

Correspondencia

Ariel R. Manti

Dirección: Calle 27 y 70 La Plata. (CP 1900), Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Te: 54-221-457-5454. Fax: 54-221-451-1327.

e-mail: sjdios@ms.gba.gov.org

arielmanti@hotmail.com

Recibido: 10/02/2010**Aceptado:** 01/03/2010

Biomarcadores en Neumonías

Autor: Ariel R. Manti. (Médico Especialista en Neumonología y Terapia Intensiva)**Hospital:** Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios, La Plata
Servicio de Terapia Intensiva

Resumen

Las neumonías, tanto comunitarias como nosocomiales, constituyen una importante causa de morbimortalidad a nivel global y ocasionan además importantes costos sanitarios.

Como en cualquier otro proceso infeccioso, una adecuada respuesta a la infección es un fenómeno complejo que requiere un apropiado y oportuno tratamiento antibiótico, así como una apropiada respuesta inflamatoria inicial para contener la proliferación y diseminación de los microorganismos, seguida por una respuesta antiinflamatoria compensatoria que restaure la homeostasis inicial. Recientes estudios han demostrado que una excesiva respuesta inflamatoria en sepsis y NAC severa puede asociarse con efectos deletéreos y peor pronóstico.

Por otro lado, una exagerada respuesta antiinflamatoria puede tener efecto negativo en la resolución de la infección. Por lo tanto, una mejor comprensión de este delicado equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio y sus mediadores podrían ser de gran ayuda para valorar la presencia y gravedad de la neumonía así como su probable evolución. En estudios previos varios marcadores han sido ensayados: Proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT), diversas interleuquinas (IL1, IL6, IL8 e IL10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), etc., como marcadores de inflamación/infección, gravedad, fallo de tratamiento y pronóstico.

La presente monografía tiene por objeto hacer una revisión sintética de la literatura reciente sobre el tema, tratando de explorar y objetivar fortalezas y debilidades de tales marcadores biológicos.

Palabras clave > pneumonia, biomarcadores, procalcitonina, proteína C reactiva, STREM-1, dímero D

Abstract

Biomarkers in pneumonia

Community acquired and nosocomial pneumonia are considered a global health issue and a significant cause of morbidity, mortality and important economic costs.

As in other infectious diseases, an appropriate therapeutic response to the infection is a complex phenomenon that requires appropriate and timely antimicrobial treatment and a correct initial inflammatory response to stop the microbial proliferation and dissemination, followed by an anti-inflammatory response to restore the initial homeostasis. Recently published studies have showed that exaggerated inflammatory response in sepsis and severe community acquired pneumonia may be associated with poorer outcomes.

On the other hand, an exaggerated inflammatory response may have a deleterious effect on the infection resolution. Consequently, a better understanding of the delicate balance inflammation/anti-inflammation and their mediators could be of great help to understand the presence and severity of pneumonia and even to predict its outcome. Several markers have been used, including C-reactive protein (CRP), procalcitonin, several interleukins [IL1, IL6, IL8, IL10], tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), etc, as markers of inflammation/infection, severity, therapeutic failure, severity therapeutic failure and prognostic tool.

This review was performed to summarize the observations of the more recent published data on this topic, trying to explore strengths and weaknesses of these markers.

Key words > pneumonia, biomarkers, procalcitonin, C-reactive protein, natriuretic peptides, STREM-1, D-dime

Introducción

La neumonía comunitaria (NAC) tiene una incidencia de 3 a 5 casos/1000 habitantes adultos y una mortalidad del 5 al 15% entre los que requieren hospitalización, siendo la primera causa de mortalidad por enfermedades infecciosas^{1,2}. Entre el 10 y el 15% de las mismas presentan fallo terapéutico y un 6% enfermedad rápidamente progresiva que amenaza la vida. La mortalidad ocurre primariamente en pacientes con fallo terapéutico, alcanzando tasas del 40% en esta población^{3,4,5}.

La neumonía nosocomial (NN), por otra parte, constituye la segunda causa de infección y la primera causa de mortalidad debida a infecciones intrahospitalarias (mortalidad atribuible 33-50%)⁶. Dentro de este grupo, las neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAV) son las infecciones más frecuentes adquiridas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) entre los pacientes ventilados por más de 48 hs (incidencia 10-20%). Tiene una tasa de mortalidad cruda que oscila entre 24 y 76% según las distintas series^{6,7}. Por otra parte, la NAV ha sido asociada a prolongación de la estancia hospitalaria y en UCI, prolongación de la ventilación mecánica y aumento de costos⁸.

Como en cualquier otro proceso infeccioso, una adecuada respuesta a la infección en la neumonía es un fenómeno complejo que requiere un apropiado y oportuno tratamiento antibiótico, así como una apropiada respuesta inflamatoria inicial para contener la proliferación y diseminación de los microorganismos, seguida por una respuesta antiinflamatoria compensatoria que restaure la homeostasis inicial. Recientes estudios han demostrado que una excesiva respuesta inflamatoria en sepsis y NAC severa ha sido asociada con efectos deletéreos y peor pronóstico^{9,10}.

Por otro lado, una exagerada respuesta antiinflamatoria puede tener efecto negativo en la resolución de la infección. Por lo tanto, una mejor comprensión de este delicado equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio y sus mediadores podría ser de gran ayuda a la hora de valorar la presencia y gravedad de la neumonía, así como su probable evolución.

Idealmente un marcador de infección/sepsis debería acortar el tiempo y mejorar el diagnóstico; facilitar la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de inflamación y sus secuelas: disfunción de órganos o shock; ayudar en la

diferenciación entre infección viral y bacteriana; reflejar la efectividad del tratamiento antimicrobiano y otras medidas de control del foco infeccioso con más precisión que los signos clínicos y de laboratorio convencionales¹¹.

En estudios previos varios marcadores han sido ensayados: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), diversas interleuquinas (IL1, IL6, IL8 e IL10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), etc), como marcadores de inflamación/infección, gravedad, fallo de tratamiento y pronóstico^{12,13,14,15}.

La presente monografía tiene por objeto hacer una revisión sintética de la literatura reciente sobre el tema, tratando de explorar y objetivar fortalezas y debilidades de tales marcadores biológicos.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos Medline/Pubmed con un límite temporal de diez años (01/01/99-31/12/09), de trabajos sobre biomarcadores y neumonía en adultos \geq a 18 años. Trabajos anteriores a dichos límites fueron buscados de manera específica cuando fueron citados por los trabajos analizados y resultaron relevantes por sus resultados. Palabras clave: pneumonia, biomarkers, procalcitonin, C-reactive protein, natriuretic peptides, STREM-1, D-dimer.

Proteína C reactiva

La Proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, perteneciente a la familia de las pentraxinas, liberada por las células hepáticas después de su estimulación por mediadores inflamatorios tales como IL6 e IL8¹⁶. Posee ambas propiedades, inflamatorias y antiinflamatorias. Activa el sistema de complemento luego de unirse a polisacáridos bacterianos o fragmentos de membranas celulares. Por otra parte, previene la adhesión de los granulocitos a las células endoteliales, la síntesis de superóxidos y estimula la producción de antagonista de receptor de IL1. Alcanza su pico plasmático a las 48 hs¹⁷, pudiendo permanecer elevada por varios días después de la eliminación del foco infeccioso. Puede, además, hallarse elevada en procesos no infecciosos como enfermedades autoinmunes y desórdenes reumáticos, síndrome coronario agudo, tumores malignos y luego de intervenciones quirúrgicas. En sepsis, algunos estudios han hallado una elevación de sus

valores plasmáticos, mientras otros han fallado en mostrar el impacto de niveles elevados de PCR para el diagnóstico de infección y sepsis, o la evaluación de su severidad, no permitiendo diferenciar sobrevivientes de no sobrevivientes^{18, 19}.

En neumonías, varios estudios se han llevado a cabo para evaluar su utilidad en forma aislada o asociada a otros marcadores como PCT, IL, TNF α , etc. y diversos scores clínicos.

Povoa P. et al. analizaron en su estudio de cohorte prospectivo observacional de 47 pacientes el valor de determinaciones seriadas de PCR en comparación con marcadores clásicos de infección: recuento de leucocitos y temperatura corporal (T°) luego de la prescripción de antibióticos (ATB) para predecir el curso clínico de los pacientes con NAV e identificar patrones individuales de respuesta a los ATB, como así también la influencia de un tratamiento apropiado en las concentraciones de PCR en el tiempo y pronóstico de los pacientes. Estos investigadores hallaron que, para el 4° día de ATB, la PCR sérica de los sobrevivientes fue de 0.62 del valor inicial vs. 0.98 en no sobrevivientes, mientras el recuento de leucocitos y la temperatura permanecieron sin cambios. Establecieron que, para el 4° día, una PCR > 0.6 veces del valor inicial era un marcador de mala evolución (sensibilidad (S) 92% y especificidad (E) 59%). Diferenciaron 4 patrones de respuesta de PCR a los ATB: rápida, lenta, bifásica y no respondedores. Todos los pacientes con respuesta rápida y lenta sobrevivieron, mientras que los restantes tuvieron una mortalidad del 78% y 75% respectivamente. Lo adecuado del tratamiento ATB inicial tuvo una marcada influencia sobre la tasa de descenso de PCR y sobre la mortalidad. Los autores sugieren la posibilidad de individualizar la duración del tratamiento ATB, acortándolo en los pacientes con respuesta rápida con igual beneficio de resultados y evitando las consecuencias de su sobreuso, así como emplear una agresiva evaluación diagnóstica en los no respondedores y bifásicos para tratar de evitar el deterioro progresivo²⁰.

