



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**BIOMARCADORES DE
INFECCIÓN EN PACIENTES CON
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS
DE URGENCIAS**

CÓDIGO OIR: TFM.MMU.CFA.MDCME.220526

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA
DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2021-2022**

Alumno/a: M^a Carmen Morillas Escobar

Tutor/a académico/a: Dr./Dra. Cleofe Fernández Aracil

Presentación: 16/06/2022

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT:	3
1. OBJETIVO:.....	4
2. ANTECEDENTE Y SITUACIÓN ACTUAL:.....	4
3. MÉTODOS Y RESULTADOS:.....	5
3.3. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD EN LA NAC.....	6
3.2. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN E INFECCIÓN	7
3.2.1. <i>PROTEÍNA C REACTIVA</i>	7
3.2.2. <i>PROCALCITONINA</i>	8
3.2.3. <i>INTERLEUCINA 6 (IL-6)</i>	10
3.2.4. <i>PROADRENOMEDULINA</i>	11
3.2.5. <i>D-DIMERO</i>	13
3.2.6. <i>LACTATO</i> :	14
3.3. TABLA RESUMEN RESULTADOS DE BIOMARCADORES	14
4. DISCUSIÓN:.....	16
5. CONCLUSIONES:.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, con un importante impacto clínico y económico en todo el mundo.

A pesar de los numerosos estudios surgidos en la última década, no hay un patrón de referencia universal para el manejo de esta patología en el área de urgencias, habiéndose escrito diferentes estrategias que hoy en día continúan en debate. En este sentido, en los últimos años se está discutiendo el papel de nuevas herramientas pronósticas como son los biomarcadores de inflamación e infección. Hasta ahora los más estudiados son la proteína C reactiva, procalcitonina, pro-adrenomedulina y las interleucinas. El desarrollo de pruebas locales sobre la causa y el tratamiento de la NAC debe ser una prioridad para mejorar los resultados sanitarios a corto plazo.

Palabras clave: *Neumonía adquirida en la comunidad, biomarcadores, urgencias.*

ABSTRACT:

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the main causes of mortality and morbidity, with an important clinical and economic impact worldwide.

Despite the numerous studies that have emerged in the last decade, there is no universal reference standard for the management of this pathology in the emergency area, having written different strategies that continue to be debated today. In this way, in recent years the role of new prognostic tools such as biomarkers of inflammation and infection are being discussed. So far the most studied are C-reactive protein, procalcitonin, pro-adrenomedullin and interleukin. The development of local evidence about the cause and treatment of CAP should be a priority to improve health outcomes in the short term.

Key words: *Acquired community pneumonia, Biomarkers, Emergency department.*

1. OBJETIVO:

Conocer la utilidad práctica de los distintos biomarcadores de infección disponibles en los servicios de urgencias, para el manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y la utilidad combinada de estos biomarcadores, junto a los sistemas de puntuación clínica de predicción de riesgo de hospitalización y mortalidad, empleados en la neumonía adquirida en la comunidad.

2. ANTECEDENTE Y SITUACIÓN ACTUAL:

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la tercera causa de mortalidad a nivel mundial, la principal causa de muerte y sepsis en los países desarrollados, y representa entre el 5% y el 12% de todos los casos de infecciones del tracto respiratorio inferior en adultos tratados por los médicos de atención primaria (1-3). Es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes que suele asociar una afectación multiorgánica importante. Esto ocasiona que un elevado porcentaje acabe precisando ingreso hospitalario y aproximadamente un 10% de los pacientes requieren valoración por una unidad de cuidados intensivos (4).

Además de su impacto en la supervivencia, padecer una NAC afecta a la calidad de vida y a la funcionalidad tras el episodio, lo que acaba suponiendo un elevado impacto para el sistema sanitario (5).

La evaluación inicial adecuada de la gravedad es por lo tanto un paso crucial en el tratamiento de la neumonía, ya que se ha demostrado que el reconocimiento precoz de los paciente con NAC grave mejora sus resultados clínicos (6).

Existen puntuaciones clínicas validadas para la gravedad de la enfermedad, centrándose en particular en la predicción del riesgo de hospitalización y la mortalidad. Entre estas herramientas destacan el índice de Gravedad de la Neumonía: Pneumonia Severity Index (PSI) o el CURB-65, capaces de evaluar la situación clínica en el

momento del diagnóstico y prever su evolución. Paralelamente, se han estudiado varios factores de la respuesta inflamatoria asociada a la NAC como potenciales marcadores pronósticos en estos pacientes (7,8), que muestran una utilidad pronóstica no superior a la de las escalas clínicas comunes (9).

3. MÉTODOS Y RESULTADOS:

Se realizó una amplia búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, EMBASE, Web o Science y Scopus. También se ha realizado una búsqueda en las plataformas Science Direct y Clinicalkey, así como en fuentes de evidencia científica como Uptodate.

Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, revisiones y metaanálisis sobre el diagnóstico de la NAC en los Servicios de Urgencias.

La estrategia de búsqueda en Pubmed incluyó los términos (((((((acquired community pneumonia) OR (pneumonia)) AND (adults)) AND (emergency department)) AND (biomarkers)) OR (biomarker). No se limitó por año de publicación aunque se introdujo como límite que la lengua de los estudios fuera inglés o español. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles para la revisión. Se excluyeron artículos desactualizados y aquellos que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión; así como las intervenciones dirigidas a grupos de pacientes menores de edad, resúmenes de congresos, críticas, casos únicos y estudios clínicos en no humanos. Finalmente se seleccionaron 45 artículos. Para proceder a la selección se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

Los hallazgos encontrados en la literatura a partir de las bases utilizadas, anteriormente descritas, nos llevan a desglosar los siguientes resultados.

3.3. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD EN LA NAC

El Índice de Gravedad de la Neumonía (PSI) es un “score” de riesgo dividido en cinco niveles que determina la mortalidad y la morbilidad de la neumonía a los 30 días. Se basa en los resultados del estudio PORT, realizado con una cohorte de 14199 pacientes en 1997 (10). Los criterios de este sistema de puntuación incluyen las características demográficas, los resultados de la exploración física, las comorbilidades, los resultados de laboratorio y radiológicos del paciente.

El PSI tiene varias limitaciones, entre ellas un énfasis excesivo en la edad y el hecho de que, por facilidad clínica, se dicotomizan valores continuos como la frecuencia cardíaca o la saturación de oxígeno en valores normales y anormales. Esto le da aproximadamente un 10% de variación intraobservador lo que ocasiona que la mayoría de los pacientes se clasifican erróneamente en las clases de alto riesgo IV y V (11).

En comparación con el PSI, el sistema de puntuación CURB-65 (12) se creó con el objetivo de facilitar su aplicación rutinaria en los concurridos servicios de urgencias o en el ámbito de la atención primaria. Se compone de cinco elementos distintos: confusión, uremia (BUN), frecuencia respiratoria, presión arterial y edad. Fue desarrollado inicialmente por la *British Thoracic Society* en 1987 y modificado posteriormente por Lim et al en 2003 (13).

La dificultad de utilizar la puntuación PSI en los servicios de urgencias y el escaso valor pronóstico de CURB 65 aumentan la importancia de utilizar biomarcadores para evaluar la neumonía. Además, disponemos de escasas directrices clínicas para el diagnóstico diferencial de la neumonía primaria viral y bacteriana. No hay consenso sobre la necesidad de una terapia antimicrobiana para los pacientes con neumonía primaria viral evidente (14). Es por esto, que se ha impulsado el estudio de los biomarcadores presentes en el torrente sanguíneo de pacientes con una neumonía en curso.

3.2. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN E INFECCIÓN

Un biomarcador de inflamación e infección (BMleI) es cualquier tipo de molécula capaz de ser identificada en sangre o en excreciones ante un proceso infeccioso activo y que influye o predice una enfermedad (15). Se postula que un biomarcador o una combinación de marcadores ideal no solo debería excluir la etiología bacteriana de la enfermedad, sino también ser capaz de predecir la gravedad de la enfermedad. Para poder diferenciar las etiologías virales o bacterianas, las proteínas presentes en la fase aguda de la inflamación así como las moléculas de señalización han demostrado ser indicadores potenciales del inicio y el curso de la enfermedad (7). Es conocido que la primera línea de defensa en el tejido pulmonar son las células epiteliales de las vías respiratorias, los macrófagos alveolares y los monocitos que circulan en el torrente. La respuesta inmunitaria por lo tanto, está mediada por la red reguladora de interleucinas. Hasta el momento, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCR) son los biomarcadores más estudiados y utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de la NAC. Sin embargo, otros como las interleucinas (IL) 6 y 8, la copeptina, el dímero D, el cortisol o la región medial de la proadrenomedulina (proADM) se están investigando a fondo por su utilidad clínica.

3.2.1. PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado estimulado principalmente por la acción de la interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en respuesta a daño tisular o inflamación sistémica. En función del momento de su análisis el rendimiento diagnóstico varía, puesto que, debido a su cinética lenta alcanza su concentración máxima alrededor de las 36-48 horas. En la fase aguda puede incluso aumentar más de diez mil veces y disminuye su valor más del 50% del basal si la evolución es favorable a partir del tercer o cuarto día de tratamiento (16).

