

## **Variación de los biomarcadores tumorales en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas**

Variation of tumoral biomarkers in patients with chronic respiratory diseases

Dra. Justa Carmen Columbié Regüeiferos<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4067-622X>

Dra. Yomaidis Araujo Durán<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4872-991X>

Dra. Brenda Quintero León<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7074-9098>

Dra. Briseida Rabionet Joa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9750-4314>

Lic. Yudelkis Fornaris Lias<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3215-8235>

<sup>1</sup>Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [jcarmen@infomed.sld.cu](mailto:jcarmen@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Los biomarcadores son sustancias biológicas o bioquímicas que aparecen como respuesta del organismo ante ciertos tipos de tumores y que reflejan la etapa y el grado de estos.

**Objetivo:** Determinar la asociación de los marcadores tumorales con los procesos respiratorios crónicos.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 306 pacientes diagnosticados con enfermedades respiratorias crónicas, atendidos en las consultas comunitarias de neumología de la provincia de Santiago de Cuba, de enero del 2014 a diciembre del 2018.

**Resultados:** En la serie predominaron el sexo masculino y las edades de 60 a 69 años, así como las enfermedades intersticiales, la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De igual modo, resultaron importantes los estudios radiológicos para

la detección de procesos neoplásicos, sobre todo el empleo de la tomografía axial computarizada. Por otra parte, los marcadores que presentaron valores alterados fueron el CYFRA 21.1 y el CA 72.4, de manera que se demostró su asociación con los procesos respiratorios crónicos.

**Conclusiones:** Los biomarcadores tumorales son una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con neoplasias malignas, pero también muestran valores alterados ante la presencia de varias enfermedades respiratorias crónicas sin que ello represente la existencia de un proceso maligno.

**Palabras clave:** enfermedades respiratorias crónicas; biomarcadores de tumor; consulta de neumología.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Biomarkers are biological or biochemical substances which emerge as a response of the organism on certain types of tumors and which reflect the stage or degree of them.

**Objective:** To determine the association of tumoral markers with the chronic respiratory events.

**Methods:** A descriptive and cross-sectional study of 306 patients diagnosed with chronic respiratory diseases and assisted at the Pneumology community outpatients from Santiago de Cuba province was carried out from January, 2014 to December, 2018.

**Results:** Male sex and ages between 60 o 69 years as well as interstitial diseases, chronic bronchitis and the chronic obstructive pulmonary disease predominated in the series. Likewise, radiological studies were also important for detecting neoplastic processes, mainly with the use of the axial computerized tomography. On the other side, markers presenting altered values were the CYFRA 21.1 y el CA 72.4, so that its association with the chronic respiratory processes.

**Conclusions:** Tumoral biomarkers are an usefull tool in the follow-up of patients with malignant neoplasies, but also they show altered values in the presence of different chronic respiratory diseases, which doesn't mean there is a malignant process.

**Key words:** chronic respiratory diseases; tumor biomarkers; pneumology service.

Recibido: 18/05/2020

Aprobado: 03/08/2020

## Introducción

Las enfermedades respiratorias constituyen un importante problema de salud pública a nivel mundial por sus elevadas morbilidad y mortalidad, pues ocasionan un promedio de 4 000 000 de muertes al año. Se presentan con una alta frecuencia en poblaciones de todas las edades, lo que las convierte en la primera causa de visita a las instituciones de salud, con un estimado de 30 a 50 % de las consultas, y el segundo motivo de acudir a los servicios de urgencia en hospitales, donde representan alrededor de 20 % de los ingresos.<sup>(1,2)</sup>

Algunas entidades clínicas condicionan el desarrollo de complicaciones respiratorias, entre ellas las enfermedades reumáticas, que pueden asociarse a trastornos pleurales o pulmonares.<sup>(3)</sup>

Los biomarcadores son sustancias biológicas o bioquímicas que aparecen como respuesta del organismo ante ciertos tipos de tumores y que reflejan el crecimiento y actividad de estos. Se detectan en el torrente sanguíneo y pueden ser proteínas específicas producidas por el tumor o sustancias relacionadas con las células malignas; también glicoproteínas, generalmente aumentadas ante la presencia de tumores, o proteínas expresadas en las propias células malignas.<sup>(4)</sup>

