

RESUMEN

INTRODUCCION

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) representan un grupo heterogéneo de trastornos respiratorios, en su mayoría crónicos, asociados a una alta morbilidad y mortalidad. A pesar de múltiples ensayos e investigaciones siguen siendo un reto por su dificultad diagnóstica y su manejo terapéutico.

La identificación de biomarcadores en suero que tengan valor diagnóstico y pronóstico es de gran importancia, particularmente en los casos en los que las pruebas diagnósticas no son totalmente concluyentes para la filiación de la enfermedad.

La fibrosis, característica de éstos procesos, se asocia a un desequilibrio redox y al estrés oxidativo, por lo que actualmente se hace hincapié en la importancia de los biomarcadores del estrés oxidativo en diferentes patologías incluyendo la patología fibrótica pulmonar.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la validez de los niveles séricos de los factores derivados del daño oxidativo y de las defensas antioxidantes, como biomarcadores en la enfermedad pulmonar intersticial difusa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seleccionado 55 pacientes diagnosticados de EPID según los criterios de la ATS/ERS/JRS/ALAT y se han comparado con 30 sujetos sanos. Los pacientes realizaban seguimiento en la consulta monográfica de enfermedades pulmonares intersticiales del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, entre octubre del 2010 y junio del 2015.

A todos los sujetos motivos de estudio se les midieron en sangre periférica, por un lado los productos resultantes del impacto de ROS como productos finales de la glicación avanzada (AGE), productos de la oxidación avanzada de las proteínas (AOPP), hidroperóxidos de lípidos (LOOH) y, las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), y por otro los factores que representan las defensas antioxidantes como la concentración plasmática de la superóxido dismutasa extracelular (EC-SOD en ng/mL), la actividad enzimática de EC-SOD (U/mL), Tioles Totales y actividad total antioxidante (TAS). Igualmente se valoró la concentración de MMP-7. Se valoraron

finalmente los polimorfismos de EC-SOD. Se evaluaron, en estos marcadores, no solo su capacidad de discriminar entre sanos y enfermos, sino su capacidad de discernir entre las diferentes patologías y su valor pronóstico.

RESULTADOS

De los 55 pacientes, 29 de ellos habían sido diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 12 sujetos tenían enfermedad pulmonar intersticial no específica (NINE) y 14 sujetos enfermedad pulmonar secundaria a conectivopatía (EPID-CTD).

Al analizar los factores resultantes del estrés oxidativo se obtuvieron niveles en sangre periférica en el grupo de enfermos significativamente superiores a los sanos para AGEs ($P \leq 0,002$) y para AOPP ($P \leq 0,004$). No se han encontrado diferencias significativas en LOOH y TBARS entre enfermos de EPID y sanos.

Los niveles obtenidos para los factores antioxidantes son significativamente mayores en los enfermos que en los sanos, excepto para la actividad enzimática EC-SOD (U/mL). Los pacientes no presentaron polimorfismo Arg213Gly (rs 8192291) de EC-SOD.

Se evaluó el equilibrio redox mediante la relación oxidantes/antioxidantes (relación OX/AntiOX) observándose un cociente mayor en EPID ($P \leq 0,01$), que supone una menor capacidad antioxidante en los enfermos.

Se observaron niveles en sangre periférica más elevados MMP-7 en enfermos ($P < 0,0001$).

Se comprobaron las diferencias que existían entre los pacientes de FPI y EPID-CTD. Se excluyeron en la valoración del diagnóstico diferencial los pacientes con NINE. AGEs fue el único marcador que pudo diferenciar entre los pacientes con FPI y pacientes con EPID-CTD. Los pacientes EPID-CTD tenían valores más altos (incremento de 43.59 %) que los que padecían FPI ($P \leq 0,038$). Los pacientes con FPI seguían teniendo valores significativamente más altos que los controles ($P \leq 0,03$).

El análisis de las curvas ROC en los enfermos de EPID-CTD mostró las AUC para AGEs y MMP-7 de 0,95 y 1 respectivamente. Para los pacientes con FPI las AUC fueron para AGEs y MMP-7 de 0,78 y 0,95. AOPP solo presentó un AUC mayor del 0,7 para FPI (0,80).

No se encontró ninguna relación entre la función respiratoria ni la evolución de los pacientes con los productos de la oxidación y/o las defensas antioxidantes.

CONCLUSIONES

Todos los factores resultantes del estrés oxidativo, estudiados en los pacientes con EPID, se encuentran aumentados en sangre periférica al compararlos con los individuos sanos, con la excepción de LOOH y TBARS.

De los productos derivados del estrés oxidativo elevados en las EPID, AGEs podría considerarse un biomarcador para el diagnóstico diferencial entre FPI y EPID-CTD, algo relevante en estas patologías con solapamiento clínico. En el caso de AOPP solo se podría valorar su uso para el diagnóstico de FPI. MMP-7 sería un excelente biomarcador diagnóstico para FPI y EPID-CTD por su alta sensibilidad y especificidad en ambas patologías, sin que se pueda considerar su uso en el diagnóstico diferencial de ambas patologías, como ocurre con los AGEs.