En coincidencia, *Seligman R. et al.* en su estudio, también de cohorte prospectivo observacional sobre 75 pacientes, midieron el valor pronóstico de la cinética de PCT, PCR, CPIS (Clinical pulmonary infection score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) en NAV, con énfasis en la presencia de tratamiento

ATB adecuado. Todas esas variables fueron evaluadas al día 0 (D0) y al Día 4 (D4). En el modelo de análisis univariado de regresión logística se halló que la supervivencia estuvo directamente relacionada con decrecimiento del Δ PCT con un odds ratio (OR) = 5.67, Δ PCR OR = 3.78, del Δ SOFA OR = 3.08. En el modelo de regresión logística multivariable para supervivencia sólo el decrecimiento del Δ PCT con un OR = 4.43 y del Δ PCR con un OR = 7.40 permanecieron significativos.²¹ En este estudio de pacientes con NAV, el decrecimiento de los niveles de PCR fue un predictor significativo de supervivencia, de forma similar a los resultados hallados por *Yentis et al.* en pacientes con sepsis²².

Dada la correlación existente entre tratamiento apropiado, disminución de la carga bacteriana y buenos resultados, un grupo de investigadores liderados por *Lisboa T.* en un estudio de cohorte prospectivo observacional²³ correlacionó la carga bacteriana del aspirado traqueal cuantitativo expresada en forma logarítmica (Log ATC) con los niveles séricos de PCR como marcador de respuesta inflamatoria en NAV y su variación según lo adecuado del tratamiento ATB, medidos a tiempo 0 y a las 96 horas. Mostraron que la ATC correlacionó positivamente con los niveles séricos de PCR ($\rho = 0.22$, $p < 0,05$), y disminuía significativamente durante el seguimiento en pacientes que recibieron tratamiento apropiado (Log ATC ratio 0.77 ± 0.22 vs. 1.02 ± 0.27 , $p < 0.05$). La PCR mostró un comportamiento similar, decreciendo en quienes recibieron tratamiento apropiado (PCR ratio 0.58 ± 0.32 vs. 1.36 ± 1.11 , $p < 0.05$) y correlacionando por tanto también con el decrecimiento de la ATC ($I^2 0.59$, $p > 0.05$). Una PCR ratio de 0.80 a las 96 hs. fue un indicador útil de tratamiento apropiado (S 77% y E 87% y un área bajo la curva ROC (AUC) 0.86 [0.75-0.96]), concluyendo que PCR podría ser un sustituto útil de la carga bacteriana en pacientes con NAV y su seguimiento anticiparía lo apropiado de la terapia antimicrobiana.

Otro estudio prospectivo multicéntrico liderado por *Bruns A.H.W et al.*, exploró la utilidad de mediciones seriadas de PCR en el seguimiento de paciente con NAC grave sobre 289 pacientes, 137 con diagnóstico etiológico. En 122 el tratamiento inicial fue apropiado. Se halló que una declinación inicial < al 60% en los niveles de PCR al día 3 y una < al 90% al día 7 se asociaron a mayor riesgo

de estar recibiendo tratamiento antibiótico empírico inapropiado (OR 6.98 y 3.74 respectivamente). Asimismo observaron que los pacientes con NAC grave secundaria a *L. pneumophila* tenían una declinación más lenta en las concentraciones de PCR atribuible a su carácter de infección intracelular, sin que ello ameritara cambio en la terapia antibiótica u otros estudios invasivos adicionales²⁴.

Otro estudio reciente evaluó de manera prospectiva a 570 pacientes ingresados por NAC con mediciones de PCR al ingreso y al 4° día, para determinar su capacidad de predecir severidad y diferentes resultados de interés: mortalidad a 30 días, necesidad de ARM y/o soporte inotrópico y neumonía complicada (absceso pulmonar, empiema o derrame paraneumónico complicado). Valores bajos de PCR al ingreso (<100 mg/L) mostraron un alto VPN para mortalidad a 30 días, necesidad de ARM, necesidad de inotrópicos y NAC complicada. Por el contrario, una caída inferior al 50% de sus valores para el 4° día se asoció con un incremento en la mortalidad a los 30 días (OR 24.5 $p < 0.0001$), requerimientos de ARM e inotrópicos (OR 7.1 $p < 0.0001$) y NAC complicada (OR 15.4 $p < 0.0001$)²⁵.

En un intento de predecir fallo terapéutico en pacientes con NAC, un grupo de investigadores encabezados por *Menéndez R* evaluó en su estudio prospectivo el comportamiento de distintas citoquinas, PCT y PCR, en 453 pacientes hospitalizados por NAC. 84 (18%) de ellos presentaron fallo terapéutico, de los cuales 38 (8%) fueron tempranos. Los niveles medios de IL6, PCT y PCR para el día 3 y de IL8 para el día 1 fueron significativamente más altos en dichos pacientes. Mediante análisis de regresión logística hallaron que valores por encima de puntos de corte para IL6 (≥ 169 pg/ml), IL8 (≥ 14 pg/ml) y PCR (≥ 21.9 mg/dl) tenían valor predictivo independiente para cualquier fallo terapéutico, después de ajustarse para la severidad inicial (OR 1.9, 2.2 y 2.6 respectivamente). Los niveles incrementados de PCR y PCT al día 1 fueron predictores independientes de fallo temprano (con fuerte valor predictivo negativo cuando los umbrales no eran alcanzados) e IL6 y PCR fueron los mejores predictores de fallo tardío. Estos hallazgos podrían ayudar a los médicos tratantes a identificar tempranamente a aquellos pacientes con riesgo aumentado de falla de tratamiento que se beneficiarían de un manejo diagnóstico y terapéutico más agresivo¹⁵.

En conclusión, la PCR parece ser sensible pero poco específica para el diagnóstico de neumonía en cualquiera de sus formas, con un buen valor de discriminación para neumonía complicada superior al CURB 65 y al PSI para predecir esa evolución. Es el único marcador que predice derrame paraneumónico complicado o empiema²⁵. Varios estudios muestran su utilidad como predictores de resultados (mortalidad a 30 días, necesidad de ARM e inotrópicos, fallos terapéuticos tempranos y tardíos, disminución de carga bacteriana, tratamiento empírico inicial inadecuado, necesidad de estrategias diagnósticas más agresivas y eventual acortamiento de la duración del tratamiento antibiótico). En contrario, varios procesos no infecciosos pueden elevar sus concentraciones plasmáticas, muchos de los cuales pueden encontrarse con anterioridad o simultáneo al compromiso infeccioso pulmonar tornándolo poco específico.

Procalcitonina

PCT es un aminoácido de 116 péptidos y 13-kDa carente de actividad hormonal conocida, precursor de la hormona calcitonina^{26, 27}. Luego de la traducción del calcitonina ARNm, la procalcitonina es clivada en tres moléculas distintas: calcitonina, katacalcina y el fragmento N-terminal. La procalcitonina es producida normalmente en las células C de la glándula tiroidea e inmediatamente clivada, siendo liberada sólo una pequeña cantidad al torrente sanguíneo, que en individuos sanos es menor a 0.1 ng/ml. Su rol en sepsis no es completamente conocido. Sin embargo, 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 hígado²⁸. Su liberación puede incrementarse tanto por vía directa por toxinas microbianas (Ej: endotoxinas), como por vía indirecta mediada por las células de huésped por citoquinas proinflamatorias (IL1b, IL6, TNF α). A su vez, puede atenuarse en infecciones virales por citoquinas como el IF γ . En voluntarios sanos luego de la inyección de endotoxina de *E. Coli* comienza a detectarse a las 4 h y mantiene un plateau de entre 8 y 24 h.

Es un valioso marcador de infección bacteriana y su seguridad diagnóstica comparada con PCR ha sido evaluada en numerosos estudios^{29, 30}. En un metanálisis que evaluó estudios sobre dichos marcadores en el diagnóstico de infecciones bacterianas entre pacientes hospitalizados, los ni-

veles de PCT fueron más sensibles y más específicos de los de PCR (S: 88% vs. 75% y E:81% vs. 67%) para diferenciar causas infecciosas de no infecciosas de inflamación³⁰. Su sensibilidad fue también elevada para diferenciar infecciones bacterianas de virales (S: 92% vs. 86%) con una especificidad comparable (E: 73% vs. 70%), con una alta tasa de probabilidad positiva y una baja tasa de probabilidad negativa para ambos grupos vs. PCR. Estos hallazgos fueron confirmados en otro meta-análisis reciente³¹ que incluyó 25 estudios (2966 pacientes) y que evaluó su seguridad diagnóstica en UCI con un OR global para los 25 estudios de 15.7 para PCT y para 15 estudios de 5.4 para PCR. En la Curva ROC, el valor de *Q* fue de 0.78 vs. 0.71 respectivamente.