Los resultados de varios estudios sugieren que el uso rutinario de los niveles de PCR en suero en pacientes hospitalizados con síntomas respiratorios agudos puede ayudar a

los clínicos a diferenciar la neumonía de otras infecciones respiratorias. Los niveles de PCR mostraron una buena sensibilidad (84%) para diferenciar la neumonía mixta bacteriana y viral en un meta-análisis (17). La especificidad fue del 64% cuando la neumonía viral tenía una infección bacteriana secundaria. De hecho, los niveles de PCR en suero superiores a 200 mg/l o inferiores a 75 mg/l hacen que el diagnóstico de neumonía sea probable o improbable, respectivamente (18).

Basándose en varios ensayos controlados aleatorios y otros estudios, las directrices del National Institute for Health and Care Excellence sugieren no utilizar antibióticos de forma rutinaria si la PCR es <20 mg/l en pacientes con síntomas de vías respiratorias bajas.

Sin embargo, las principales limitaciones de la PCR en el torrente sanguíneo son la lenta respuesta al estímulo infeccioso y su pobre especificidad, dado que también se eleva en multitud de procesos como traumatismos, cirugías, quemaduras y enfermedades de etiología inmunomediada (19). Es por lo tanto que se han publicado estudios que consiguen resultados muy superiores al utilizar la PCR conjuntamente con otros BMRl e l y con las escalas pronósticas de gravedad (20).

3.2.2. PROCALCITONINA

La procalcitonina (PCT) es una proteína de bajo peso molecular de fase aguda, más precisa para diferenciar entre infecciones bacteriana y causas no infecciosas de inflamación que otros biomarcadores. En las guías de práctica clínica se recomienda activamente que si la PCT es < 0,10 ng/ml, la probabilidad de NAC bacteriana es mínima (21).

Dada su particular cinética (elevación precoz a las 4-6 h, pico máximo a las 12 h, vida media 20-36 h) resulta muy útil para tomar decisiones de cribado en la atención al paciente sospechoso de padecer una infección bacteriana. Se considera que una reducción de 30-50% de PCT en sangre significa que el estímulo ha cesado o que el proceso está en resolución adecuada (22).

Por otro lado, los pacientes con un nivel elevado de PCT tienen un 66,7% más de riesgo de resultado letal. Como predictor de mortalidad en el valor de corte de 2,56 ng/ml la PCT muestra una sensibilidad del 76% y una especificidad del 61,8% (23).

Un metanálisis de la Cochrane 2017 ha demostrado que el uso de PCT asociado a la toma de decisiones en el inicio y durante el uso de los antibióticos disminuye la mortalidad, el consumo de antibióticos y los efectos adversos asociados a estos (24).

En cuanto a la orientación etiológica, se ha encontrado mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de biomarcadores en las NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*. Este patógeno hay que sospecharlo como causante de la NAC si la PCT es > 2 ng/ml, y en esta situación habría que cubrir con antibiótico empírico por la posibilidad de una NAC bacteriana (25).

Sin embargo, la guía ATS/IDSA recomienda iniciar el tratamiento antibiótico empírico sin importar el nivel de procalcitonina (recomendación fuerte con moderado nivel de evidencia), ya que no discrimina con exactitud la etiología bacteriana (sensibilidad del 38-91%; a valores más altos de PCT, mayor probabilidad de infección bacteriana), vírica o coinfección, ni tampoco los patógenos atípicos.

Por otro lado, se ha observado también en varios estudios, una buena relación entre las variaciones de los valores de PCT y la adecuación del tratamiento antibiótico, afirmando con esto que, pacientes en los que los valores de PCT no descienden transcurridas 72 horas desde su ingreso deberían ser reevaluados con el fin de buscar un foco infeccioso no diagnosticado o la utilización de una pauta antibiótica incorrecta (26). Así lo describen también en las últimas guías de práctica clínica publicadas (1), donde gracias al estudio PRORATA, llevado a cabo en pacientes críticos, se implementó un algoritmo para suspender la administración de antibióticos tras una reducción de la PCT al menos del 80% o con valores inferiores a 0,5 µg/l (27).

Por lo tanto, la PCT tiene un alto poder discriminativo en la identificación de la neumonía pero no está ampliamente disponible en los servicios de urgencias.

Proteína C reactiva vs Procalcitonina

En varios estudios realizados sobre el valor pronóstico del aclaramiento de PCT y PCR (22) se vio que los valores de PCT se elevan más rápidamente que los de PCR en respuesta a una infección activa. Parece por lo tanto concluyente que salvo excepciones (28), la PCT es un marcador de infección más precoz y específico que la PCR y los leucocitos en sangre.

3.2.3. INTERLEUCINA 6 (IL-6)

La IL-6 es uno de los mediadores más importantes de la respuesta innata y potencia la diferenciación de las células T mediante la inducción de la IL-2. Junto a la IL-8, destaca como la interleucina con mayor sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica (SRIS) no infeccioso y por su poder predictivo de mortalidad. A su vez, está implicada en numerosas respuestas hematopoyéticas, inmunitarias e inflamatorias.

