores sanos). Estos valores no se modificaron de manera estadísticamente significativa en las primeras 24 h. de hospitalización, en el momento del alta médica ni a los 2 meses, a pesar de recibir tratamiento esteroideo.

En un intento de identificar un biomarcador diferente, Bozinovskiy et al.⁵² identificaron en el suero de pacientes con exacerbación de EPOC el Amiloide A (SAA), un reactante de fase aguda proteico sintetizado en el hígado en respuesta a inflamación o injuria tisular. Midieron los niveles de SAA y PCR en pacientes EPOC durante una exacerbación y en fase estable. Concluyeron que el SAA es un novedoso biomarcador de agudización de EPOC más sensible y con mayor correlación con la gravedad del evento que la PCR.

Las agudizaciones desencadenadas por infección bacteriana pueden tener biomarcadores diferentes, inducidos por la presencia de productos bacterianos. Un ejemplo de ello es la procalcitonina producida por las células endoteliales en presencia de bacterias. Existen estudios dirigidos a orientar el uso de antibióticos durante la agudización, utilizando esta proteína como biomarcador de presencia bacteriana^{53,56}. En un trabajo publicado por Stolz et al.⁵⁷ se estudian los niveles circulantes de copeptina (precursor de vasopresina), PCR y procalcitonina en pacientes EPOC ingresados por agudización, a los 14 días del ingreso y seis meses después. Los niveles de los tres biomarcadores estaban elevados durante la exacerbación pero permanecieron elevados en las mediciones posteriores. La Copeptina se asoció a mayor estancia hospitalaria y mala evolución a largo plazo, independientemente de otros marcadores clínicos de mal pronóstico. Los autores apuntan a este biomarcador como predictor de mala evolución a corto y largo plazo en pacientes ingresados por exacerbación de EPOC.

Este mismo grupo publicó recientemente un estudio que analiza la endotelina y la adrenomedulina en pacientes ingresados por agudización de EPOC y realiza un seguimiento por 2 años⁵⁸. Estos biomarcadores son péptidos vasoactivos que se encuentran elevados en pacientes con hipertensión pulmonar, hipoxia e infecciones. Sus hallazgos muestran que la pro-adrenomedulina plasmática podría ser usada como predictor pronóstico en pacientes ingresados por exacerbación de EPOC.

El estudio ECOS

Aunque son muchos los intentos de identificar el biomarcador ideal, los resultados disponibles hasta el momento son poco concluyentes, en parte por el tamaño de la muestra de los diferentes estudios. Es por ello que varios centros españoles han unido sus esfuerzos para diseñar un estudio dirigido a conocer mejor los diferentes mecanismos implicados en la agudización, explorando el papel de la inflamación midiendo diferentes marcadores en sangre y esputo, el papel de la disfunción cardiaca con un ecocardiograma, el papel de la embolia pulmonar con una angio-TAC torácica, el papel de la autoinmunidad, el efecto de los factores ambientales y los cambios de temperatura. Este ambicioso proyecto pretende reclutar 200 enfermos con una agudización grave de EPOC que requiera hospitalización, y repetir el estudio en fase estable, a los dos meses, con una tercera evaluación al año de haber entrado en el estudio, o bien en una nueva agudización si la hubiera. El estudio ECOS (estudio de las Exacerbaciones de la EPOC en España) debería ayudar a entender mejor los distintos mecanismos implicados con el fin de poder identificar un biomarcador de exacerbación

Conclusión

El desconocimiento de los mecanismos subyacentes a la agudización de la EPOC hace que sea difícil encontrar biomarcadores eficaces que ayuden a diagnosticarlas con más precisión, conocer mejor las variables asociadas al pronóstico y que permitan monitorizar la respuesta al tratamiento. En un futuro no muy lejano esperamos poder contar con nuevos datos que permitan entender mejor su fisiopatología y poder identificar y validar nuevos biomarcadores que nos ayuden a su identificación más precisa así como a su estadificación pronóstica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-20.
- Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 30-5.
- Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001; 56: 36-41.
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P 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: 532-55.
- Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.
- Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62: 198-9.
- Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
- Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006; 7: 74.
- Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-32.

- Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-32.
- Cosío BG, Agusti A. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 10-4.
- Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1670-6.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P 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: 532-55.
- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
- Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, Bellettato C, Casoni G, Boschetto P et al. Nuclear localisation of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. *Thorax* 2003; 58: 348-51.
- Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60: 293-300.
- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 73-80.
- Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-74.
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-64.
- Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891-7.
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-64.

29. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10: 846-50.
30. Adler KB, Hendley DD, Davis GS. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. *Am J Pathol* 1986; 125: 501-14.
31. Read RC, Wilson R, Rutman A, Lund V, Todd HC, Brain AP et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro. *J Infect Dis* 1991; 163: 549-58.
32. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
33. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 9707-20.
34. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
35. Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Anto JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 50-6.
36. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-33.
37. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 844-9.
38. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779-85.
39. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
40. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 71-7.
41. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001; 323: 601-2.
42. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
43. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-5.
44. Agusti A, Thomas A, Neff Lecture. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478-81.
45. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
46. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
47. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S et al. Antiasthmatic autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567-9.
48. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-74.
49. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527-34.
50. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37-43.
51. Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. [Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 172-6.
52. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 269-78.
53. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club* 2007; 146: 57.
54. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
55. Martinez FJ, Curtis JL. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest* 2007; 131: 1-2.
56. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. [Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006; 38: 389-92.
57. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-67.
58. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Muller C et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008.

Actualización de la clasificación TNM para el carcinoma broncogénico

ÁNGEL LÓPEZ ENCUESTRA

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre

Avenida de Córdoba s/n

28041 Madrid

e-mail: lencuent@h12o.es

RESUMEN

La clasificación de extensión anatómica, por el denominado sistema TNM, del Carcinoma Broncogénico (CB) se inicio hace unos 50 años con la intención de agrupar pacientes en diferentes categorías de esta enfermedad dependiendo del pronóstico y de la indicación terapéutica.

Desde 1986 existe una única clasificación TNM para el CB, unificándose desde entonces las diferentes distribuciones de las categorías T, N y M que hasta ese momento, defendían las organizaciones europeas (UICC), americanas (AJCC) y japonesas.

En 1997 se publicó la última actualización hasta ahora vigente, que fue también aceptada a nivel mundial. Este acuerdo multinacional se ha traducido, en los últimos años del siglo XX, en una colaboración de más de 19 países recolectando 100.000 pacientes de esta neoplasia con la elaboración de una nueva propuesta, ya aceptada por la UICC y la AJCC. En ella se considera al tamaño tumoral con un protagonismo clasificatorio muy superior, así como se muestra una diferente distribución de las categorías TN en diferentes estadios. Todo ello ha mejorado la discriminación pronóstica con un mejor reparto del número de casos por estadios dejando pendiente una serie de cuestiones que se deben contestar con un nuevo trabajo prospectivo para la clasificación de 2016.

PALABRAS CLAVE: Estadificación, Carcinoma broncogénico, Extensión tumoral, Pronóstico.

En cualquier patología, la clasificación de la misma puede estar justificada por necesidades taxonómicas para la comunicación científica o para la decisión terapéutica, la predicción de respuesta, la resistencia a la terapia, para la estimación pronóstica.

En el Carcinoma Broncogénico la clasificación de extensión anatómica, o estadificación, se basa en el sistema TNM-estadios ampliamente conocido y utilizado desde hace más de 30 años. Concretamente, en el Carcinoma Broncogénico, la primera clasificación TNM fue en 1974 y desde entonces se han sucedido varias actualizaciones y diversos hechos significativos.

La edición de 1986 fue, por vez primera, la clasificación TNM-estadios del Carcinoma Broncogénico única a nivel mundial ha-

biéndose aunado las que hasta ese momento eran diferentes, la defendida por la europea Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la de la norteamericana Comisión Conjunta Americana Contra el Cáncer (AJC-AJCC).

Tradicionalmente se suelen revisar estas clasificaciones cada 10 años y en 1997 se efectuó la última modificación, también suscrita conjuntamente por la UICC y la AJCC, sumándose oficialmente la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS). La Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR) las ha adoptado oficialmente desde 1986.

Coincidiendo con la última clasificación (1997) tanto en España¹ como a nivel internacional² se establecieron diversas inicia-