Sin embargo, la PCT también se halla elevada en procesos no infecciosos tales como trauma³², cirugía³³⁻³⁵, SDRA³⁶, rechazo de trasplante³⁷, shock cardiogénico³⁸, grandes quemados³⁹ y golpe de calor⁴⁰.

En infección e injuria pulmonares, los niveles de PCT y sus precursores se ven elevados en respuesta a citoquinas relacionadas con la sepsis producidas y liberadas desde las células neuroendócrinas del epitelio bronquial y de las células nononucleares. Varios trabajos resaltan la utilidad de PCT como complemento diagnóstico y pronóstico en dichos escenarios.

Así, Muller *et al* compararon PCT con PCR y conteo leucocitario como marcadores para diferenciar NAC de otros procesos en 573 pacientes con hallazgos radiográficos sugestivos de dicha patología, 373 de los cuales tuvieron NAC confirmada. La PCT fue claramente superior con un AUC de 0.88 vs. 0.73 y 0.69 respectivamente, hallando además correlación entre sus niveles y categoría de PSI y comportándose como el mejor predictor de bacteriemia⁴⁰. En el mismo sentido su utilidad diagnóstica fue evaluada en NAV sobre un total de 44 pacientes ventilados mecánicamente por más de 48 hs., 20 de los cuales tenían sospecha de NAV, que fue confirmada microbiológicamente en 9. Los pacientes con NAV confirmada tuvieron niveles más elevados de PCT que aquellos sin NAV. También sus niveles fueron más elevados en pacientes con NAV microbiológicamente confirmada vs. NAV no confirmada (punto de corte de 2.99 ng/ml S 78% y E 97%, VPP 87.5 y VPN 94 AUC 0.87), mientras que los valores de PCR y CPIS no pudieron discriminar entre ambos grupos, si bien sus

valores fueron bajos para el grupo sin sospecha de NAV (24 pacientes restantes). La combinación de CPIS ≥ 5 y PCT ≥ 2.99 ng/ml no mejora la S = 67% pero sí la E = 100%. Valores de PCT y CPIS por debajo de los puntos de corte arriba citados, excluyen los diagnósticos falsos positivos para NAV en el presente estudio⁴¹.

En otro estudio, valorando su poder pronóstico en relación a categoría de gravedad de PSI, con más del 2000 pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de NAC, de los cuales a 1651 se les midió PCT al día 1°, varios pacientes con categorías de PSI IV y V tuvieron niveles bajos de dicho marcador (<0.1 ng/ml). Estos pacientes tuvieron una muy baja mortalidad a los 30 y 90 días, una más corta hospitalización y una más baja probabilidad de requerimientos de admisión a UCI.⁴² Lo mismo ocurrió para pacientes que caían dentro del grupo III del CURB 65, indicando que niveles de PCT normales podrían identificar a pacientes de bajo riesgo y que su uso puede aumentar el valor pronóstico de esos índices de estratificación de riesgo. Esta observación también fue corroborada por el estudio de Hirakata *et al*, quien utilizando un punto de corte ≥ 2 ng/ml discriminó con una E de 100% entre pacientes con NAC leve y NAC moderada-grave con un VPP (valor predictivo positivo) del 100%⁴³. Otro trabajo en igual sentido fue publicado en 2008 por Krüger *et al* del CAPNETZ Study Group sobre 1671 pacientes con NAC confirmada, donde PCT fue comparada contra PCR, recuento leucocitario y CRB 65 a la admisión con seguimiento a 28 días para sobrevivida. Tanto la PCT como CRB tuvieron una AUC comparable (0.80 vs. 0.79), superiores al resto de los marcadores utilizados. La PCT identificó pacientes de bajo riesgo en categorías 0-4 de CRB 65 y sus niveles elevados en la admisión predijeron la gravedad de la NAC de manera tan segura como dicho Score, siendo sus niveles mucho más elevados en los 70 pacientes que fallecieron⁴⁴. En relación a esta observación, los niveles sostenidamente elevados de PCT desde el día 1° al 3° han sido asociados a fallo terapéutico en NAC⁴. También en NAV, ha sido estudiada su potencialidad pronóstica, como en el trabajo de Luyt E, Guérin V *et al*, donde sus niveles fueron medidos secuencialmente a días 1, 3 y 7 en 63 pacientes con NAV microbiológicamente confirmadas, de los cuales 38 tuvieron resultados desfavorables (muerte, recurrencia o sitio extrapulmonar de infección), quienes des-

de el día 1 al 7 presentaron niveles significativamente más elevados de PCT que persistieron en el análisis multivariado como un fuerte predictor de evolución desfavorable¹⁴.

Otra potencial utilidad de PCT es su utilización para guiar la terapia ATB. En un estudio prospectivo randomizado de pacientes con sospecha de NAC se comparó el uso de ATB guiado por PCT (fuertemente alentado con niveles ≥ 0.5 ng/ml y no aconsejado con niveles ≤ 0.1 ng/ml) vs. un grupo control no guiado por dicho marcador. Mientras los resultados y la duración de la estancia en UCI fueron similares, las tasas de prescripción y los costos fueron la mitad en el grupo guiado por PCT⁴⁵. Los mismos autores obtuvieron similares resultados en pacientes con NAC, en quienes se comparó tratamiento ATB estándar y guiados por mediciones seriadas de PCT. En este último grupo los tratamientos fueron suspendidos en un 15% de los pacientes vs. el 1% del grupo estándar y se asoció a una significativa reducción de su duración más allá del índice de gravedad de la neumonía⁴⁶.

Basada en 2 estudios (Müller y Harbarth), para la Food and Drug Administration, valores < 0.5 ng/ml y > 2 ng/ml han sido establecidos para bajo y alto riesgo de gravedad de enfermedad respectivamente^{47, 48, 49, 50}.

Como conclusión puede decirse que PCT es uno de los más promisorios y estudiados biomarcadores, superior a PCR en S, E, VPP y VPN, con utilidad diagnóstica y pronóstica evaluada en numerosos trabajos, cuyo valor umbral aún no está completamente establecido, variando según el estudio analizado, aunque para la FDA, dos diferentes puntos de corte han sido señalados para establecer riesgo de gravedad. En un estudio para NAV, combinado con CPIS, puntos de corte por debajo del umbral establecido por sus autores (2,99 ng/ml) excluyeron diagnósticos falsos positivos, hallazgo de particular importancia para diferenciar infiltrados pulmonares de origen infecciosos de los no infecciosos⁴¹.

TREM-1

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 pertenece a la familia de las inmunoglobulinas y es expresado en la superficie de los neutrófilos, monocitos y macrófagos actuando de manera sinérgica con los toll-like receptor, "gatillando" la secreción de mediadores como IL8, TNF α e IL1 β durante la respuesta inflamatoria aguda^{51, 52}. Se

incrementa durante procesos infecciosos, pero no durante procesos inflamatorios de origen no infeccioso. Existe en dos formas: una unida a la membrana y una forma soluble (STREM-1), este último ha sido detectado en plasma (sepsis), BAL y condensado de espiración de pacientes con neumonía^{53, 54, 55}. En su clásico trabajo publicado en *N Eng J Med* de 2004, el grupo de Gibot cuantificó STREM-1 en el BAL de 148 pacientes ventilados mecánicamente con sospecha de neumonía que fueron clasificados por dos intensivistas ciegos a dichos resultados, como: NAC, NAV y no neumonía, las concentraciones de STREM-1 se elevaron significativamente en los pacientes con neumonía (bacteriana o fúngica) pero no en los que no la tuvieron con una S: 98% y una E: 90% y fue más seguro que otros criterios clínicos, PCR y CPIS para el diagnóstico de NAV, permaneciendo como el más fuerte predictor independiente de neumonía (OR, 41.5)⁵⁴. Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio posterior⁵⁶ donde dicho marcador fue medido en días alternos en 28 pacientes en asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se observó un incremento significativo de sus concentraciones en el BAL 48 hs. previas y el día de la sospecha clínica de NAV (S: 75% y E: 84% para un punto de corte de 200 pg/ml). En 2006, Giamarellos *et al*, publican su trabajo prospectivo comparando las concentraciones séricas de varias citoquinas (TNF α , IL6, IL8, IL10) con STREM-1, observando que este último marcador permanecía elevado desde el 1° al 7° día en el grupo de no sobrevivientes de sepsis asociada a NAV. Otro hallazgo de este trabajo fue que el descenso de la relación STREM-1/TNF α marcó la progresión de sepsis a sepsis severa y shock séptico⁵⁷.