Las infecciones a nivel pulmonar constituyen un estímulo para la activación de una respuesta inflamatoria, siendo el pulmón un órgano especialmente sensible a la producción de interleucinas (29). Entre las ventajas que presenta sobre la PCR y la PCT es que se trata de una citoquina de respuesta inmediata a la infección y de un biomarcador muy sensible de la infección localizada que ha cobrado una especial importancia en los dos últimos años ya que ha sido muy utilizado en las neumonías secundaria a virus del SARS-CoV-2.

Varios estudios realizados sobre el papel de la IL-6 en la predicción de la mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad confirman su significativa correlación las principales puntuaciones de riesgo (PSI, CURB65) en la predicción de la mortalidad (23). En el punto de corte de 20,2 pg/mL, la IL-6 demuestra una alta sensibilidad (84%) y especificidad (87%) en la predicción de la mortalidad (30).

3.2.4. PROADRENOMEDULINA

La proadrenomedulina (proADM) es un péptido de 52 aminoácidos con propiedades inmunomoduladoras y metabólicas con un papel importante en el equilibrio electrolítico. La medición de la adrenomedulina (ADM) es difícil dado la vida media corta y su gran unión a receptores. Es por lo tanto, que se utiliza como fragmento más estable la región media de la pro-adrenomedulina (proADM). Es quien refleja directamente los niveles del péptido activo ADM rápidamente degradado.

Es uno de los agentes vasodilatadores más potentes al unirse a los receptores de las células epiteliales bronquiales y en el músculo liso de las vías respiratorias. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como biomarcador de inflamación e infección, pero también su valor se ve elevado en otras enfermedades cardiovasculares como son la insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio (31).

Posee una actividad bactericida que se ve reforzada por la modulación de la actividad y la regulación del complemento, por lo que su producción se ve aumentada en estados de infección activa (32). Recientemente, se ha demostrado que la proADM es una herramienta pronóstica útil para la evaluación del riesgo individual en la sepsis y como consecuencia disminuir la mortalidad de la NAC (33).

Desde hace años varios estudios han sido realizados para predecir la severidad y el riesgo de mal pronóstico en pacientes diagnosticados de NAC. Ya en 2006 BM et al llegaron a la conclusión, tras un estudio observacional, que los niveles de proADM al ingreso predicen la gravedad y el resultado de la NAC con una precisión pronóstica similar a la del PSI y una mayor precisión pronóstica en comparación con los parámetros clínicos y de laboratorio medidos habitualmente (34).

El estudio de S. Bello et al. (35) ya puso de manifiesto en el 2012 que la proADM es el mejor biomarcador para predecir el resultado a corto plazo en la NAC hospitalizada, sea cual sea su etiología. Los niveles plasmáticos de proADM, obtenidos en las seis horas siguientes a la llegada al hospital, tienen un valor pronóstico considerable, independientemente del agente causal de la NAC. La proADM se ha mostrado superior

respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y a medio plazo (90-180 días) e incluso en estudios con seguimiento de un año (32).

Además, tiene un poder predictivo similar al de las puntuaciones PSI y CURB-65 así como una buena correlación con ellas y, cuando se añade a estas puntuaciones clínicas, mejora su precisión pronóstica.

Sin embargo, existen una serie de limitaciones puesto que la medición plasmática fiable de proADM es un reto, debido a su tiempo de vida media de 22 minutos.

En 2006 M. Christ-Crain et al (34) demostraron en una cohorte bien definida de 302 pacientes que el nivel de proADM, en contraste con la proteína C reactiva y el recuento de leucocitos, aumentaron con el aumento de la gravedad de la NAC, clasificada según la puntuación del PSI (ANOVA, $p < 0,001$). En los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, los niveles de proADM al ingreso fueron significativamente más altos en comparación con los niveles de los supervivientes (2,1 (1,5 a 3,0) frente a 1,0 (0,6 a 1,6) nmol/l, $p < 0,001$). En un análisis de supervivencia, el área bajo la curva ROC (AUC) para proADM fue de 0,76 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,71-0,81), que fue significativamente mayor en comparación con la procalcitonina ($p = 0,004$), la proteína C reactiva ($p < 0,001$) y el recuento total de leucocitos ($p = 0,001$) y similar al AUC del PSI (0,73, $p = 0,54$). Un modelo clínico que incluyera el PSI y la proADM aumentó la precisión pronóstica para predecir el fracaso en comparación con un modelo que se basara únicamente en el PSI (AUC, 0,77 (0,70 a 0,84), $p = 0,03$).

