

Biomarcadores en la neumonía

ROSA MARÍA PINO^a, IOLANDA JORDAN^b Y JUAN JOSÉ GARCÍA-GARCÍA^c

^aServicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

^bUnidad de Intensivos Pediátricos. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

^cUnidad de Infectología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

rpino@hsjdbcn.org; ijordan@hsjdbnc.org; juanjo@hsjdbcn.org

Puntos clave

● Se han estudiado varios biomarcadores en contexto de neumonía: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF), adrenomedulina (ADM), *triggerig receptor expresse myeloid cells-1* (STREM-1).

● La PCR parece ser sensible pero poco específica para el diagnóstico de neumonía en cualquiera de sus formas.

● La PCT es el biomarcador más prometedor y estudiado, superior a PCR en sensibilidad y especificidad. Su utilidad diagnóstica y pronóstica ha sido evaluada en numerosos trabajos, cuyo valor umbral aún no está completamente establecido.

● ADM se ha utilizado como marcador pronóstico en la neumonía comunitaria y se ha demostrado que se eleva de forma más significativa que la PCR y los leucocitos en aquellos casos de peor evolución de la enfermedad.

● Diversos trabajos han evaluado su utilidad, pero todos coinciden en que se precisan más estudios para obtener conclusiones definitivas y establecer puntos de corte para el manejo en los diferentes escenarios.



Introducción

Las neumonías, tanto las de origen en la comunidad como nosocomiales, constituyen una importante causa de morbi-mortalidad en adultos y en niños^{1,2}.

El desarrollo de una adecuada respuesta a la infección es complejo y precisa diferentes factores. Por una parte, debe aparecer la respuesta inflamatoria para contener la diseminación de los microorganismos, pero dicha respuesta debe seguirse de una respuesta antiinflamatoria que restaure la homeostasia inicial³. Además, es necesario que se instaure un tratamiento antibiótico precoz y correcto.

Se han estudiado varios biomarcadores en contexto de neumonía: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF), adrenomedulina (ADM), etc. Sin embargo, todavía quedan áreas de desarrollo para estratificar la gravedad de los pacientes y para definir el pronóstico de los mismos. Los nuevos marcadores inflamatorios parecen tener un papel prioritario en este sentido.

La siguiente revisión tiene como objetivo analizar los datos que ofrece la literatura médica acerca de la utilidad de dichos biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la neumonía y objetivar las fortalezas y debilidades de estos marcadores biológicos.

Concepto de biomarcador

Un biomarcador es un indicador de la presencia o extensión de un proceso biológico que está directamente relacionado con las manifestaciones clínicas o las consecuencias de una enfermedad. Un marcador biológico puede usarse para determinar la respuesta del cuerpo a una enfermedad, a una infección o incluso a un tratamiento⁴.

Las características que debería cumplir un biomarcador para ser útil en la práctica clínica diaria en cuanto a la toma de decisiones sería⁵:

- Precozmente detectable en muestras respiratorias y/o sangre.
- Muy sensible y específico.
- Medible rápida y certeramente.
- Barato.
- Conocer los puntos de corte que ayuden a la toma de decisiones.
- Marcador de lesión y función (no obtenible por clínica).
- Anticipador de gravedad e irreversibilidad.
- Evaluador de respuesta a intervenciones.

La invasión microbiana del tejido pulmonar ocasiona una respuesta inflamatoria encaminada a limitar la progresión de la infección y destruir el microorganismo. El objetivo de esta respuesta proinflamatoria es el de facilitar la llegada de polinucleares y otras células inflamatorias para ejercer su función defensora. Paralelamente, se produce la liberación de mediadores cuyo objetivo es controlar y limitar una respuesta inflamatoria. Cuando ésta es excesiva, se generaliza y tiene una traducción sistémica que influye decisivamente en la evolución del proceso infeccioso.

En general, el valor plasmático de los mediadores inflamatorios parece correlacionarse con la gravedad de la sepsis o de procesos infecciosos como la neumonía⁶.

Idealmente un marcador de infección/sepsis debería ser útil para ser rápidos en el diagnóstico, así como facilitar la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de inflamación y de sus secuelas con más precisión que los signos clínicos y de laboratorio convencionales⁷.

En el campo de la cardiología, por ejemplo, se hace patente el concepto y utilidad del biomarcador. Así, en los pacientes con diferentes tipos de cardiopatías, se determinan marcadores de lesión miocárdica de forma sistemática de manera que se puedan tomar las medidas terapéuticas oportunas antes de que la cardiopatía evolucione a fallo ventricular y/o shock cardiogénico. Para ello es imprescindible que el biomarcador esté bien definido y con puntos de corte bien definidos y estandarizados⁸.