En un trabajo reciente, *El-Solh et al*, estudiaron el poder de STREM-1 para predecir resultados significativos en el cultivo del BAL de pacientes con neumonía por aspiración, para intentar diferenciarlos de aquellos con neumonitis química no bacteriana. Hallaron que STREM-1 en BAL, predijo los BAL con cultivos positivos y con recuentos significativos con un AUC ROC de 0.87. Una concentración de 250 μ g/ml diferenció a las neumonías aspirativas con cultivo positivo de aquellas con cultivos negativos con una S: 65.8% y una E: 91.9%, con una correlación que mostró un considerable nivel de acuerdo ($r = 0.51$, $p < 0.001$) identificando 20 de 75 casos con resultados discordantes: 12 tenían conteos bacterianos significati-

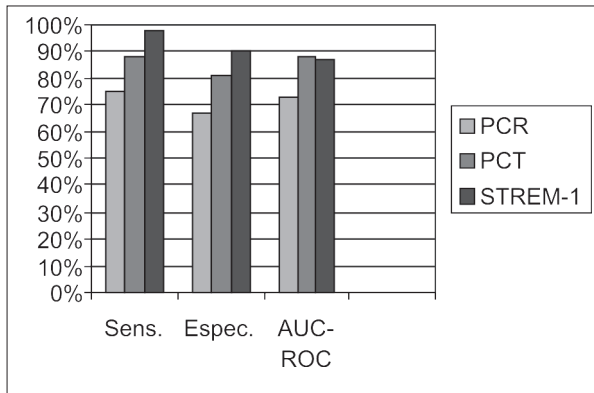


Gráfico 1. Diagnóstico de causas infecciosas vs. No infecciosas de inflamación (referencias 30,31,56 y 58).

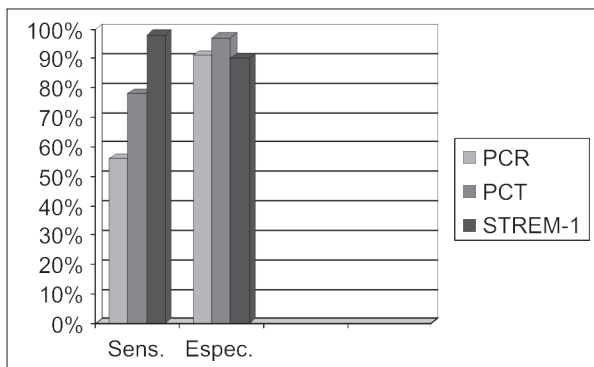


Gráfico 2. Diagnóstico de NAV vs. No NAV (referencias 41 y 54).

vos pero STREM-1 por debajo del umbral establecido y 8 con la situación inversa⁵⁸.

En Conclusión: STREM-1 puede ser medido tanto en plasma, condensado de espiración, como en líquido del BAL de pacientes con sospecha de neumonía. Sin embargo, tal como lo refieren en su editorial, *Ewig S y Welte T, "Biomarkers in the diagnosis of pneumonia in the critically ill: Don't shoot the piano player"* el punto inicial de cualquier evaluación diagnóstica siempre confía en la sospecha clínica y los biomarcadores no deben competir con los criterios de diagnóstico clínico para sospecha de neumonía. Tampoco reemplazan a los cultivos cuantitativos ni a los test de sensibilidad. Su verdadero valor es proveer información adicional complementaria a los anteriores⁵⁹.

Marcadores hemodinámicos/neurohumorales

Incluye hormonas peptídicas involucradas en la homeostasis cardiovascular/osmótica tales como: miembros de la familia de los péptidos natriuréticos

y de la vasopresina. Dentro de los primeros se hallan el péptido natriurético atrial (ANP, A type), el péptido natriurético cerebral (BNP, B type), y el péptido natriurético (C-type)⁶⁰. Juegan un rol importante en la regulación del volumen de fluidos y son marcadores de fallo cardíaco congestivo, siendo liberados por la distensión atrial, sustancias proinflamatorias e hipoxia (ANP) y por la distensión ventricular izquierda. También se ha sugerido la participación de la hipoxia, la vasoconstricción de la arteria pulmonar y la sobrecarga del ventrículo derecho, hechos sufridos al menos parcialmente en pacientes con NAC, para BNP^{61, 62, 63, 64, 65}. La pro hormona del péptido atrial natriurético (ProANP) es un polipéptido de 126 aminoácidos que es clivado en 2 fragmentos, uno de 98 aminoácidos amino-terminal (Pro ANP₁₋₉₈) y otro de 28 aminoácidos carboxi-terminal, que es el ANP maduro⁶⁸. Su porción media (MR-proANP) es utilizada como test diagnóstico. Niveles elevados de ANP y BNP han sido asociados con mortalidad incrementada en pacientes con shock séptico y depresión miocárdica^{66, 67}. BNP es un péptido de 32 aminoácidos con potentes efectos diuréticos, natriuréticos y relajantes del músculo liso vascular con interacciones complejas con los sistemas hormonales y nervioso. Es el más sensible indicador de desórdenes ventriculares de todos los péptidos natriuréticos y predictor de mortalidad en pacientes con fallo cardíaco^{68, 69}.

Respecto de vasopresina, esta hormona es liberada por la porción posterior de la hipófisis y posee potentes propiedades vasoconstrictoras y antidiuréticas. Deriva de un precursor mayor (Pro-AVP) junto a otros dos péptidos de actividad poco conocida: neurofisina II y copeptina (porción carboxi-terminal del precursor)^{70, 71}. AVP contribuye en la fisiopatología del fallo cardíaco congestivo y se incrementa en pacientes críticamente enfermos incluyendo aquellos con shock séptico^{72, 73, 74}.

Estos mediadores han sido evaluados también en neumonías, tanto para medir su severidad, como para estimar su pronóstico. Así, el grupo de *Müller B*, evaluó 545 pacientes con neumonía y 50 controles sanos hallando que los niveles de MR-proANP se hallaban significativamente más elevados en los pacientes con neumonía comparados con los controles sanos (138.0 vs. 72,7 pmol L⁻¹), $P < 0.001$, con valores que se incrementaban con la gravedad de la NAC según PSI ($P < 0.001$) y niveles más elevados en la admisión entre los no

sobrevivientes y los sobrevivientes (293.0 vs. 129.0 pmol L (-1). En el análisis de la curva ROC para la predicción de supervivencia de pacientes con NAC, el AUC para MR-proANP fue de 0.69, similar a PSI (AUC 0.74), y superior a PCT (AUC 0.57), CRP (AUC 0.52) y conteo leucocitario (AUC 0,56).⁷⁵ En este mismo sentido *Masiá et al* estudiaron el potencial predictor de mortalidad de MR-proANP y de CT-proAVP en 173 pacientes con NAC, hallando correlación positiva entre sus valores y la severidad de la NAC medida por PSI ($r_s = 0.68$ y $r_s = 0.44$ con valores de 8.2 y 73.6 pmol/L respectivamente con $p < 0.0001$), con valores significativamente más altos de ambos marcadores entre los no sobrevivientes. En el análisis multivariado sólo CT-proAVP permaneció como predictor independiente de mortalidad (OR 1.05, $p = 0.007$), puntos de corte > 18.9 pmol/L para CT-proAVP y > 227 pmol/L para MR-proANP mostraron una alta seguridad diagnóstica para predecir mortalidad⁷⁶. Estos hallazgos fueron confirmados en un subestudio sobre estos y otros marcadores en el "German competence network CAPNETZ" sobre 589 pacientes con NAC, donde los niveles de MR-proANP y de CTproAVP se incrementaron con la gravedad de la NAC clasificada por CRB-65 y fueron más elevados entre los pacientes fallecidos comparados con los sobrevivientes, durante los 28 días de seguimiento (237.0 vs. 93.5 pmol/l y 42.5 vs. 12.4 pmol/l, respectivamente, $p < 0.0001$). El AUC ROC para supervivencia fue de 0.86 para CT-proAVP (punto de corte de 28.8 pmol/l) y de 0.76 para MR-proANP (Punto de corte de 116 pmol/l), similares a la de CRB65 de 0.73, siendo las concentraciones elevadas de ambos marcadores fuertes predictores de mortalidad en el análisis de regresión multivariada⁷⁷. También el trabajo de *Prat C et al* arrojó resultados similares en 300 pacientes admitidos en el departamento de emergencias, hallando correlación entre las concentraciones de MR-proANP y gravedad de la NAC medida por PSI y CURB-65, siendo más altas en pacientes con un curso clínico complicado y en los que murieron. No halló sin embargo correlación alguna con la etiología ni la extensión radiográfica⁷⁸.