Más tarde, Kruger et al. (36) incluyeron la proADM en un grupo de biomarcadores candidatos para predecir la supervivencia a corto y largo plazo en la NAC. Los autores observaron el manejo de 728 pacientes con NAC de más de 180 días de duración. Se midieron los niveles de proADM, de péptido natriurético auricular (proANP), de vasopresina proarginina (coceptina), de proendotelina-1 (CT-proET-1), de PCT y de PCR, así como el número de leucocitos, mientras que la gravedad de la enfermedad se evaluó mediante la escala CURB-65, en el momento de la hospitalización. El nivel de proADM, junto con la combinación de proADM y CURB-65, mostró el mejor valor

diagnóstico para predecir la supervivencia a corto y largo plazo. La superioridad de la proADM frente a otros marcadores cardiovasculares puede explicarse por la función multifactorial de la ADM: a diferencia del proANP, la copeptina y la proET-1, la ADM no sólo tiene actividad cardiovascular, sino también antiinflamatoria y antibacteriana.

Por último, en varios estudios en los que se intenta discriminar la NAC por bacterias típicas (grupos bacterianos y mixtos) de la NAC viral (y atípica), los niveles plasmáticos de proADM fueron similares entre los pacientes infectados por los tres grupos de microorganismos, y no se ha encontrado ninguna asociación entre proADM y la etiología. Esto indica, por lo tanto, que los valores iniciales de proADM no dependen de las causas de la NAC. La PCT es el mejor biomarcador, en comparación con la PCR y la proADM, para discriminar la NAC.

3.2.5. D-DIMERO

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina y un biomarcador ampliamente utilizado para el diagnóstico de enfermedad tromboembólica. Los niveles de dímero D en sangre reflejan el papel patológico de la coagulación y la fibrinólisis en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda (37). Con respecto a la NAC, es conocido que los niveles de dímero D están aumentados en pacientes con NAC grave y se asocian a un alto riesgo de mortalidad incluso en casos de pacientes con NAC que no presentan una enfermedad concomitante que normalmente podría causar dicho aumento del dímero D. Además, un nivel de dímero D sérico <500 ng/mL al ingreso se ha asociado a un menor riesgo de muerte y morbilidad en la NAC, por lo que puede identificar a los pacientes de bajo riesgo con NAC (38). Sin embargo, a pesar de que la coexistencia de la NAC y la enfermedad tromboembólica, no parece mejorar las puntuaciones predictivas como el PSI y el CURB 65 (39).

3.2.6. LACTATO:

El nivel de lactato sérico es un biomarcador de diagnóstico bien conocido en pacientes con sepsis, no solo como indicador del aclaramiento de lactato sino también como nivel sérico inicial. Es el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Dado que el tracto respiratorio es uno de los sitios más frecuentes de origen de la sepsis, se cree que el nivel de lactato sérico es un factor pronóstico de la NAC.

Kruse et al. (40) en una revisión sistemática reciente establecieron que todos los pacientes con lactato > 2,5 mmol/l deben ser estrechamente vigilados y monitorizados clínicamente en el servicio de urgencias, pues dicho valor es un predictor independiente de gravedad, mala evolución clínica y mortalidad. Del mismo modo concluyeron que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar es aceptable, por lo que, se recomendaría realizar el lactato venoso como medición inicial y realizar una muestra arterial si el resultado es > 2,5 mmol/l. No obstante, y como ocurre con el resto de BMRlel, distintos estudios han señalado el mayor rendimiento pronóstico cuando se combinan varios biomarcadores de inflamación e infección. Green et al. (20) encontraron en pacientes adultos con procesos infecciosos valorados en los SUH que cuando el lactato es ≥ 4 mmol/l y la PCR ≥ 10 mg/dl el riesgo de muerte a los 28 días es muy alto (odds ratio [OR]: 12.3; IC 95%: 6,8-22,3). Otro aspecto importante fue comprobar que el aclaramiento del lactato en las seis primeras horas tras recibir el tratamiento se relacionaba con el pronóstico, de forma que por cada 10% de aclaramiento del lactato que se consigue, se disminuye un 11% la probabilidad de efecto adverso fatal (41).

3.3. TABLA RESUMEN RESULTADOS DE BIOMARCADORES

A continuación se expone una tabla resumen en la que se enumeran los biomarcadores más utilizados, indicando las características principales así como los estudios de los que se ha obtenido la información [Tabla 1](#).