Se han estudiado varios biomarcadores en contexto de neumonía: PCR, PCT, interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10), TNF, adrenomedulina, etc.⁹⁻¹². Sin embargo, todavía quedan áreas de desarrollo para estratificar la gravedad de los pacientes y para definir su pronóstico. Los nuevos marcadores inflamatorios parecen tener un papel prioritario en este sentido.

El siguiente resumen tiene por objeto hacer una revisión de la literatura médica sobre el tema, tratando de objetivar los puntos fuertes y debilidades de estos marcadores biológicos. Aunque, en la edad pediátrica, son muy pocos los estudios realizados que evalúen el papel de estos nuevos marcadores, tanto en enfermedad infecciosa como no infecciosa.

Proteína C reactiva

La PCR es un importante marcador de inflamación sistémica y daño tisular, no específico de infección. Se produce principalmente en los hepatocitos, y su expresión y liberación se ve inducida por la IL-6, TNF- α y algunas citocinas producidas en el tejido adiposo¹³.

Las técnicas de determinación son muy sencillas, pero su vida media es larga, ya que puede mantenerse elevada incluso días después de finalizar el proceso inflamatorio, presentando limitaciones para la monitorización terapéutica y pronóstica a corto plazo. La PCR parece ser sensible pero poco específica para el diagnóstico de neumonía en cualquiera de sus formas¹⁴. Varios procesos no infecciosos pueden elevar sus concentraciones plasmáticas, y volverla poco específica¹⁵. En neumonías, se han llevado a cabo varios estudios para evaluar su utilidad en forma aislada o asociada a otros marcadores como PCT, IL, TNF- α , etc., y diversas puntuaciones clínicas.

Es el único marcador que predice derrame paraneumónico complicado o empiema, como conclusión de diversos estudios publicados en la literatura médica¹⁶.

Varios estudios muestran su utilidad como predictora de resultados (mortalidad a 30 días, necesidad de inotrópicos, fallos terapéuticos tempranos y tardíos, disminución de carga bacteriana, tratamiento empírico inicial inadecuado, necesidad de estrategias diagnósticas más agresivas)¹⁴⁻¹⁶.

Procalcitonina

La PCT es un aminoácido carente de actividad hormonal conocida, precursor de la hormona calcitonina. Está producida normalmente por las células C de la glándula tiroidea, y se libera al torrente sanguíneo (inferior a 0,1 ng/ml)¹⁷.

La infección microbiana induce un incremento en la expresión del gen CALC-I con liberación de procalcitonina de todos los tejidos y células diferenciadas del cuerpo incluyendo células mononucleares y el hígado. La PCT tiene una vida media de 25-30 h y es muy estable *in vivo* y *ex vivo*, permitiendo su determinación en suero o plasma mediante técnicas sencillas.

Los valores de PCT fueron más sensibles y más específicos que los de PCR para diferenciar causas infecciosas de no infecciosas, y bacterianas de virales¹⁸.

La PCT es el biomarcador más prometedor y estudiado, superior a PCR en sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Su utilidad diagnóstica y pronóstica se ha evaluado en numerosos trabajos, sobre todo en edad pediátrica, cuyo valor umbral aún no está completamente establecido, variando según el estudio analizado. Sin embargo, se ha establecido utilidad para diferenciar la etiología inflamatoria o infecciosa en los procesos pulmonares¹⁹.

Adrenomedulina

Kitamura et al²⁰ describió esta hormona en 1993 en suero de pacientes con feocromocitoma. Se expresa en numerosos órganos y tejidos (glándula suprarrenal, corazón, pulmón, tractos digestivo y genitourinario y el sistema nervioso central). La ADM (pro-ADM) tiene una función vasodilatadora y broncodilatadora, interviene en la regulación de la función renal y participa en la producción/inhibición de numerosas hormonas.

La bibliografía describe su utilidad para el diagnóstico y las situaciones de descompensación de cardiopatías congénitas. En pacientes con shock séptico se produce una marcada elevación de los valores de ADM en sangre (medida defensiva frente a esta invasión, como factor protector)^{21,22}. Se ha utilizado como marcador pronóstico en la neumonía comunitaria con estudios que demuestran que se eleva de forma más significativa que la PCR y los leucocitos en aquellos casos de peor evolución y gravedad de la enfermedad. Por eso se está usando como herramienta para la estratificación de riesgo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad²³.

Triggerig receptor expresse myeloid cells-1

Triggerig receptor expresse myeloid cells-1 (TREM-1) pertenece a la familia de las inmunoglobulinas. Se expresa en la superficie de los neutrófilos, monocitos y macrófagos actuando de manera sinérgica con los *toll-like receptor*, bloqueando la secreción de mediadores como IL-8, TNF- α e IL-1 β durante la respuesta inflamatoria aguda²⁴.