Algunos trabajos recientes han evaluado la utilidad de BNP en neumonía, así *Yetkin et al*, evaluaron a 21 pacientes con NAC y 21 sujetos controles sanos hallando niveles significativamente más elevados en la admisión de los primeros (53.10 vs. 18.62 pg/ml, $p < 0.0001$), que descendían lue-

go del tratamiento, a valores comparables a los sujetos del grupo control, correlacionando con los niveles de PCR⁷⁹. Estos hallazgos coinciden con experiencias anteriores⁸⁰. En 2008, *Christ-Crain et al* corroboraron estos hallazgos analizando 302 pacientes admitidos en el departamento de emergencias con NAC y evaluando la seguridad de BNP, PCR, PCT, recuento leucocitario y PSI como predictores de mortalidad y fallo terapéutico. BNP se elevó progresivamente con la gravedad de la NAC medida por PSI y sus niveles fueron significativamente más elevados entre los no sobrevivientes (mediana 439.2 vs. 114.3 pg/mL⁻¹, $p < 0.001$), con una AUC ROC para supervivencia comparable a PSI (0.75 vs. 0.71, $p < 0.52$) mejorando a 0.78 con la combinación de ambos. Su punto de corte óptimo fue de 279 pg/mL⁻¹ La seguridad para predicción de fallo terapéutico fue igual a la de predicción de mortalidad⁸¹. Un año antes, un trabajo publicado por el mismo grupo de investigadores estudió la relación entre los niveles de copeptina y la severidad por PSI en las infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTI). Compararon 545 pacientes (373 NAC, 60 exacerbaciones de EPOC, 59 bronquitis aguda, 13 exacerbación de asma bronquial y 40 otras) con 50 sujetos controles sanos, hallando niveles significativamente más altos en pacientes con LRTI que en ($p < 0.001$), particularmente en aquellos con NAC, en cuyo caso el incremento se correlacionaba con la gravedad medida por PSI. También encontraron diferencias significativas entre fallecidos y sobrevivientes (70.0 vs. 24.3 pmol/l⁻¹) con un AUC ROC para supervivencia de 0.75⁸².

Conclusión: los marcadores hemodinámicos/neurohumorales parecen tener buena correlación con la presencia de infecciones del tracto respiratorio inferior particularmente con neumonía. Sus niveles plasmáticos se elevan siguiendo la severidad medida por distintos índices (PSI, CRB-65, CURB-65), en los trabajos analizados sus concentraciones plasmáticas diferencian a pacientes con bajo riesgo de aquellos con curso complicado o riesgo de muerte permitiendo una mejor clasificación de los mismos. Sin embargo distintos puntos de corte son hallados en las diferentes publicaciones, por lo que probablemente un mayor número de trabajos multicéntricos, prospectivos, randomizados, doble ciego, controlados sean necesarios para uniformar criterios respecto del punto de corte de cada marcador, VPP y VPN para neumonía,

estratificación de gravedad, necesidad de tratamiento o suspensión del mismo, predicción de mortalidad, etc. Todos los trabajos analizados coinciden en su uso como complemento de la evaluación clínica y los índices de gravedad, donde sus capacidades potencian el nivel de predicción de estos últimos.

Adrenomedulina

Es un péptido de 52 aminoácidos identificado en 1993 con un fuerte y sostenido efecto hipotensor.⁸³ Pertenece a la súper familia de péptidos que incluye al péptido relacionado con el gen de calcitonina y amylin⁸⁴. Es expresada en una gran variedad de tejidos además de la glándula adrenal. Participa como mediador en una variedad de procesos y sus valores se han visto incrementados en pacientes con SIRS, sepsis y shock séptico, donde sus niveles plasmáticos correlacionan con los índices de gravedad y predicción de resultados^{85, 86, 87}. Se le han atribuido funciones autócrinas, endócrinas y parácrinas tales como la regulación endotelial de la presión sanguínea, protección contra el daño orgánico por sepsis o hipoxia y una potente actividad antimicrobiana a través de la modulación de la cascada del complemento^{88, 89, 90}. Un estudio de tipo prospectivo observacional evaluó su seguridad para predecir la gravedad y evolución de las NAC, incluyó a 302 pacientes internados en el servicio de urgencias por dicha patología. Los niveles de pro-adrenomedulina (Pro-AdM) fueron medidos en plasma, revelando un incremento en sus concentraciones con la gravedad de la NAC medida por PSI, con niveles significativamente más altos al ingreso entre los fallecidos comparados con los sobrevivientes (2.1 vs. 1.0 nmol/l, $p < 0.001$). En el análisis de la curva ROC para supervivencia el AUC para Pro-ADM fue de 0.76, similar a PSI y superior a PCR⁹¹.

Otros marcadores

Cortisol

Niveles elevados de cortisol tienen valor pronóstico en sepsis. En pacientes con neumonías, un estudio reciente evaluó su utilidad tanto en su forma libre (CL), como total (CT) en 278 pacientes internados en el departamento de emergencias. Ambos, pero no PCR ni conteo leucocitario, se incrementaron con la gravedad de la NAC medida por PSI ($p < 0.001$), y sus niveles al ingreso fue-

ron significativamente más elevados en los no sobrevivientes. Sus AUC ROC para supervivencia fueron 0.76 para CT y 0.69 para CL, similar a PSI (0.76) y superiores a PCR, PCT y recuento leucocitario. En el análisis univariado, sólo CT, CL y PSI fueron predictores de mortalidad y en el análisis multivariado el potencial predictivo de CT igualó el poder pronóstico de PSI⁹².

Marcadores de inflamación

De las numerosas citoquinas involucradas en la inflamación, algunas han merecido particular atención, respecto de su papel pronóstico en procesos infecciosos, particularmente en sepsis y neumonías. Así las concentraciones de IL6, TNF α e IL 10 han sido las más relacionadas con dichos hallazgos. En un estudio sobre 3075 voluntarios sanos entre 65 y 74 años con un seguimiento mayor a 6,5 años, de los cuales 162 sufrieron neumonías graves que requirieron hospitalización. Se observó que el riesgo fue mayor para aquellos con niveles plasmáticos basales que estuvieron en el tercilo más alto de IL6 y TNF α (riesgo ajustado de 2.8), disminuyendo el riesgo a medida que lo hacían las concentraciones de ambos marcadores⁹³.

Hechos similares fueron hallados en el "GenIMS study of CAP"⁹⁴ con 1886 pacientes enrolados, donde 583 (31%) desarrollaron sepsis severa con una mayor tasa de mortalidad vs. quienes no desarrollaron sepsis severa (25% vs. 5%). Los pacientes del primer grupo tuvieron niveles más altos de IL6, superiores a quienes con sepsis severa sobrevivieron y a quienes no desarrollaron sepsis. Un patrón similar fue observado respecto de IL10 aunque las diferencias entre quienes desarrollaron sepsis y sobrevivieron y quienes no desarrollaron sepsis no fueron tan claras. Las tasas de riesgo para los pacientes ubicados en el tercilo más alto para ambas citoquinas fue de 20.5, hallando también relación con la mortalidad al año una vez externados, que alcanzó al 20% para los pacientes con niveles elevados de IL6 y 15% para aquellos con altos niveles de IL10. Poco tiempo después el mismo grupo de investigadores (GenIMS) estudió la influencia de la inflamación persistente, definido por elevados niveles de marcadores inflamatorios en la circulación y su asociación a resultados adversos posteriores a la externación (mortalidad por todas las causas y mortalidad específica al año). Sobre un total de 1799 pacientes internados por NAC, 1512 estaban vivos y con signos vi-

tales normales al año, mientras que 307 habían muerto, estos últimos presentaron concentraciones plasmáticas más altas de IL6 e IL10. Utilizando el modelo de supervivencia de Gray, esta asociación: altas concentraciones de IL6-IL10/mortalidad fueron independientes de otras variables, sólo fue significativa para IL6 ($P = 0.008$) para mortalidad debida a enfermedad cardiovascular, cáncer, infecciones y fallo renal⁹⁵.

Otro estudio evaluó la “dinámica” de las concentraciones de distintas citoquinas, mediante determinaciones seriadas de las mismas, en 76 pacientes con neumonías nosocomiales, de los cuales 29 desarrollaron posteriormente shock séptico. En ellos, los niveles de $TNF\alpha$, IL1 β , IL6, IL8 e IL10 fueron significativamente altos al comienzo del shock, comparado con quienes no lo presentaron, con $AUC \geq 0.8$ excepto para $TNF\alpha$.⁹⁶

En un reciente estudio⁹⁷ se evaluó el potencial de distintas citoquinas (IL1, IL6, IL8, IL10 y $TNF\alpha$) para predecir el riesgo de NAV en 44 pacientes ventilados mecánicamente. La NAV fue sospechada en 20 de ellos y confirmada en 9 pacientes. IL6 mostró valores más elevados entre quienes posteriormente desarrollaron NAV en comparación con quienes no lo hicieron (235 vs. 113 pg/ml, $p = 0.015$) con una S 71% y E 78% para predecir NAV y un RR de 8.9 a un punto de corte de 198 pg/ml. Cuando la NAV fue sospechada IL6 mostró niveles más altos en aquellos pacientes con NAV confirmada vs. no confirmada (496 vs. 236 pg/ml $p = 0.016$) con una S 71% y E 89% para discriminar entre ambos grupos, usando un punto de corte de 620 pg/ml y un RR de 15. Concluyen que IL6 es un indicador temprano de pacientes con riesgo aumentado para NAV, discriminando de manera segura entre aquellos pacientes con NAV de otras causas de infiltrados pulmonares. Aunque resalta que sus resultados no pueden extrapolarse a todos los pacientes críticos por el pequeño n de la muestra.