La medición de los marcadores únicamente no es suficiente para diagnosticar un cáncer. En la actualidad se usan principalmente para evaluar la respuesta al tratamiento y controlar la recaída de los pacientes.<sup>(5)</sup>

De los marcadores tumorales, el CYFRA 21.1 constituye un fragmento de la citoqueratina 19 y, por tanto, un biomarcador en el cáncer de pulmón no microcítico. Por su parte, el CA 72.4 es un antígeno asociado al adenocarcinoma, con una estructura similar a la mucina y un alto peso molecular; se ha demostrado que sus niveles séricos se correlacionan con la progresión y la regresión del carcinoma pulmonar.<sup>(6)</sup>

También es necesario resaltar que en esta investigación se efectuó solo una determinación inicial en los exámenes complementarios realizados, para así demostrar que el verdadero valor de los marcadores tumorales radica en el seguimiento clínico del paciente con cáncer y en la detección de las recaídas.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 306 pacientes, mayores de 60 años, con diagnóstico de enfermedades respiratorias crónicas, atendidos en las consultas comunitarias de neumología de la provincia de Santiago de Cuba, controladas en el Servicio de Neumología del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, desde enero del 2014 hasta diciembre del 2018, con vistas a determinar la existencia de asociación de los biomarcadores tumorales con los procesos respiratorios crónicos.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes y a través del examen físico; luego fueron recogidos en una planilla elaborada a tal efecto y se procesaron estadísticamente mediante el cálculo porcentual. Los valores de las variables de los marcadores tumorales fueron estimados a partir de las determinaciones en el Laboratorio de Sistema Ultramicroanalítico de esta institución hospitalaria.

## **Resultados**

Del total de la serie, 199 eran del sexo masculino (65,0 %) y 107 del femenino (35,0 %). El grupo etario de 60-69 años fue el más representativo, con 79 pacientes, para 25,8 %, seguido del grupo de 40-49 años, con 62, para 20,3 % (tabla 1).

**Tabla 1.** Pacientes con enfermedades respiratorias crónicas según grupo etario y sexo

Grupo etario (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 20-29	32	10,4	13	4,2	45	14,7
De 30-39	37	12,1	16	5,2	53	17,3
De 40-49	36	11,8	26	8,5	62	20,3
De 50-59	25	8,2	15	4,9	40	13,1
De 60-69	48	15,7	31	10,1	79	25,8
De 70-79	13	4,2	4	1,3	17	5,6
De 80-89	8	2,6	2	0,7	10	3,3

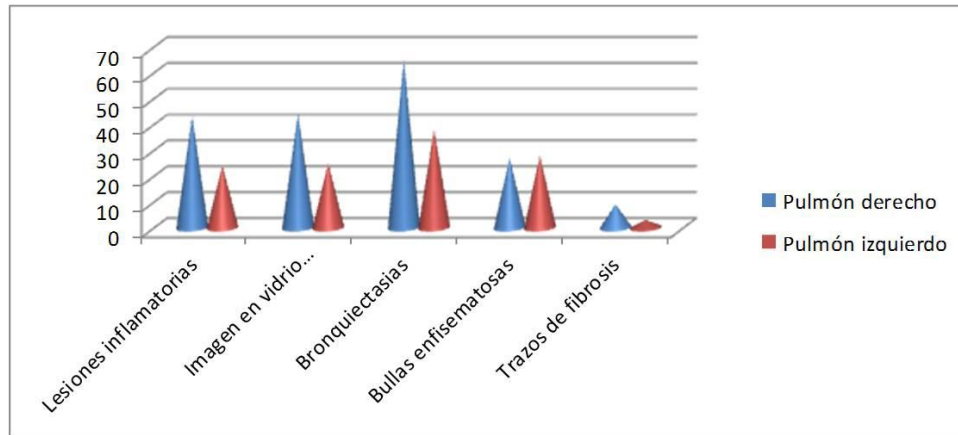
Fuente: historia clínica

Se comprobó una mayor frecuencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), seguida de las enfermedades intersticiales y las bronquiectasias, con 87,6; 40,5 y 34,5 %, respectivamente (tabla 2).