El TREM-1 puede ser medido tanto en plasma como en líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con

sospecha de neumonía y parece tener buena correlación con su diagnóstico²⁵. Sus valores plasmáticos y en lavado broncoalveolar (BAL) se elevan siguiendo la gravedad de la neumonía definida según criterios clínicos.

En los trabajos analizados sus concentraciones plasmáticas y en vías respiratorias diferencian a pacientes con bajo riesgo de aquellos con curso complicado o riesgo de muerte.

Uno de los primeros trabajos con este biomarcador es de Gibot et al²⁵, cuyo objetivo era el estudio de TREM-1 en lavado broncoalveolar como predictor de neumonía, en una muestra de 148 pacientes sometidos a ventilación mecánica. Entre los resultados, TREM-1 fue relacionado con desarrollo de neumonía (además de otras variables clínicas y de laboratorio) y fue la variable que más predijo la evolución con una *odds ratio* de 41,5.

Conclusiones

Se han estudiado varios biomarcadores en el contexto de neumonías.

En la literatura médica existen múltiples estudios publicados encaminados a evaluar su posible utilidad en distintas situaciones: presencia/ausencia de infección, evaluación de gravedad, identificación de pacientes de alto y bajo riesgo, pronóstico, guía terapéutica, etc. Todos coinciden en que se precisan más estudios para obtener conclusiones definitivas y establecer puntos de corte para el manejo en las diferentes situaciones clínicas. Probablemente, una vez establecidos y estandarizados sus puntos de corte, ayuden a predecir la evolución de los pacientes y puedan ser utilizados en el manejo del diagnóstico y evolución del tratamiento.

La determinación de dichos marcadores orientará a qué pacientes son de mal pronóstico y en quiénes progresa la enfermedad a grave y requieren un tratamiento más precoz y agresivo. Su utilización como complemento en la evaluación clínica quizás permita verlos integrados en las diferentes escalas de gravedad que existen y en los que hoy, de momento, no tienen presencia.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:766-72.
2. American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-41.
3. ● Ariel R. Martí. Biomarcadores en Neumonías. *Rev Am Med Res.* 2010;1:21-35.
4. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatrica.* 2005;94 (Suppl 447):39-42.

5. Biomarkers definition working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
6. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst M. Markers for sepsis. Diagnosis: what is Useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-19.
7. Morrow D, Lemos A. Assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115:949-52.
8. Braunwald E. Biomarcadores en insuficiencia cardíaca. *N Engl J Med.* 2008;358:2148-59.
9. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in Community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection.* 2000;28:68-73.
10. Polzin A, Peltz M, Erbs R. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J.* 2003;21:939-43.
11. ● Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as prognostic marker of ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:48-53.
12. Menéndez R, Calvancanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community pneumonia. *Thorax.* 2008;63:447-45.
13. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-4.
14. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hack E, Hoepelman AIM. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;32:726-32.
15. Menéndez R, Calvancanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community pneumonia. *Thorax.* 2008;63:447-45.
16. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-protein is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med.* 2008;121:219-25.
17. Becker KL, Nysten ES, White JC, Muller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1512-25.
18. Simon L, Gauvin F, Amre DK, SaintLouis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a Systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
19. Ramírez P, García MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31:356-62.
20. Kitamura K, Kagawa K, Kawamoto K. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192:563-60.
21. Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Ikeda M, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential Hypertension. *Hypertension.* 1996;27:102-7.
22. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, Mc Muray JJ. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacol Ther.* 2004;103:179-201.

23. ● Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Proadrenomedullin, to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:418.
24. Gibot S. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia and severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:29-33.
25. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:451-8.

Bibliografía recomendada

Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-protein is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med.* 2008;121:219-25.

Estudio multicéntrico de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (n = 570). Se realiza proteína C-reactiva (PCR) al ingreso y al 4.º día. Objetivo: predecir severidad (mortalidad a 30 días, necesidad de ventilación mecánica [VM] y evolución a neumonía complicada). Resultados: PCR al ingreso (< 100 mg/l) mostró alto VPN para evolución a NAC complicada. Una caída inferior al 50% de PCR al 4.º día se asoció con un incremento en la mortalidad a los 30 días (OR 24,5; p < 0,0001), requerimientos de VM e inotrópicos (OR 7,1; p < 0,0001) y NAC complicada (OR 15,4; p < 0,0001).

Schuetz Pet al, and the ProHOSP study group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Critical Care.* 2010;14:R106.

Estudio prospectivo observacional de 915 pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial adquirida (NAC). Evolucionaron a neumonía complicada 135 (14,5%). Objetivo: predecir la gravedad y evolución de las NAC mediante la determinación de biomarcadores: ADM, endotelina-1, péptido atrial natriurético, copeptina y procalcitonina. Conclusiones: los biomarcadores estudiados podían predecir a los pacientes de peor evolución de forma individual y de forma conjunta.