

## > EDITORIAL

### Biomarcadores en las infecciones respiratorias comunitarias: ¿Una realidad?

Alberto Fernández-Villar, Virginia Leiro

Servicio de Neumología. Grupo de Investigación en Enfermedades Respiratorias e Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

A pesar de los grandes avances en el ámbito de la microbiología, el diagnóstico de la infección respiratoria (IR) comunitaria continúa siendo difícil, de forma que incluso en pacientes con neumonía confirmada no se alcanza un diagnóstico microbiológico en más de la mitad de los casos<sup>1</sup>. Además la mayoría de los métodos microbiológicos requieren un cierto tiempo, lo que no permite una toma de decisiones inmediata<sup>1</sup>. El presente editorial pretende reflexionar sobre cual es la situación actual del uso de los biomarcadores (BM) no sólo en el diagnóstico etiológico de las IR, sino también en la posible utilidad de estas moléculas en el diagnóstico clínico, confirmando o descartando la posibilidad de una IR, en la indicación del tratamiento antibiótico y su monitorización, e incluso en la posibilidad de su uso como marcadores pronósticos. Pero antes de introducirnos en el tema creemos que es oportuno hacer tres consideraciones. En primer lugar, el término "IR" hace el tema especialmente complejo, ya que abarca un gran espectro de entidades nosológicas distintas que van desde el resfriado común a la neumonía bacteriémica, con una amplia posibilidad de microorganismos responsables y factores intrínsecos del huésped, que condicionan su manejo diagnóstico y terapéutico y también su pronóstico. Por otra parte el término "BM" es también confuso, y no existe una definición de consenso actual. La FDA define un BM como una característica que se puede medir objetivamente y que se puede evaluar como indicador de procesos biológicos normales o patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica<sup>2</sup>. Por últi-

mo, las citas sobre este tema en las principales bases de datos bibliográficas son muy numerosas, y en muchos de los trabajos se analiza el papel de los BM en pacientes con IR y otros tipos de procesos infecciosos de una gravedad variable, lo que hace difícil la interpretación de los resultados. Sólo en sepsis se han descrito hasta 80 BM distintos con aplicabilidad diagnóstica o pronóstica demostrada. En las IR, sin embargo, este número es menor, siendo los BM más estudiados los siguientes: proteína C reactiva (PCR), dímero D, fibrinógeno, cifra total de leucocitos o plaquetas en sangre, neopterin, varias interleucinas como la IL6, la IL8, la IL1 $\beta$ , Interferón gamma y el factor de necrosis tumoral, los precursores de la calcitonina como la procalcitonina (PCT) y la proamedulina, el colesterol, la proendotelina, el precursor del péptido natriurético atrial, la provasopresina (copeptina) y el receptor activante de las células mieloides (sTREM)<sup>3-20</sup>. La descripción de su cronobiología y de como se produce el tipo de respuesta ante la infección que conduce a la producción del BM es distinta en muchos de ellos y excede a un escrito como este. Para el lector interesado existen excelentes revisiones recientemente publicadas<sup>3</sup>.

Para poder responder a si los BM en las IR son o no son una realidad creemos que deberíamos analizar antes si existe la suficiente evidencia sobre si son o no útiles en la práctica clínica.

La primera utilidad potencial de un BM en la IR sería poder distinguir la etiología responsable del proceso infeccioso, no sólo si es vírica o bacteriana, sino también si

Correspondencia: Alberto Fernández-Villar.  
Joaquín Costa 60, 6º C. 36004. Pontevedra

Correo electrónico: alberto.fernandez.villar@sergas.es

pueden ayudar a distinguir entre distintos tipos de éstas. Ello permitiría evitar una sobreutilización de antibióticos en pacientes que no se van a beneficiar de ello. En una revisión sistemática sobre el papel de la PCR en la diferenciación etiológica de las IR en la que se incluyeron todos los trabajos publicados hasta el 2004, se concluyó que los resultados son muy heterogéneos como para poder hacer un análisis global<sup>4</sup>. Hedlund y Hansson<sup>5</sup> observaron que los niveles de PCT, pero no los de PCR, eran superiores en pacientes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad producida por bacterias clásicas que las ocasionadas por gérmenes atípicos. Resultados similares fueron obtenidos por Masía et al<sup>6</sup>. En un metanálisis de Simon et al<sup>6</sup> la PCT resultó mejor marcador para diferenciar entre infección por virus y bacterias. Otro grupo español en un estudio de 217 neumonías comunitarias encontraron niveles más altos de PCT en las de origen neumocócico mientras que los niveles de neopterinina eran mayores en las producidas por gérmenes intracelulares<sup>7</sup>. Sin embargo en este estudio no se calcularon los puntos de corte ni la exactitud de cada una de las determinaciones. Ip et al<sup>14</sup> con diversos tipos de IR observaron que la PCR y la PCT aumentaban significativamente en aquellas de etiología bacteriana mientras que la neopterinina en las de origen vírico, pudiendo definir unos límites con alta capacidad de exclusión.

