



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas

### Importance of biomarkers in diagnosis, prognosis and new therapies in infectious diseases

Alicia Lacoma<sup>a,c</sup>, Cristina Prat<sup>a,b,c</sup> y Vicente Ausina<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad Funcional de Inflamación, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Genética y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

A pesar de la disponibilidad de técnicas diagnósticas cada vez más eficaces y de tratamientos antibióticos de amplio espectro, en la práctica clínica diaria se presentan situaciones de aún difícil resolución en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En las últimas décadas se ha hecho evidente que en determinadas situaciones para una correcta orientación diagnóstica y terapéutica se hacen necesarios, además del diagnóstico clínico y microbiológico, los marcadores de la inflamación, que nos han de orientar sobre el grado de respuesta inflamatoria<sup>1</sup>. Numerosos estudios han centrado su interés en demostrar la utilidad de la determinación de los marcadores de inflamación, ya sean los clásicos o los de nueva descripción, en la orientación diagnóstica y terapéutica de diversos síndromes clínicos.

En este mismo número de la revista, Aznar-Oroval et al<sup>2</sup> publican un interesante artículo en el que analizan los valores de procalcitonina (PCT), interleucina 8, interleucina 6 y proteína C reactiva (PCR) en un grupo de pacientes con cáncer, y concluyen que la PCT es el marcador de infección que puede aportar más información en el diagnóstico precoz de la bacteriemia en este grupo de pacientes.

En el caso de las enfermedades infecciosas, la respuesta inflamatoria implica la activación de un conjunto de mecanismos humorales y celulares en respuesta a la presencia de un microorganismo viable en los tejidos o bien a alguno de sus componentes con el objetivo de limitar los potenciales efectos nocivos. Los mecanismos de defensa del hospedador pueden autolimitar los efectos y confinar la infección a un órgano o incluso erradicarla, o bien, si fracasa esta contención, puede persistir y evolucionar dando lugar a la liberación de microorganismos, toxinas y múltiples mediadores al torrente circulatorio, y producir una respuesta inflamatoria sistémica y un fallo multiorgánico<sup>3</sup>. Los mecanismos variarán en función de factores dependientes tanto del microorganismo como del hospedador, sin olvidar que la relación que se establece entre ambos es dinámica en el curso de la infección. En todo este proceso interviene una serie de mediadores

que se interrelacionan entre sí en una compleja y orquestada red que da lugar a diferentes manifestaciones clínicas.

La respuesta inmunitaria innata se caracteriza por actuar frente a cualquier agente infeccioso sin depender de un contacto previo con este último. No se trata de una respuesta inespecífica dado que es capaz de reconocer un conjunto de componentes microbianos mediante la expresión de receptores codificados en el genoma del hospedador. Estos componentes son los llamados patrones moleculares asociados al patógeno (*pathogen associated molecular patterns*). Son estructuras conservadas en la evolución y se encuentran únicamente presentes en los microorganismos. Incluyen moléculas estructurales, como el lipopolisacárido, el peptidoglicano, la flagelina, los lipopéptidos, los mananos, los glucanos y el ARN vírico, entre otros. El sistema inmunitario innato a su vez utiliza una gran variedad de receptores de patrones moleculares (*pattern recognition receptor*), que pueden expresarse en la superficie celular, en componentes intracelulares o bien secretarse al torrente circulatorio o a otros fluidos orgánicos, de forma que sólo se necesita un número limitado de receptores para reconocer una gran variedad de microorganismos<sup>4</sup>. Entre estos receptores destacarían los *toll-like receptors*, el receptor CD14 y los receptores de péptidos formilados. La fijación a un receptor da lugar a la activación de factores de transcripción, como el *nuclear factor kappa B*, fundamental para las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Éste se une al ADN y actúa como promotor de múltiples genes que codifican moléculas implicadas en la inflamación: citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión (selectinas e integrinas).