**Tabla 2.** Pacientes según enfermedades pulmonares y sexo

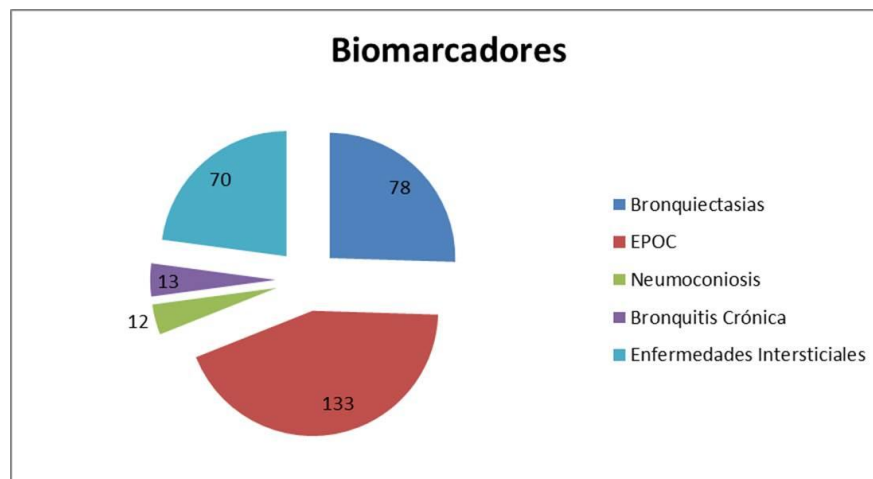
Enfermedades pulmonares	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
Bronquitis crónica	12	6,0	11	10,3	23	16,3
Bronquiectasias	39	19,6	16	14,9	55	34,5
Enfermedades intersticiales	36	18,1	24	22,4	60	40,5
EPOC	85	42,7	48	44,9	133	87,6
Neumoconiosis	20	10,1	15	14,0	35	24,1

La tomografía axial computarizada descartó la existencia de enfermedades neoplásicas, pero se evidenciaron alteraciones radiológicas tales como fibrosis, imagen en vidrio deslustrado, lesiones inflamatorias, bullas enfisematosas y dilataciones bronquiales en 291 pacientes (95,1 %), como lo muestra la figura 1.



**Fig. 1.** Afecciones detectadas con la tomografía axial computarizada

En cuanto a los biomarcadores tumorales, solo se realizó una determinación inicial, pero fueron ratificados el CYFRA 21.1 y el CA 72.4 como los asociados a enfermedades respiratorias crónicas (fig. 2), pues sus valores se encontraban alterados.



**Fig. 2.** Enfermedades confirmadas con biomarcadores tumorales

## Discusión

A escala mundial las enfermedades respiratorias ocupan los primeros lugares en incidencia. En Cuba, de acuerdo al Anuario Estadístico de Salud del 2018, en ese año se registró un incremento de casos nuevos, de los cuales 63,5 % correspondió al sexo

masculino. Cabe destacar que en este país las tasas específicas de incidencia de enfermedades respiratorias crónicas por grupo etario se incrementaron notablemente a partir de los 40 años, con las más altas en las provincias occidentales.<sup>(7)</sup>

Resulta oportuno señalar que entre 1990 y 2017 globalmente aumentó en 18 % el número de defunciones a causa de las enfermedades pulmonares crónicas, de 3,32 millones en 1990 a 3,91 millones en 2017, sobre todo debido a la EPOC y el asma.<sup>(8)</sup>

De igual manera se ha documentado un mayor riesgo de presentar cáncer de pulmón en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis y neumoconiosis. Las cicatrices pulmonares figuran en un elevado número de casos (25 %), según lo registrado por diferentes autores.<sup>(9)</sup>

Respecto a lo anterior puede decirse que el factor de riesgo más importante relacionado con la aparición de enfermedades respiratorias crónicas es el hábito de fumar. Para los adictos al cigarro, ese riesgo resulta, como promedio, 10 veces más alto desde el punto de vista vitalicio que para los no fumadores (definidos como personas que fumaron menos de 100 cigarrillos en toda su vida).<sup>(10)</sup>

El riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos, la duración y la edad inicial del hábito; no obstante, el abandono de esa toxicomanía redundará en una disminución de las lesiones precancerosas y de la probabilidad de presentar cáncer de pulmón, aunque vale aclarar que los exfumadores siguen teniendo un riesgo elevado de que aparezca la neoplasia durante años después de haber dejado el vicio.<sup>(11)</sup>

Los cambios celulares se muestran en las características bioquímicas del paciente, que se esparcen a través de diferentes fluidos corporales, en respuesta al desarrollo del proceso morboso. Estas sustancias, denominadas biomarcadores tumorales, pueden aparecer en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo, en la orina y en otros fluidos. Durante más de tres décadas, el uso de estos marcadores ha constituido una potente herramienta en el diagnóstico y el establecimiento de pronósticos en personas con enfermedades neoplásicas. Son muy valiosos en el seguimiento clínico, pues posibilitan conocer la evolución del paciente, detectar tempranamente las recaídas e comprobar la respuesta a un nuevo procedimiento terapéutico cuando ha fracasado el anterior.<sup>(12)</sup>

Se plantea que entre los marcadores tumorales más importantes relacionados con el pulmón se encuentra el CYFRA 21.1, que constituye un fragmento de la citoqueratina-19;

por tanto, este es un marcador tumoral en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.<sup>(5,12)</sup>

Aproximadamente 80 % de los carcinomas de pulmón no microcíticos presentan niveles elevados de este marcador. La combinación de CYFRA 21.1 y carcinoma embrionario puede incrementar significativamente la sensibilidad para detectar el adenocarcinoma de pulmón. Sin embargo, el CA 72.4 es un antígeno asociado al adenocarcinoma humano con una estructura similar a la mucina y un alto peso molecular (mayor de 106 kDa). Está considerado como el marcador más útil en la detección del carcinoma de células escamosas, especialmente para evaluar los efectos de la terapéutica y determinar si hay recurrencia. También se ha demostrado que sus niveles séricos se correlacionan con la progresión y la regresión del carcinoma epidermoide de pulmón.<sup>(13)</sup>

Debe destacarse que existen otros marcadores tumorales asociados al pulmón, como la fosfohexosa isomerasa, que no es más que una enzima glucolítica que cataliza de forma reversible el paso de glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato; la elevación de esta enzima en el suero de pacientes con cáncer de pulmón ha sido demostrada principalmente en el carcinoma microcítico de pulmón y se sugiere que puede ser utilizada como marcador precoz. Se conoce también el SCC (*squamous cell carcinoma*), que es una fracción purificada del antígeno tumoral TA-4, útil en la determinación del carcinoma de células escamosas. Así mismo, entre otros, se encuentra el antígeno carbohidratado circulante CA 50, que se ha correlacionado con la supervivencia de estos pacientes.<sup>(13,14)</sup>

Diversos motivos pueden justificar el incremento progresivo de la demanda de asistencia médica por enfermedades respiratorias en los últimos años, uno de ellos es el envejecimiento progresivo de la población. Otros factores, como el aumento de la contaminación atmosférica, sobre todo en las grandes ciudades, y los cambios en la alimentación y lactancia infantil también podrían ser causantes de este incremento de enfermedades respiratorias crónicas.<sup>(15,16)</sup>

Por último, la prevalencia del hábito tabáquico en los varones y su preocupante aumento en las mujeres ha provocado, junto a los factores anteriormente mencionados, una elevación de la frecuencia y gravedad de las enfermedades respiratorias durante los últimos años.<sup>(17)</sup>