No obstante, el aspecto mejor estudiado no ha sido analizar esta posible predicción etiológica sino buscar si los BM pueden ayudar a predecir la respuesta a la indicación de antibióticos<sup>3,9-11</sup>. En este sentido, el peso de la investigación la ha llevado un grupo suizo del Hospital Universitario de Basel, que durante los últimos 5 años ha realizado más de una veintena de publicaciones analizando el papel de la PCT, la PCR y de otros nuevos BM en distintos tipos de IR<sup>3,8-10,15-17,21</sup>. Usando para la PCT tests muy sensibles en un amplia cohorte de pacientes con distintos tipos de IR y realizando un algoritmo de randomización propio han validado unos puntos de corte seguros para la indicación de un antibiótico<sup>3,10,11,21</sup>. Esto les ha permitido emitir una serie de recomendaciones de manejo basándose en tres importantes estudios clínicos<sup>10,11,21</sup> cuyas características más importantes resumimos en la Tabla 1. Posteriormente han realizado con la misma población la validación con fines diagnósticos y pronósticos de otros muchos BM distintos<sup>3,15,16</sup>. De forma esquemática, los puntos de corte empleados en las IR de vías bajas han sido: PCT < 0,1 mcg/L, infección bacteriana muy improbable por lo que

no estaría indicado el tratamiento antibiótico; PCT = 0,1-0,25, infección bacteriana poco probable; PCT = 0,25-0,5 mcg/L, infección bacteriana posible; PCT > 0,5 mcg/L, infección bacteriana posible. La monitorización periódica de de estos niveles podría utilizarse en la suspensión o cambio del tratamiento antibiótico<sup>3,10,11</sup>. Estos estudios abren la posibilidad de enterrar los criterios clínicos y adoptar parámetros objetivos más fiables en el diagnóstico de una etiología bacteriana de las infecciones comunitarias incluyendo la exacerbación de EPOC.

Tabla 1. Resumen de los tres principales estudios randomizados sobre la utilidad de la Procalcitonina en el manejo de las infecciones respiratorias comunitarias.

Características	Estudio		
	ProRESP	ProCAP	ProCOLD
Revista, año (referencia)	Lancet 2004 (10)	Am J Respir Crit Care Med 2006 (11)	Chest 2007 (21)
Patología	Todo tipo de infección respiratoria de vías bajas	Neumonía adquirida en la comunidad	Exacerbación de EPOC
Lugar de manejo	Urgencias	Planta de hospitalización convencional	Urgencias
Nº de pacientes	243	302	226
Disminución de uso de antibióticos en el grupo manejado según el valor de la procalcitonina	50%	14%	40%
Otros efectos	-	Manejo según valor de procalcitonina acortó el tiempo de uso del antibiótico un 65% (12,9 vs. 5,8 días)	No diferencias en reagudizaciones a los 6 meses
Pronóstico	No diferencias en los grupos tratados según directrices habituales o según valor de procalcitonina		

Otra potencial utilidad, sobre todo en diversos ámbitos como la asistencia primaria, sería ayudar a diferenciar las IR leves de las neumónicas, con lo que se podría evitar la realización de otras pruebas complementarias y definir mejor el ámbito de manejo. En un análisis posthoc de los estudios ProRESP y ProCAP, el grupo de Basel<sup>9</sup> evaluó mediante el uso de curvas ROC la exactitud diagnóstica de la PCT, PCR y los datos clínicos y analíticos clásicos en la predicción de que los pacientes presentasen o no una radiografía de tórax compatible con neumonía. El área bajo la curva ROC fue superior para la PCT seguida por la PCR, y superior a la de los datos clínicos clásicos como la fiebre o analíticos como la cifra total de leucocitos en sangre

periférica. Este estudio pone de manifiesto la pobreza de la clínica como predictora del tipo de IR y el papel que los BM pueden tener a ese nivel. Dado que estos trabajos se llevaron a cabo en el ámbito hospitalario el mismo grupo ha publicado recientemente los resultados de un estudio multicéntrico que confirma estos datos en el ámbito de la asistencia primaria<sup>17</sup>. Sin embargo, otro trabajo multicéntrico danés ha mostrado resultados algo discordantes, sobre todo en relación con la sensibilidad y especificidad de los distintos puntos de corte tanto para la PCT como para la PCR, que en esta publicación han tenido una mejor exactitud diagnóstica<sup>18</sup>. También, en la citada cohorte de pacientes, el grupo suizo ha demostrado que otras dos “hormonocinas” que son la coceptina y el precursor del péptido natriurético atrial podrían ser útiles como BM para la distinción de los distintos tipos de IR, ya que sus niveles eran significativamente inferiores en sujetos controles sanos que en pacientes con asma agudizada, bronquitis aguda o neumonía adquirida en la comunidad<sup>15,16</sup>. Con el mismo fin, y en otros fluidos distintos a la sangre periférica, se han estudiado otros potenciales BM. Uno de ellos es el sTREM, que es una molécula de la superfamilia de las inmunoglobulinas<sup>19,20</sup>. Cuantificado en muestras de lavado broncoalveolar ha demostrado un alto valor diagnóstico en pacientes con procesos neumónicos<sup>19,20</sup>. No obstante la dificultad de obtener lavados broncoalveolares de forma rutinaria reduce su utilidad en pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad no graves.