Los patrones de citocinas y los mediadores liberados pueden ser diferentes en función de la especificidad de los patógenos y de las vías de reconocimiento implicadas. Las moléculas fundamentales en la respuesta inmunitaria, como las defensinas o las citocinas, pueden ser perjudiciales si se liberan de forma excesiva a la circulación sistémica; por el contrario, niveles excesivamente bajos de estas moléculas en el lugar de la infección pueden dar lugar a una insuficiente eliminación de los microorganismos invasivos. La alteración de la homeostasis de estos marcadores da lugar a las manifestaciones de *shock séptico* si la respuesta inflamatoria es excesiva o desproporcionada (colapso

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vausina.germanstrias@gencat.cat (V. Ausina).

vascular, daño tisular y disfunción multiorgánica) o bien si es insuficiente a una infección grave. Estas manifestaciones, como sería el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tienen aún una elevada mortalidad, y es necesario que se detecten precozmente.

La descripción funcional de marcadores modulados por citocinas que presentan elevación sérica en respuesta a la infección, medibles en suero por técnicas sencillas, con pocas variaciones en los niveles diarios y con una mayor estabilidad in vivo y ex vivo ha significado una nueva aproximación a este objetivo. Destacan las proteínas de fase aguda clásicas, como la PCR, la amiloide A del suero o la neopterin, y las más recientemente descritas «hormokines», como la PCT. En los últimos años se ha ido perfilando también el papel de los marcadores que reflejan disfunción a nivel hemodinámico y endotelial. Destacaría el péptido natriurético atrial, la adrenomedulina, la copeptina y la endotelina, no influenciados por la etiología, pero sí por la gravedad y el pronóstico de la infección. La determinación de estos marcadores es de especial importancia en las situaciones en las que la clínica y los parámetros habituales del laboratorio son más inespecíficos, como las edades extremas de la vida (niños y ancianos), las situaciones de inmunodepresión, como en el artículo que se presenta en este número<sup>2</sup>, y las de respuesta inflamatoria alterada a nivel basal (traumatismos, quemaduras y poscirugía). Además, si se tiene en cuenta que diferentes vías de señalización se activan en respuesta a diferentes patrones moleculares asociados al patógeno, algunos marcadores pueden orientar la etiología antes de disponer de los resultados microbiológicos.

De los múltiples estudios realizados en los últimos años para medir la respuesta inflamatoria en pacientes con sepsis, se desprende que lo que predomina es una desregulación de la inmunidad innata en respuesta a productos microbianos.

Diferentes estudios recientes han evaluado la utilidad de la medida de los marcadores de la inflamación, fundamentalmente los de más reciente descripción, en el diagnóstico y la monitorización de diversos síndromes de origen infeccioso así como la influencia de la edad, del agente etiológico, la extensión y la gravedad de la infección en la respuesta inflamatoria<sup>5-15</sup>.

La utilidad de cada marcador se ha de contextualizar en base a la situación clínica, la coexistencia de comorbilidad y el sitio de la infección (SNC, respiratoria, urinaria, etc.). Es por eso que los puntos de corte óptimos para cada marcador variarán en función del contexto clínico, la edad, el foco de infección así como el tipo de ensayo utilizado para su medida.

La PCT se muestra superior a la PCR cuando se trata de distinguir entre infección bacteriana y vírica, entre infección bacteriana sistémica o localizada y también entre infecciones bacterianas y causas no infecciosas de inflamación<sup>16</sup>. Como limitaciones de la PCT podemos destacar que no aumenta o sólo lo hace discretamente en infecciones confinadas a un órgano o sin manifestaciones sistémicas, y es poco útil en este tipo de infecciones, en las que la PCR aportaría más información. Tampoco es útil en la monitorización de infecciones víricas ni de enfermedades inflamatorias crónicas; en estos casos, la neopterin o la PCR pueden ser complementarias<sup>17</sup>. Hay que tener en cuenta también que los niveles de PCT disminuyen en suero cuando el tratamiento es adecuado, pero esto no indica necesariamente erradicación de la infección, únicamente que la respuesta séptica está bajo control.

Así pues, las determinaciones seriadas de los marcadores de la inflamación tienen un valor pronóstico, y se pueden utilizar en la monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>18-20</sup>. Concretamente, se han publicado ya diferentes estudios intervencionistas que tienen en cuenta los valores de PCT para la toma de decisiones terapéuticas<sup>21</sup>.