Marcadores de coagulación

Algunos estudios han evaluado su potencial en neumonías. En su trabajo, *Querol-Ribelles et al*, investigaron prospectivamente la relación entre los niveles plasmáticos de dímero-D y mortalidad en 302 pacientes consecutivos admitidos con NAC en un único centro. Sus niveles fueron significativamente más altos entre los no sobrevivientes (3,786 ng/ml vs. 1,609 ng/ml; $p < 0.0001$). Entre los pacientes con PSI categoría V, la probabilidad

de mortalidad es cercana al 8% cuando los niveles de Dímero-D son menores a 500 ng/ml y del 77% cuando excede los 5000 ng/ml. En pacientes de PSI IV la mortalidad permanece baja (10%) mientras dímero-D esté por debajo de 2000 ng/ml, y trepa al 21% con concentraciones superiores a 5000 ng/ml. Su aumento también predijo la necesidad de ventilación mecánica⁹⁸. Otros trabajos han reportado resultados similares, observando incrementos en las concentraciones de dímero-D que aumentan progresivamente con la gravedad de la NAC, evaluada mediante distintos scores (PSI, CURB 65 y APACHE II) y cuya elevación ha sido correlacionada con eventos adversos tales como: mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de vasopresores, mientras que, sus bajos niveles plasmáticos han identificado a pacientes de bajo riesgo^{99, 100, 101 y 102}.

Otros marcadores en estudio son el fragmento 1.2 de protrombina, complejos trombina-antitrombina y fibrinógeno.

Conclusiones finales

1. Varios biomarcadores han sido estudiados en el contexto de neumonías.
2. Numerosos trabajos han sido publicados evaluando su posible utilidad en distintos escenarios: presencia/ausencia de infección, evaluación de gravedad, identificación de pacientes de alto/bajo riesgo, pronóstico, guía terapéutica, etc.
3. Todos ellos coinciden en la necesidad de realizar más y mejores estudios, debidamente controlados, con mayor número de pacientes, a los fines de establecer el real valor de estos marcadores, así como también, sus mejores puntos de corte para obtener de ellos su máxima utilidad.
4. Ninguno de los biomarcadores estudiados reemplaza al juicio clínico, ni a la necesidad de cultivos, ni a las correspondientes pruebas de sensibilidad. Sin embargo, una vez establecidos y estandarizados sus puntos de corte y conocidas sus fortalezas y debilidades, tal vez sea posible conformar un panel de biomarcadores que puedan ser medidos secuencialmente y ayuden a predecir la evolución de nuestros pacientes.
5. Su utilización como complemento en la evaluación clínica quizás nos permita, en un futuro no muy lejano, verlos integrados dentro de distintos scores de gravedad, una vez que su medición sea simplificada y universalizada.

Agradecimientos: al Dr. Fernando Ríos por su colaboración, experiencia y asesoramiento para la realización de la presente revisión. Al Dr. Mariano Fernández Acquier por su desinteresado aporte bibliográfico.

Referencias

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious diseases mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281: 61-6.
2. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF et al. 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.
3. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.
4. Menéndez R, Torres A, Zalacain R et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-5.
5. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch intern Med* 2004; 164: 502-8.
6. 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.
7. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
8. Safdar N, Dezfuian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-93.
9. Nelson S. Novel non antibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001; 119: 419S-25.
10. Skerret SJ, Park DR. Antinflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 76-84.
11. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst M. Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin* 2006; 22: 503-19.
12. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in Community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68-73.
13. Polzin A, Peltz M, Erbs R, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939-43.
14. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as prognostic marker of ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53
15. Menéndez R, Calvancanti M, Reyes S, et al. Markers of treatment failure in hospitalized community pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-45.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-4.
17. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-9.
18. Meisner M, Tschaiovsky K, Palmaers T, et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during course of sepsis and MODS. *Crit Care (Lond)* 1999; 3: 45-50.
19. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
20. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
21. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC et al. Decrease in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10.
22. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-5.
23. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Zimmerman Teixeira P, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 166-71.
24. 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.
25. 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.
26. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infection-hype, hope more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-60.
27. Becker KL, Nylen 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.
28. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider Rh, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of calcitonin-receptor-like receptor-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin endocrinol Metab* 2001; 86: 394-404.
29. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtastcher R, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1737-41.
30. 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 meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
31. Uzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as diagnostic test in sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996-2003.
32. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuom C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory responsive syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185-8.
33. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1094-102.
34. Meisner M, Tschaiovsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentration of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4.
35. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with

- mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1259-67.
36. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-6.
 37. Eberhard OK, Laguenfeld L, Kuse ER, et al. Procalcitonin the early phase after renal transplantation-will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* 1998; 12: 206-11.
 38. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13.
 39. Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider R, Alzeer A. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 1997; 25: 1362-5.
 40. Muller B, Harbarth S, Stolz D et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007 Mar 2; 7:10.
 41. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31: 356-62.
 42. Huang D, Weissfeld La, Kellum JA et al. GenIMS investigators: Risk and prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008, 52: 48-58.
 43. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S et al. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagnosis Microbiology and Infectious Disease* 2008, 61: 170-4.
 44. Krüger S, Ewig S, Marre R et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008 Feb; 31 (2): 349-55.
 45. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Binggisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
 46. Christ-Crain M, Stolz D, Binggisser R et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.
 47. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
 48. Müller B, Becker KL, Schächinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 200; 28: 977-83.
 49. Immunology and microbiology devices; serological reagents. 21 CFR 866 2007.
 50. Ventetulo CE, Mitchell ML. Biomarkers: Diagnosis and Risk Assessment in Sepsis. *Clin in Chest Med* 29, 2008: 591-603.
 51. 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.
 52. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 6: 342-8.
 53. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, et al. Plasma level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals Intern Med* 2004; 141: 9-15.
 54. 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.
 55. Horonenco G, Robbins RA, Singarajah CU. Human soluble triggering receptor expressed on myeloid cells can be detected in exhaled breath condensate and correlates with ventilator-associated pneumonia. Abstracts of American Thoracic Society Conference; 2005: A85.
 56. Determann RM, Millo JL, Gibot S, et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1495-1500.
 57. Giamarellos-Bourboulis EJ, Zakyntinos S, Baziaca F et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 237-43.
 58. El-Sohl A, Akinussi ME, Peter M, Berim I, Schultz MJ, Pineda L. Triggering receptor expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes. *Intensive Care Med* 2008.
 59. Ewig S, Welte T. Biomarkers in the diagnosis of pneumonia in the critically ill. Don't shoot the piano player. *Intensive Care Med* (2008) 34: 981-4.
 60. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 330: 321-8.
 61. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Clin Sci* 1998; 95: 519-29.
 62. Potter LR. Natriuretic peptides, their receptors and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27: 47-72.
 63. Rosenzweig A, Seidman CE. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 229-55.
 64. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, Hara M, Takagi K. Plasma concentrations of atrial, brain and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996; 110: 462-8.
 65. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafiam H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-6.
 66. Hartemink KJ, Groeneveld AB, de Groot MC, van Schijndel RSMS, van Kamp G, Thijs LG. Alpha-atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 80-7.
 67. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005; 112: 527-34.
 68. Saito Y, Nakao Y, Itoh H. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 360-8.
 69. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.

70. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 260: 568-76.
71. De Bree FM, Burbach JP. Structure-function relationship of vasopressin prohormone domains. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18: 173-91.
72. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 46: 1785-91.
73. Jochberger S, Mayr VD, Luckner G et al. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 293-9.
74. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52: 112-9.
75. Müller B, Süess E, Müller C et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med* 2006; 260: 568-76.
76. Masiá M, Papassotiropoulos J, Morgenthaler N, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. Midregional Pro-A-Type Natriuretic Peptide and Carboxy-Terminal Provasopressin May Predict Prognosis in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chem* 2007; 53: 12: 2193-201.
77. Krüger S, Papassotiropoulos J, Marre R et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069-78.
78. Prat C, Lacombe A, Dominguez J et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect* (2007) 55, 400-7.
79. Yetkin O, Hacıevliyagil SS, Gunen H. Assessment of B-type natriuretic peptide in patients with pneumonia. *Int J Clin Pract*, March 2008; 62: 488-91.
80. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Perruchoud AP. B-type natriuretic peptide for risk stratification in community acquired- pneumonia. *J Intern Med* 2005; 258: 391-3.
81. Christ-Crain M, Breidhardt T, Stolz D et al. Use of B-Type natriuretic Peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J intern Med* 2008; 264: 166-76.
82. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 145-52.
83. Kitamura K, Kagawa K, Kawamoto K et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 563-60.
84. Muff R, Born W, Fischer JA. Calcitonin, calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin and amylin: homologous peptides, separate receptors and overlapping biological actions. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 17-20.
85. Ueda S, Nishio K, Minamino N et al. Increased plasma level of adrenomedullin in patients with Systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 132-6.
86. Hirata Y, Mitaka C, Sato K et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1449-53.
87. Nishio K, Akai Y, Murao Y et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 953-7.
88. Kohno M, Hanehira T, Kano H et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential Hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 102-7.
89. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, Mc Murray JJ. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacol Ther* 2004; 103: 179-201.
90. Pío R, Martínez A, Unsworth EJ et al. Complement Factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 2001; 276: 292-300.
91. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D et al. Pro-adrenomedullin, to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: 418.
92. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 913-20.
93. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R et al. Pre infections inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 1440-6.
94. Kellum J, Kong L, Fink MP et al. Understanding the inflammatory cytokine response and pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) study. *Arch Intern Med* 2007, 167: 1655-63.
95. Yende S, D'Angelo G, Kellum J et al. Inflammatory Markers at Hospital Discharge Predict Subsequent Mortality after Pneumonia and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1242-7.
96. Von Dosow V, Rotard K, Redlich U, Vargas Hein O, Spies CD. Circulating immune parameters predicting the progression from hospital-acquired pneumonia to septic shock in surgical patients. *Critical Care* 2005; 9: 662-9.
97. Ramírez P, Ferrer M, Gimeno R et al. Systemic Inflammatory Response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1691-5.
98. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E et al. Plasma d-dimer levels correlated with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 126: 1087-92.
99. Mira JP, Max A, Regis Burgel P. The roll of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Crit Care* 2008; 12: 1-7.
100. Mikaeilli H, Zarghanami N, Yazdchi M, Ansarin K. On-admission level of serum d-dimer and the severity of community-acquired pneumonia. *Pak J Biol Sci* 2009; 15; 12: 514-7.
101. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *An Emerg Med* 2009, 53: 633-8.
102. Vail GM, Xie YJ, Hanney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of Thrombosis, Fibrinolysis, and Inflammation in Patients with Severe Sepsis due Community-acquired Pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection* 2009.

Apéndice: Características de los principales estudios citados

Autor	Año	Tipo de estudio	n de la muestra	Marcador analizado	Objetivo	Resultados
Luyt ⁴	2005	CPO (1)	63 Pac. NAV Clínica, RX Y FBC.	PCT y PCR a D1, D3 y D7.	Utilidad pronóstica, seguimiento a 28 días.	Altos niveles de PCT a D1 (< 1 ng/ml), D3 (> 1.5 ng/ml) y D7 (> 0.5 ng/ml) fueron fuertes predictores de malos resultados AUC 0.79, 0.87 y 0.90, superiores a PCR.
Menéndez ⁵	2008	CPO (2)	453/84 pac. NAC clínica.	CQ, PCR, PCT a D1 y D3.	Marcar fallo de tratamiento temprano y tardío.	D1: IL6, IL8, PCR y PCT. D3: IL6 y PCR.
Pova ⁶	2005	CPO (1)	47 pac. NAV confirmada.	PCR vs. T* y Leuc. Seriados.	Resultados clínicos.	PCR ratio D4 S 92% E 59% AUC 0.78.
Seligman ⁷	2006	CPO (1)	75 pac. NAV CPISM.	PCT, PCR, SOFA y CPIS D0/D4.	Supervivencia a los 28 días.	Regresión logística multivariable: solo ΔPCT OR: 4.43, ΔPCR OR: 7.40 significativas.
Lisboa ⁸	2008	CPO (2)	68 pac. Sospecha de NAV.	PCR y Log de Asp. Traqueal cuantitativo a D0 y D4	Correlación entre ambos.	Corr. Positiva: $r^2 = 0.59$ $p < 0.05$. PCR ratio 0.8 a 96 hs. indicio tto. apropiado S 77% E 87% AUC 0.86.
Müller ⁴⁰	2007	TIC (2) análisis post-hoc	545 pac: 373 NAC, 132 otras infecciones respiratorias y 40 otros diagnósticos	PCT y hsPCR (PCR Highly sensitive) vs. clínica y leucocitos.	Seguridad diagnóstica y pronóstica en NAC.	Clínica AUC 0.79, leucocitos AUC 0.69, PCT AUC 0.88, hsPCR AUC 0.76, en conjunto AUC 0.92. PCT predijo bacteriemia AUC 0.85 y Tcon gravedad por PSI
Ramírez ⁴¹	2008	CPO (1)	44 pac. en ARM. > 48 hs. 20: Sospecha de NAV de ellos 9 NAV confirmada y 24 no sospecha de NAV.	PCT, PCR y CPIS ≥ 6.	Utilidad en mejorar la seguridad diagnóstica de parámetros clínicos y microbiológicos.	PCT fue mejor para distinguir entre los 3 grupos de pac. S 78% y E 97%. PCR S 56% E 91%. CPIS S 78% E 80 % PCT + CPIS S 67% E 100%.
Huang ⁴²	2008	CPOM (28)	1651 Pac. con NAC.	PCT	Utilidad pronóstica adicional a PSI o CRB-65.	Pac. PSI IVV valores bajos de PCT predijeron baja probabilidad de malos resultados (mortalidad a 30 días).
Hirakata ⁴³	2008	CPOM (12)	88 pac. Con NAC.	PCT vs. PCR.	Estimar gravedad de NAC.	PCT fue superior a PCR con E 93% a 100% según se utilice ≥ 0.5 o ≥ 2 ng/ml.
Kruguer ⁴⁴	2008	CPOM (10)	1671 NAC confirmada.	PCT vs. PCR, leucocitos y CRB-65.	Estimar valor pronóstico de PCT y supervivencia a 28 días	PCT ↑ predijo gravedad y muerte, AUC 0.80 = a CRB-65 y > PCR AUC 0.62 y leucocitos AUC 0.61. Identificó pac. de bajo riesgo en cada categoría de CRB-65.
Christ-Crain ⁴⁵	2004	TISCCCR	243 infecciones del tracto respiratorio inferior.	PCT	Estimar utilidad de PCT para guiar terapia ATB.	Riesgo relativo ajustado para ATB 0.49 $p < 0.0001$ en el grupo PCT vs. Grupo Standard. ↓ el uso de ATB en grupo PCT.
Christ-Crain ⁴⁶	2006	TRI	302 pac. con sospecha de NAC.	PCT	Medir capacidad de PCT de guiar iniciación y duración de ATB en NAC.	↓ la exposición a ATB RR 0.52 $p < 0.001$, ↓ los ATB a la admisión 85 vs. 99% $p < 0.001$. Y ↓ la duración de ATB 5 vs. 12 días $p < 0.001$ en grupo PCT.
Gilbot ⁴⁴	2004	CPO	148 pac. en ARM con sospecha de neumonía.	STREM-1 en mini-BAL.	Determinar capacidad diagnóstica de STREM-1.	STREM-1 fue más seguro que la clínica en diagnosticar neumonía LR 10.38 S 98% y E 90%. En análisis de reg. log. múltiple fue el más fuerte predictor de neumonía OR 41.5.
Determann ⁴⁶	2005	ECC	28 pacientes: 9 con NAV y 19 No- NAV (controles).	STREM-1 en mini-BAL no dirigidos seriados a días alternos hasta el weaning.	Comparar las concentraciones séricas y en mini-BAL de STREM-1 en ambos grupos y su capacidad para diferenciar presencia o ausencia de neumonía.	STREM-1 sérico no fue diferente en ambos grupos. STREM-1 en mini-BAL fue significativamente más elevado en el grupo neumonía. S 75% y E 84% para 200 pg/ml al día de diagnóstico de NAV.
El Solh ⁴⁸	2008	CPO	88 pac en ARM: 75 con aspiración pulmonar y 13 controles.	STREM-1 en sangre y BAL.	Utilidad de STREM-1 en diferenciar neumonía de neumonitis aspirativa.	38/75 BAL (+). STREM-1 circulante fue comparable entre pac. con aspiración pulmonar BAL (-) y controles. STREM-1 en BAL fue más alto en pac. BAL (+) vs. aspiración pulmonar BAL (-). Con un punto de corte de 250 pg/ml S 65.8% E 91.9% AUC 0.87.
Müller ⁷⁵	2006	CPO	545 pac. con inf. tracto respiratorio inferior y 50 controles sanos.	MR-proANP vs. PCR en sangre.	Utilidad pronóstica para gravedad y resultados.	MR-proANP fue más elevado en infectados vs. Controles. ↑ más según severidad de NAC que PCR según PSI, siendo más alto en no sobrevivientes. AUC para supervivencia 0.69 vs. PCR de 0.52.
Masiá ⁴⁶	2007	CPO	173 pac. con NAC.	CT-proAVP y MR-proANP en sangre.	Utilidad pronóstica y predicción de mortalidad.	Ambos correlacionaron con gravedad por PSI y tenían valores más elevados entre los no sobrevivientes. En análisis multivariado solo CT-proAVP permaneció como predictor independiente de mortalidad OR 1.05 $p < 0.007$. CT-proAVP > 18.9 pmol/l y MR-proANP > 227 pmol/l predijeron mortalidad.
Kruger ⁷⁷	2007	CPO	589 pac. con NAC probada.	MR-pro ANP, CT-proAVP, PCT, PCR y CRB-65.	Evaluar valor de MR-proANP y CT-proAVP para medición de gravedad y predicción de resultados.	MR-proANP, CT-proAVP y PCT correlacionaron con gravedad, siendo significativamente más altos en no sobrevivientes AUC para supervivencia: CT-proAVP 0.86, MR-proANP 0.76 incrementos en sus concentraciones fueron fuertes predictores de mortalidad.