Por último, además de con fines diagnósticos, y sobre todo en los últimos años, la mayoría de los trabajos publicados han ido encaminados a analizar el papel pronóstico (fracaso precoz y tardío, mortalidad) de los BM en las IR, fundamentalmente en casos de neumonía adquirida en la comunidad y en la exacerbación de la EPOC<sup>3,22-28</sup>. Tanto la PCR como la PCT, pero también otros como BM como el dímero D, el colesterol, la proendotelina 1, el precursor del péptido natriurético atrial, la proamedulina, el cortisol, algunas interleucinas o incluso la cifra total de leucocitos han demostrado en más o menos grado capacidad pronóstica en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que ingresan en el hospital<sup>3,22-25</sup>. Sin embargo en muchos casos esta capacidad es inferior a la de las escalas clínicas ampliamente utilizadas como son el PSI o el CURB-65<sup>22-25</sup>. Lo que si parece es que combinando éstas con el valor del BM los resultados son significativamente mejores<sup>3,22-25</sup>. Resultados similares han obtenido el grupo de Basel en pacientes con exacerbación de EPOC, demostrando que

los pacientes con niveles más altos de coceptina, precursor del péptido natriurético atrial o proamedulina, pero no de PCR ni de PCT tienen peor pronóstico, determinado éste por el tiempo libre de nuevas exacerbaciones, necesidad de hospitalización e incluso mortalidad<sup>26-28</sup>.

Todos estos estimulantes resultados nos indican la potencial utilidad de los BM en el manejo de las IR. Sin embargo, la utilidad diagnóstica y pronóstica está aún por concretar dado que los valores entre pacientes con buena o mala respuesta se superponen y falta por definir los puntos de corte más adecuados para cada población. De hecho, la sensibilidad y especificidad alcanzada en los estudios no es óptima al igual que los valores predictivos. Es evidente además que no todos los BM pueden ser iguales en las distintas IR y su diferente gravedad y que, es muy posible que se requieran diferentes puntos de corte en cada situación<sup>29</sup>. Un BM ideal en las IR comunitarias debería tener una sensibilidad alta incluso en pacientes que presenten respuesta inflamatoria mínima o ausente, una especificidad que logre discriminar la infección de otros padecimientos que causen el síndrome de respuesta inflamatoria aguda, elevarse en fases precoces de la enfermedad, tener valor pronóstico significativo, una técnica de determinación sencilla, una buena validez externa demostrada y que su utilización sea coste-efectiva<sup>3,29</sup>. Sin embargo, hasta el momento no existe ningún BM que cumpla todas estas premisas. De hecho, prácticamente no son ni mencionados en las últimas recomendaciones sobre el manejo de las IR comunitarias publicadas por las principales sociedades científicas, aunque algunos expertos aconsejan que su determinación, sobre todo la de la PCT, debe incluirse en cualquier estudio futuro sobre el manejo de esta patología<sup>30</sup>.

La PCT y probablemente en menor grado la PCR pueden tener un papel adicional a los clásicos datos clínicos, analíticos y radiológicos, tanto para la indicación correcta de un antibiótico como en la distinción de si el paciente presenta o no una neumonía. Su reducción podría ser indicación de una buena respuesta terapéutica, y combinándolas con las escalas pronósticas clínicas parecen mejorar su exactitud, aunque se precisa más evidencia al respecto. El empleo de otros BM como la coceptina, el precursor del péptido natriurético atrial o la proamedulina, que se han estudiado fundamentalmente con fines pronósticos, es un campo de gran interés para la investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. San Pedro GS, Campbell GD, Jr. Limitations of diagnostic test in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997;12:300-7.
2. Consultado el 2 de abril de 2009 en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3798b1\\_04\\_HOLT/sld004.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3798b1_04_HOLT/sld004.htm)
3. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
4. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:1-6.
5. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with aetiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68-73.
6. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernández I. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128:2223-9.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
8. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B, Tamm M. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly* 2006;136:434-40.
9. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
10. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 21;363:600-7.
11. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
12. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003;21:939-43.
13. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect* 2006; 52:169-77.
14. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, Leung MF, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:131-6.
15. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-52.
16. Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med* 2006;260:568-76.
17. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 13;168:2000-7.
18. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, Pedersen C. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:555-60.
19. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
20. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, Singarajah CU, Umar A, Pattengill J, Hayden JM. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 2007;132:58-63.
21. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
22. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttrop N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008;31:349-55.
23. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447-52.
24. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009 Jan 8. [Epub ahead of print].
25. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, Martínez I. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;126:1087-92.
26. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008;133:1088-94.
27. 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.
28. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Müller C, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 134:263-72.
29. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:578-85.
30. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 2008;47 Suppl 3:S127-32.