La disponibilidad de biomarcadores que nos permitan medir el grado de respuesta inflamatoria nos permitirá en un próximo futuro instaurar medidas terapéuticas más adecuadas a cada situación, especialmente tratamientos inmunomoduladores que actúen de forma complementaria a la administración de agentes antimicrobianos y medidas de soporte. El diseño de estrategias que permitan prevenir la cascada de respuesta a los productos microbianos implica la identificación de las diversas moléculas implicadas en la fisiopatología de la sepsis y su monitorización con el objetivo de poder diseñar fármacos que reviertan los efectos nocivos de los mediadores inflamatorios sin bloquear sus efectos beneficiosos en la lucha contra la infección.

Los ensayos clínicos realizados con nuevos tratamientos antiinflamatorios mediante la utilización de agentes anticitocinas proinflamatorias o bien citocinas antiinflamatorias recombinantes generalmente no han tenido en cuenta, al incluir los pacientes en los estudios, la medición de marcadores de inflamación, aun siendo éstos las dianas. Este tipo de fármacos debería administrarse, lógicamente, durante el pico proinflamatorio, dado que su administración durante la fase compensatoria o antiinflamatoria podría alterar los mecanismos de defensa del hospedador. Actualmente, están en proceso de evaluación diversos ensayos clínicos con tratamientos antiinflamatorios, incluyendo el uso de glucocorticoides<sup>22,23</sup>.

Las infecciones clínicamente aparentes son demasiado complejas en las interacciones microorganismo-hospedador como para reducir las a la determinación de un único marcador. Por tanto, el uso de marcadores no ha de sustituir nunca a un correcto diagnóstico y seguimiento clínico y microbiológico, pero puede aportar una más adecuada información diagnóstica y pronóstica. Además, se abren también nuevas opciones terapéuticas en cuanto a posibilidades de inmunoneutralización y utilización de tratamientos inmunomoduladores en general.

Es probable que en un próximo futuro la óptima rentabilidad se obtenga con la adecuada combinación de marcadores, teniendo en cuenta las ventajas y las limitaciones de cada uno de ellos (incluidos los que están actualmente en proceso de evaluación), en función de la edad, el síndrome clínico, la/s enfermedad/es de base y el contexto clínico (atención primaria, hospitalización, cuidados intensivos, etc.) así como la utilización de determinaciones seriadas en función de la cinética de cada marcador.

Los marcadores de la inflamación actúan a diferentes niveles durante la infección con funciones pleiotrópicas sobre los diferentes eslabones de la respuesta inflamatoria. En el momento actual, la selección y estudio de diferentes marcadores de la inflamación constituye un campo de gran actividad investigadora con una multiplicidad de aplicaciones potenciales en el diagnóstico, el pronóstico y las nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Como suele suceder casi siempre, la experiencia y el conocimiento del tema serán determinantes del ámbito disciplinario en el que recaiga la responsabilidad de estas determinaciones.

## Bibliografía

1. Prat C. Importància diagnòstica i pronòstica dels marcadors d'inflamació en patologia infecciosa. Noves molècules antiinflamatòries bacterianes. Universitat Autònoma de Barcelona: Tesis doctoral; 2006.
2. Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea M, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballesteros P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, interleucina 8, interleucina 6 y proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:273-7.
3. Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216.
4. Gordon S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell.* 2002;111:927-30.

5. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: An observational study. *Crit Care.* 2005;9:R816–24.
6. Masia M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal proavaso-pressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem.* 2007;53:2193–201.
7. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52:169–77.
8. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Blanco S, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:136–8.
9. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:963–8.
10. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:438–42.
11. Prat C, Lacoma A, Domínguez J, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Andreo F, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect.* 2007;55:400–7.
12. Prat C, Ricart P, Ruyra X, Domínguez J, Morillas J, Blanco S, et al. Serum concentrations of procalcitonin after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2008;23:627–32.
13. Jochberger S, Dorler J, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2009;37:476–82.
14. Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Muller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium.* 2007;14:345–51.
15. Prat C, Sancho J, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1752–61.
16. 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.
17. Berdowska A, Zwirski-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:319–29.
18. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;13:R38.
19. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32:469–72.
20. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:R125.
21. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: A systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2009;37:497–507.
22. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA.* 2009;301:2362–75.
23. Sligl WI, Milner Jr DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:93–101.