Biomarcador	Significado Clínico	Punto de corte
PROTEÍNA C REACTIVA PCR Fuente: (8), (25), (18), (38), (43-48).	<ul style="list-style-type: none"> - Gravedad del proceso - Mortalidad a 30 días - Predicción de bacteriemia Valores / Limitaciones <ul style="list-style-type: none"> • Accesibilidad desde el SU. • Poco precoz → Secreción a las 4-6 horas y pico a las 36h. • Menor valor predictivo si tratamiento antibiótico previo. • Poca especificidad en relación con infección bacteriana. • Factores que aumentan su concentración: Enf. Inflamatorias, traumatismos, IAM, Enf. Tumorales. Factores que disminuyen su valor: Infección temprana, daño hepático y uso de CC. 	>= 60 mg/ml
PROCALCITONINA PCT Fuente: (8), (24-26), (28), (37), (47), (49,50).	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad a los 30 días - Predicción de bacteriemia - Relación de la situación y probable evolución a Sepsis - Correlación demostrada con EPG Valores / Limitaciones <ul style="list-style-type: none"> • Diferencia infección bacteriana aguda de otros procesos infecciosos virales y no infecciosos. • Precoz → Secreción comienza a las 2-3 horas y alcanza el pico a las 6 horas. • Factores que aumentan su concentración: Enf. Inflamatoria, Politrauma, IAM, Fallo renal, SDRIS. Afectación tumoral. • Factores que disminuyen su valor: Infección temprana y localizada, endocarditis aguda. 	0,25-0,5 → infección bacteriana 0,5 ng/ml → gravedad clínica 2ng/ml → posibilidad bacteriemia 10ng/ml → probable evolución a SS 20,2 pg/ml
INTERLEUCINA-6 IL-6 Fuente: (46,47), (23), (29).	<ul style="list-style-type: none"> - Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución, mortalidad a los 28-30 días. - Utilidad demostrada en neutropénicos. Valores / Limitaciones <ul style="list-style-type: none"> • Baja accesibilidad desde el SU. • Secreción inmediata y pico a las 2-4h. • Factores que aumentan su concentración: Enf. Inflamatorias, linfoproliferativas, Enf. Tumorales. • Factores que disminuyen su valor: Infección temprana, daño hepático y uso de CC. 	20,2 pg/ml
PROADRENOMEDULINA Pro-ADM Fuente: (7), (42), (44), (49, 50).	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad a 30 y 180 días • Predicción de bacteriemia • Como complemento a la PCT y EPG en: <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con sepsis grave - Shock séptico - NAC con comorbilidad respiratoria o CV Valores / Limitaciones <ul style="list-style-type: none"> • Mejor predictor de mortalidad. • No específico de infección bacteriana, se relaciona con comorbilidad cardíaca y shock. • Accesibilidad desde el servicio de urgencias Precoz	< 0,75 nmol/L (posibilidad de tratamiento domiciliario) 0,75-1,5 nmol/l (observación hospitalaria) >1,5 nmol/L (necesidad de ingreso e incremento mortalidad)
DÍMERO-D Fuente: (38,39), (51).	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha relacionado con la gravedad (SG-SS), mala evolución y mortalidad da los 28 días. 	
LACTATO Fuente: (20), (40), (43), (52).	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Predicción de mala evolución, gravedad y mortalidad. • Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. • Respuesta al tratamiento. 	>= 4mmol/L

Tabla 1. Resumen Biomarcadores de inflamación e infección más usados en los SU.

Enf: Enfermedad. EPG: Escalas pronósticas de gravedad. SG: Shock grave. SS: Shock séptico. SU: Servicio de Urgencias.CC: Corticoesteroides. CV: Cardiovascular

4. DISCUSIÓN:

En los últimos años se han propuesto diferentes biomarcadores como elementos de apoyo para monitorizar la respuesta de un paciente a la infección, especulando sobre la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Los biomarcadores de inflamación e infección más estudiados hasta ahora han sido PCR y PCT. En función de la información disponible hasta el momento, y a la espera de que nuevos biomarcadores puedan ofrecer mejores prestaciones, la molécula de la que disponemos de mayor experiencia es la PCT.

En los últimos metaanálisis de referencia quedó establecido que la PCT es más específica que la PCR para diferenciar infección de SRIS no infeccioso, así como más sensible para detectar infección bacteriana. Sin embargo, no pueden utilizarse para el diagnóstico real de neumonía.

Entre todos los estudiados, también destaca la proADM, con resultados comparables a las escalas pronósticas de gravedad (EPG) en cuanto a la estimación de mortalidad a los 28-30, 90 y 180 días, y la PCT, muy sensible y específica para predecir infección bacteriana en la NAC, su evolución clínica, la posibilidad de bacteriemia y para servir de guía de inicio, duración y fracaso de tratamiento antibiótico.

Respecto a la valoración pronóstica de la NAC, la combinación de los BM (PCR, proADM o PCT) con las EPG ha demostrado aumentar la capacidad predictiva de estas, por lo que si están disponibles en los SU podrían mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC (53) (54).

Menéndez et al. (46) demostraron que al añadir la PCR (>25mg/ml) y/o la PCT (>0,5ng/ml) como BM al PSI o al CURB65 se incrementaba el valor predictivo de estas EPG, y esta mejora era aún mayor cuando se combinaban ambos BM con una EPG (PSI+PCR+PCT) o ambas EPG con un BM (PSI+CURB65+PCR). Por otro lado, parece concluyente que la proADM con un punto de corte de 1,5nmol/l y la PCT >0,5ng/ml,

junto con las EPG y el buen uso del juicio o experiencia del clínico, se convertían en el mejor modelo predictivo de mortalidad.