Sobre la base de todo lo expuesto, pudo concluirse que los biomarcadores tumorales son una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con cáncer, sobre todo para detectar posibles recaídas; sin embargo, sus valores suelen aparecer alterados ante la presencia de varias enfermedades respiratorias crónicas sin que esto indique que existe un proceso maligno. Por ello, se recomienda que además se realicen otras pruebas a estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Coronel Carvajal C, Huerta Montaña Y, Ramos Téllez O. Factores de riesgo de la infección respiratoria aguda en menores de cinco años. Arch Med Camagüey. 2018 [citado 14/05/2019];22(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552018000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000200009)
2. Leyva Rodríguez I L, Morera Álvarez O, Madruga Jiménez D, Cordero Cabrera HC, Pino Blanco RJ. Mortalidad hospitalaria por afecciones respiratorias en el Hospital Provincial de Cienfuegos. 2010-2014. MediSur. 2016 [citado 14/05/2019];14(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2016000400009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000400009)
3. Sánchez Agudo L. Repercusión pulmonar de las enfermedades sistémicas. Medicine. 2010;10(65):4462-73.
4. Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy EE, Martos Crespo F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin. 2015;145(12):526-8.
5. Vachani C. Guía del paciente a los marcadores tumorales. Oncolink. 2020 Mar [citado 14/05/2019]. Disponible en: [https://es.oncolink.org/print/pdf/2271?print\\_2271.pdf](https://es.oncolink.org/print/pdf/2271?print_2271.pdf)
6. Lazcano H, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores tumorales. Rev Clin Med Fam. 2016 [citado 14/05/2019];9(1):31-42. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
7. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: ONEI; 2019.

8. Europa Press. Las enfermedades pulmonares causan más muertes y discapacidades en todo el mundo en los últimos 30 años. Infosalus. 20 Feb 2020 [citado 14/04/2020]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-enfermedades-pulmonares-causan-mas-muertes-discapacidades-todo-mundo-ultimos-30-anos-20200220081442.html>
9. Ribeiro Barbosa I, Bernal Pérez MM, Costa IC, Jerez-Roiga J, Bezerra de Souza DA. Supervivencia del cáncer de pulmón en pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza (España). *Semergen*. 2016;42(6):380-7.
10. Cufari ME, Proli C, De Sousa P, Raubenheimer H, Al Sahaf M, Chavan H, et al. Increasing frequency of non-smoking lung cancer: Presentation of patients with early disease to a tertiary institution in the UK. *European Journal of Cancer*. 2017;84:55-9.
11. Del Barco E, Vidal R. *Prevención del cáncer*. Madrid: SEOM; 2017.
12. Páez Prats IA, Pino Alfonso PP, Rodríguez Vázquez JC, Gassiot Nuño. Derrame pleural: marcadores bioquímicos en el enfoque diagnóstico. *Rev Cubana Méd*. 1998 [citado 14/05/2019];37(2):93-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75231998000200006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231998000200006)
13. González Cámpora R. Consenso Nacional SEAP-SEOM sobre biomarcadores en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. *Rev Esp Patol*. 2012;45(1):76-85.
14. López-Ríos F, de Castro J, Concha A, Garrido P, Gómez-Román J, Isla D, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2015;48(2):80-9.
15. Torres-Sánchez I, Valenza MC, Carrasco F, Cabrera-Martos I, Valenza-Demet G, Cano-Capellaci M. Alteraciones endocrinometabólicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Nutr Hosp*. 2013 [citado 14/05/2019];28(4). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112013000400007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000400007)

16. Organización Panamericana de la Salud. Contaminación del aire ambiental exterior y en la vivienda: Preguntas frecuentes. Washington D.C.: OPS; 2018 [citado 14/05/2019].

Disponible

en:

[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14454:ambient-and-household-air-pollution-and-health-frequently-asked-questions&Itemid=72243&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14454:ambient-and-household-air-pollution-and-health-frequently-asked-questions&Itemid=72243&lang=es)

17. Bilal U, Beltrán P, Fernández E, Navas-Acien A, Bolumar F, Franco M. Gender equality and smoking: A theory-driven approach to smoking gender differences in Spain. *Tob Control*. 2016;25(3):295-30.

### **Conflictos de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Justa Carmen Columbié Regüeiferos: Elaboración y revisión del artículo, búsqueda y organización bibliográfica. Participación: 40 %.

Yomaidis Araujo Durán: Presentación y análisis de los resultados. Participación: 20 %.

Brenda Quintero León: Recolección de los datos y revisión del informe final. Participación: 10 %.

Briseida Rabionet Joa: Recolección de los datos y revisión del informe final. Participación: 10 %.

Yudelkis Fornaris Lias: Entrega del informe de laboratorio y verificación de los resultados. Participación: 10 %.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).