(Continuación)

Autor	Año	Tipo de estudio	n de la muestra	Marcador analizado	Objetivo	Resultados
<i>Praet</i> ⁸	2007	CPO	300 pac. con NAC confirmada.	MR-proANP	Evaluar utilidad como predictor de gravedad en NAC.	MR-proANP aumentó siguiendo a la gravedad por PSI siendo más elevado en aquellos con curso complicado y muerte.
<i>Yetkin</i> ⁹	2007	CPO	21 pac. con NAC y 20 controles sanos.	BNP, PCR, ers y rto. Leucocitos.	Evaluar niveles de BNP en pac. con NAC.	BNP NAC 53.10 pg/ml vs. BNP sanos 18.62 pg/ml $p < 0.001$ y \downarrow con el tto. Correlacionado con niveles de PCR ($r = 0.716$, $p < 0.001$).
<i>Muelle</i> ¹⁰	2005	CPO	58 pac. con NAC	BNP, PCR y PSI.	Marcador de riesgo para estratificar pacientes con NAC.	BNP fue más \uparrow en fallecidos 372 vs. 160 pg/ml ¹ $p = 0.002$ y AUC ROC para predecir mortalidad de 0.82. A un punto de corte de 282 pg/ml ¹ S 89% E 76% VP 97% y VPP 40%. En el análisis multivariado fue el único predictor independiente de mortalidad.
<i>Christ-Crain</i> ¹	2008	TPRAI	302 pac. con NAC.	BNP, PCR, PCT, leucocitos y PSI.	Evaluar seguridad de esos parámetros en predecir mortalidad y fallo de tto.	BNP \uparrow siguiendo a gravedad por PSI y fue más alto en no sobrevivientes (439.2 vs. 114.3 $p < 0.001$). AUC 0.75. PSI AUC 0.71 y combinados AUC 0.78 a 279 pg/ml como punto de corte. Predijo fallo de tto. Con AUC 0.75.
<i>Mulle</i> ¹²	2007	CPO	545 pac. con infección resp. Baja y 50 controles sanos.	Copeptina en sangre.	Uso pronóstico para gravedad y resultados en pac. con infecciones respiratorias bajas.	Copeptina fue significativamente más \uparrow entre pac. con inf. resp. baja y se incrementó con la gravedad por PSI ($p < 0.001$) y en no sobrevivientes AUC para supervivencia 0.75.
<i>Christ-Crain</i> ¹	2006	CPO	302 pac. con NAC.	MR-ProADM, PCT, PCR, leucocitos y PSI	Medición de gravedad y predicción de resultados.	MR-proADM \uparrow con gravedad de NAC por PSI, con niveles más \uparrow al ingreso en no sobrevivientes. AUC para supervivencia de 0.76 superior al resto de los marcadores y \uparrow a 0.77 combinado con PSI.
<i>Christ-Crain</i> ²	2007	EPI	278 pac. con NAC	Cortisol total (CT) y libre (CL), PCT, PCR, leucocitos y PSI.	Predecir gravedad y resultados en NAC.	CT y CL \uparrow con \uparrow gravedad por PSI $p < 0.001$ y es más \uparrow a la admisión en no sobrevivientes. AUC para supervivencia TC: 0.76 y CL 0.69 similar a PSI y superior al resto de los marcadores. Sus niveles predijeron pronóstico mortalidad.
<i>Yende</i> ³	2005	ECAL 6.5 años de seguimiento	3075 pac. entre los 70 y 79 años, 161 de ellos desarrollaron NAC.	TNF α , IL6 y PCR (sangre)	Niveles pre-infección de dichos marcadores como predictores de la misma.	Los terciles más \uparrow de TNF α > 3.7 pg/ml e IL6 > 2.4 pg/ml se asociaron con riesgo de NAC OR: 1.6 y 1.7 respect. y para ambos combinados de 2.8.
<i>Kellum</i> ¹⁴	2007	CPOM 28 centros. GenIMS	1886 pac. con NAC, 583 de ellos desarrollaron sepsis severa.	IL6, IL10, TNF α (sangre) diarias a la 1ª semana y luego semanalmente.	Dinámica de citoquinas en predecir outcomes (sepsis severa y mortalidad a 90 días)	Mortalidad en sepsis severa 25% vs. 5% en el resto. IL6 fue significativamente más alta en dicho grupo. Altos niveles de IL6 + IL10 se correlacionaron con riesgo de mortalidad HRs: 20.5.
<i>Yende</i> ⁶	2008	CPOM 28 centros. Subanálisis de GenIMS.	1799 pac.	IL6 e IL 10 (sangre)	Niveles pos alta de dichas citoquinas y mortalidad (todas las causas y específica) al año en sobrevivientes de NAC.	Niveles \uparrow de IL6 e IL10 posteriores al alta de pac. con NAC se asociaron a aumento en la mortalidad por todas las causas y a mortalidad específica. HR IL6 : 1.02-1.46 $p < 0.0001$ y HR IL10: 1.17- 1.44 $p = 0.01$. IL6 se asoció a mortalidad por ECV, cáncer, infecciones y fallo renal.
<i>Von Dosow</i> ¹⁶	2005	ECP	76 pac. con NIH, 29 desarrollaron shock séptico.	TNF α , IL1 β , IL6, IL8 e IL10 (sangre)	Determinar niveles de citoquinas al inicio de NIH previo a desarrollar shock séptico y determinar su utilidad para predecirlo.	IL1 β , IL6, IL8 e IL10 estuvieron elevados en pac. con NIH quienes desarrollaron shock séptico y predijeron mejor dicha progresión con un AUC > 0.8 .
<i>Ramirez</i> ¹⁷	2009	CPO	44 pac. en ARM, 20 con sospecha de NAV y 9 con NAV confirmada.	IL1, IL6, IL8, IL10 y TNF α seriados en (sangre).	Estimar valor predictivo y diagnóstico para NAV.	IL6 más \uparrow en quienes desarrollaron NAV 235 pg/ml vs. 113 pg/ml $p = 0.015$ S 71% y E 78% para predecirla a un punto de corte de 198 pg/ml OR. 8.9. Distinguió entre NAV Conf. y no conf. con S 71 % y E 89% con un punto de corte de 620 pg/ml y RR: 15.
<i>Mikaeili</i> ¹⁰⁰	2009	CPO	60 pac. con NAC	Dimero-D (sangre) y PORT.	Estimar relación entre el marcador y la gravedad (PORT).	Dimero-D fue más \uparrow a $>$ PORT $p < 0.001$, estadia > 7 días $p = 0.003$, patrón broncopulmonar $p = 0.0012$, necesidad de ARM $p < 0.001$ y fallecidos $p = 0.022$.
<i>Chalmers</i> ¹⁰¹	2009	CPO	314 pac. Con NAC.	Dimero-D (sangre), CURB 65 y PSI.	Relación entre el marcador y la mortalidad a 30 días, necesidad de ARM y vasopresores.	Dimero-D < 500 ng/dl: tasa de probabilidad negativa de 0 para mort. a 30 días y de 0.33 para nec. de ARM o vasopresores. AUC similares para mortalidad a CURB 65 y PSI y menor para ARM y vasopresores que CURB 65.
<i>Vaif</i> ¹⁰²	2009	Análisis retrospectivo de pac. con NAC del PROWESS TRIAL	157 pac. NAC por neumococo y 445 pac. con NAC no neumococo.	PCR, marcadores de trombosis, fibrinólisis e inflamación	Evaluar dichos marcadores en NAC por neumococo y otros gérmenes.	Al 4º día los niveles de Dimero-d fueron significativamente más \uparrow en pac. con NAC a neumococo tratados con placebo vs. NAC no neumococo, entre otros resultados.

Abreviaturas: CPO: Cohorte prospectivo observacional. TPM: Trial Prospectivo multicéntrico. TCI: Trial controlado con intervención. CPOM: cohorte prospectivo observacional multicéntrico. TISCCCR: Trial con intervención, simple ciego, controlado, cluster- randomizado. TRI: Trial randomizado con intervención. ECC: Estudio de casos y controles. TPRAI: Trial prospectivo randomizado abierto con intervención. EPI: Estudio prospectivo con intervención. ECAL: Estudio de cohorte análisis longitudinal. ECP: Estudio clínico prospectivo. TPC: Trial placebo controlado.