A pesar de las diferentes propuestas, por el momento no disponemos del biomarcador ideal. Esto puede deberse probablemente a que existe una gran variabilidad en los mecanismos de infección atribuible a la respuesta inflamatoria en cada individuo, al órgano o fuente de infección, a la situación inmunitaria personal así como al tiempo de evolución de la enfermedad activa. Otro de los factores que puede explicar las limitaciones actuales es que no existe una determinación exhaustiva de los puntos de corte óptimos para cada marcador, y para cada objetivo de predicción (sepsis, bacteriemia, gravedad). Se ha planteado en muchas ocasiones la combinación de varios biomarcadores para diferenciar infección bacteriana de otras causas de SRIS. Sin embargo, estas propuestas podrían implicar un notable incremento de los costes, lo que limitaría la aplicabilidad en los servicios de Urgencias Hospitalarias.

Un biomarcador de diagnóstico ideal para la infección debería ser de alta especificidad o sensibilidad y útil para caracterizar la gravedad y monitorizar la respuesta al tratamiento incluso en ausencia de signos clínicos. Sin embargo, dado que existen factores que alteran sus valores, hasta la fecha los resultados deben interpretarse en consonancia con la presentación clínica, y nunca deben sustituir al juicio clínico.

Resulta tentador plantear un algoritmo de actuación que permita estratificar la probabilidad de bacteriemia y orientar así las decisiones clínicas.

Sin embargo, en la evaluación de la gravedad de la NAC, las proteínas de fase aguda y las moléculas de señalización en combinación con las puntuaciones CURB65 y PSI pueden predecir eficazmente el desarrollo de la neumonía. La evaluación del riesgo de complicaciones de la NAC puede mejorarse utilizando biomarcadores específicos de los órganos afectados por la enfermedad.

Por otro lado, el valor de un biomarcador es solo una representación fija del momento y que puede ir variando sustancialmente a lo largo de un mismo día. Claramente, el seguimiento dinámico de los cambios en los niveles de biomarcadores puede ser una herramienta auxiliar útil para la selección de terapias individuales para la NAC.

Es probable que la utilidad diagnóstica y predictiva mejore con una combinación de puntuaciones y biomarcadores, o incluso con un panel de biomarcadores, especialmente en los pacientes de NAC en los servicios de urgencias.

5. CONCLUSIONES:

- Anticipar la evolución de la NAC de la forma más precoz posible es un objetivo importante desde los Servicio de Urgencias Hospitalarias.
- Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección se han posicionado como herramientas de gran ayuda para el clínico a la hora de mejorar el manejo y el tratamiento de la infección al facilitar y adelantar la toma de decisiones vitales en el Servicio de Urgencias.
- A pesar de que la experiencia en el manejo de la NAC con biomarcadores es todavía limitada y no existe por el momento el biomarcador “perfecto”, se considera que la introducción de alguno de ellos en los algoritmos de decisión, junto a otros criterios clínicos, podría resultar de gran ayuda en los servicios de urgencias para una mejor indicación de estudios microbiológicos, evolución hospitalaria así como tratamiento antibiótico empírico.
- Pese a que todavía no disponemos de un algoritmo universalmente aceptado para el manejo de la NAC en los Servicios de Urgencias, a día de hoy la PCT es el biomarcador disponible con más utilidad para valorar la evolución clínica de la enfermedad.
- Estudios posteriores podrían determinar si los esquemas o algoritmos de actuación puedan quedar definitivamente validados e incorporados a la práctica asistencial en los servicios de urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:1–10.
2. Anevlavis S, Bouros D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Feb;11(3):361–74.
3. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):543–58.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(SUPPL. 2).
5. Galván-Román JM, Lancho-Sánchez Á, Luquero-Bueno S, Vega-Piris L, Curbelo J, Manzanque-Pradales M, et al. Usefulness of circulating microRNAs miR-146a and miR-16-5p as prognostic biomarkers in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2020;15(10 October):1–13.
6. Sibila O, Restrepo MI, Anzueto A. What is the best antimicrobial treatment for severe community-acquired pneumonia (including the role of steroids and statins and other immunomodulatory agents). *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Mar;27(1):133–47.
7. Blasi F, Bocchino M, Di Marco F, Richeldi L, Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2021 Mar 11];23(5):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726371>
8. Sungurlu S, Balk RA. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018 Dec;39(4):691–701.

9. Sibila O, Restrepo MI. Biomarkers in community-acquired pneumonia: still searching for the one. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(2):19–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02469-2018>
10. Rule P, Identify TO, With LP, Pneumonia C-A. P R E D I C T I O N R U L E T O I D E N T I F Y L O W - R I S K P A T I E N T S W I T H C O M M U N I T Y - A C Q U I R E D P N E U M O N I A. 1997;243–50.
11. Aronsky D, Haug PJ. Assessing the Quality of Clinical Data in a Computer-based Record for Calculating the Pneumonia Severity Index. *J Am Med Informatics Assoc* [Internet]. 2000 Jan 1;7(1):55–65. Available from: <https://doi.org/10.1136/jamia.2000.0070055>
12. Jones BE, Jones J, Bewick T, Lim WS, Aronsky D, Brown SM, et al. CURB-65 pneumonia severity assessment adapted for electronic decision support. *Chest*. 2011;140(1):156–63.
13. Lim WS, Van Der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377–82.
14. Savvateeva EN, Rubina AY, Gryadunov DA. Biomarkers of community-acquired pneumonia: A key to disease diagnosis and management. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
15. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia — Beyond Procalcitonin. 2019;1–18.
16. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1805–12.
17. Wu M-H, Lin C-C, Huang S-L, Shih H-M, Wang C-C, Lee C-C, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013 May;7(3):349–55.
18. Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The Diagnostic Value

- of Serum C-Reactive Protein for Identifying Pneumonia in Hospitalized Patients with Acute Respiratory Symptoms. *J Biomarkers*. 2016;2016(1):1–6.
19. Peñafiel FS, Rossel GS, Oksenberg KF, Sánchez AR, Patiño OD. Immunocompetent adults hospitalized for a community-acquired pneumonia: Serum C-reactive protein as a prognostic marker. *Rev Med Chil*. 2019;147(8):983–92.
 20. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2011 Mar;57(3):291–5.
 21. Cremolini C, Loupakis F, Falcone A, Maury ME. Community-Acquired Pneumonia. 2015;292–4.
 22. Suberviola B, Fernández-miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina , PCR y leucocitos en el shock séptico &. 2012;36(3).
 23. Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. 2014;9(3).
 24. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review). 2019;(10).
 25. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SSL, Leung W, 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. 2007;59:131–6.
 26. 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. 2009;13(2):1–11.
 27. Bouadma L, Luyt C, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of

- procalcitonin to reduce patients ' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 375(9713):463–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1)
28. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Esquerda A. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions ´. 2009;1383–9.
 29. Estella Á. Respuesta inflamatoria a nivel intrapulmonar en enfermos críticos con neumonía. *Med Intensiva*. 2010;34(9):590–4.
 30. Illness C-, Mcelvaney OJ, Mcevoy NL, Carroll P, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the In fl ammatory Response to Severe. 2020;202(6):812–21.
 31. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(1):33–7.
 32. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1566-3>
 33. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. 2011;38(2):253–60.
 34. Christ-crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. 2006;10(3):1–8.
 35. Fandos S, Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Ruiz A, Vera E, et al. independent of aetiology. 2012;39(5):1144–55.
 36. Lacoma A, Bas A, Tudela P, Giménez M, Maria J, Pérez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. 2014;32(3):140–6.
 37. Morley D, Torres A, Cillóniz C, Martín-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann*

- Transl Med. 2017;5(22).
38. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma d-dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics*. 2010;65(6):593–7.
 39. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2012 Jul;23(5):436–41.
 40. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 Dec;19:74.
 41. Julián-jiménez A, Javier F, González J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2014;32(3):177–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>
 42. Ruiz-González A, Esquerda A, Porcel JM, Bielsa S, Valencia H, Cao G, et al. A Pilot Study on the Diagnostic Accuracy of Proadrenomedullin and Proatrial Natriuretic Peptide in Lower Respiratory Tract Infections. *Open Respir Med J*. 2014;8(1):22–7.
 43. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2017;148(11):501–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.024>
 44. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2018. [Internet]. Available from: http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
 45. Nickler M, Schaffner D, Christ-Crain M, Ottiger M, Thomann R, Hoess C, et al. Prospective evaluation of biomarkers for prediction of quality of life in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(11):1831–46.

46. 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;64(7):587–91.
47. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001 Feb;160(2):95–100.
48. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019–25.
49. Curbelo J, Bueno SL, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS One*. 2017;12(3):1–14.
50. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, González FJC. ¿Cuándo, Dónde Y Cómo Ingresar Al Paciente Con Neumonía Adquirida En La Comunidad? *Rev Clin Esp*. 2013;213(2):99–107.
51. Querol-borras JM, Climent JL, Gomez E. Plasma d-Dimer Levels Correlate With Outcomes in Patients With Community- Acquired Pneumonia *. *Chest* [Internet]. 2004;126(4):1087–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.4.1087>
52. Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):665–83.
53. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2012 Apr 1;6(2):203–14. Available from: <https://doi.org/10.1586/ers.12.6>
54. Almela A, Millan J, Alonso J, García P. Monitorización hemodinamica no invasiva o mínimamente invasiva en el paciente crítico en los servicios de urgencias y emergencias. *Emergencias*. 2015;27(6):386–95.