

Correspondencia

Dr. Mariano Fernández Acquier
Monseñor de Andrea s/n y Mariquita Sánchez de Thompson.
Olivera, Luján - CP 6700
e-mail: acquier@hotmail.com

Marcadores biológicos en neumonía. De la fisiopatología a la recorrida de sala

Autor: Mariano Fernández Acquier

Servicio de Neumonología Clínica. Hospital del Tórax A. Cetrángolo

El diagnóstico de neumonía en el paciente críticamente enfermo permanece en un área de mucha incertidumbre. A pesar de dos décadas de esfuerzos ingentes y de muchos estudios altamente sofisticados y debates en torno al tema, el punto clave de si los cultivos cuantitativos de muestras respiratorias predicen independientemente la existencia de neumonía y la necesidad de tratamiento antimicrobiano en un paciente con sospecha de neumonía no está resuelto con certeza¹⁻³.

Sabemos que una exagerada respuesta antiinflamatoria puede tener efecto deletéreo en la resolución de la infección respiratoria. Por lo tanto, una mejor comprensión de este delicado equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio y sus mediadores podrían ser de gran utilidad a la hora de valorar la presencia y gravedad de la neumonía así como su probable evolución.

He ahí el punto clave donde los biomarcadores pueden jugar un rol significativo en diversas etapas del proceso de la neumonía: diagnóstico, gravedad, predicción de falla de tratamiento, guiando la duración de la terapéutica antibiótica, o en la predicción de mortalidad. Asimismo, biomarcadores confiables son muy importantes en el ámbito del manejo de la sepsis como herramienta diagnóstica y como seguimiento de la antibiótica terapia.

No obstante, los biomarcadores no pueden resolver los problemas clínicos antenominados por sí solos, pero sí podrían ser útiles como una herramienta complementaria en un algoritmo diagnóstico bien diseñado⁴.

Ejemplo de ello es el trabajo publicado por Philipp Schuetz; Mirjam Christ-Crain; Robert Thomann; et al. Conocido como el The ProHOSP Randomized Controlled Trial⁵, en el cual se randomizaron 1359 pacientes con infección respiratoria baja mayormente severa a recibir antibióticos, el primer grupo según un algoritmo en el cual estaba incluida la procalcitonina con punto de corte predefinidos para iniciar o suspender

antibióticos y el segundo grupo de acuerdo a las guías standards de tratamiento (Grupo control). Las conclusiones fueron que en el grupo guiado por la procalcitonina hubo una tasa menor de exposición a antibióticos y de efectos adversos asociados a los mismos con una similar tasa de mortalidad, ingreso a UCI, complicaciones, e infección recurrente entre los dos grupos.

En el presente numero de la Revista Americana de Medicina Respiratoria, el Dr. Ariel Manti realiza una extensa y detallada búsqueda bibliográfica del papel de los biomarcadores en neumonías que se plasma en un trabajo que refleja el estado del arte de esta problemática, se posiciona acorde con los objetivos planteados de ser una revisión sintética de la literatura reciente sobre el tema, tratando de explorar y aclarar fortalezas y debilidades de tales marcadores biológicos. El trabajo fue minucioso y el autor es claro en la exposición del mismo, siendo también, a la hora de las conclusiones, un estudio que resume lo medular de esta temática.

No hay mucha experiencia vernácula en la realización de estudios que impliquen el dosaje de biomarcadores en infección respiratoria baja. Uno de ellos es un modelo animal de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) desarrollado por Carlos Luna y colaboradores⁶: El objetivo fue investigar la interacción entre Ventilación Mecánica (VM), antibióticos, respuesta inflamatoria y consecuencias patológicas de la NAV en un modelo porcino. Se inoculó *P. aeruginosa* en 12 cerdos raza Largewhite en VM. Se los siguió por 72 horas y luego se los sacrificó. Se evaluaron: parámetros fisiológicos, TNF- α , IL-6 e IL-10 en suero y LBA y proteína C-reactiva en suero; patología pulmonar; cultivos (hemocultivos y cultivos cuantitativos del LBA y el pulmón) a las 72 horas y la farmacocinética de los ATBs. El trabajo fue muy interesante pero por supuesto hay muchas cuestiones que deben tenerse en cuenta a la hora

de trasladar consideraciones de un modelo animal a la práctica clínica.

Durante la concreción del proyecto local NAGAS⁷, acrónimo en español de Neumonía Aguda Grave del Adulto Sano, que se dividió en una fase retrospectiva y otra prospectiva y que se llevo a cabo con apoyo de la AAMR, se intento describir las características clínicas, epidemiológicas y la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en sujetos sin comorbilidades y jóvenes. En este contexto surgió la idea de realizar un subestudio que implicara el dosaje de biomarcadores en los pacientes con neumonía grave. La medición de Procalcitonina, MR-proANP (péptido natriuretico atrial), MR-proADM (adrenomedulina), CT-proAVP(vasopresina) y CT-proET-1(endotelina) se hubiera llevado a cabo a los 0, 24 y 72 hs del ingreso hospitalario, lamentablemente por razones coyunturales y de la dificultad de llevar adelante un estudio multicéntrico de estas características en el país, el intento se vio frustrado. Lejos de causar desaliento, esto debe servir como experiencia para futuros proyectos y aprender de los errores pasados.

Es importante tomar conciencia de qué contribución específica nos darán los biomarcadores en el campo de las neumonías. Desde ya, el punto de inicio de toda evaluación diagnóstica siempre se basa en la sospecha clínica, por eso los biomarcadores no deben apuntar a competir con los criterios clínicos de diagnóstico de neumonía. Además, la búsqueda microbiológica es indispensable para estimar la probabilidad de la presencia de neumonía y para identificar el patógeno subyacente y su patrón de susceptibilidad, ergo los biomarcadores no deben reemplazar los cultivos cuantitativos y los test de sensibilidad.

Un grupo de trabajo del NIH (National Institute of Health) supo sugerir que un buen biomarcador debe reflejar el proceso patogénico de la enfermedad y responder a una intervención terapéutica⁸⁻⁹.

La clave de la utilidad de los biomarcadores como marcadores de infección podría ser proveer información adicional independiente sobre el problema, incrementando la validez de las estimaciones clínicas. Esta perspectiva no saldrá la mayoría de las dudas en el proceso diagnóstico de la neumonía pero tendrá el potencial de minimizar las incertidumbres.

Por lo tanto, parece apropiado retomar la hipótesis de cuán difícil es en medicina hallar una respuesta segura ante un interrogante determinado, pero por lo menos debemos insistir en la convicción de acertar en algunas preguntas apropiadas como principio de nuestro análisis.

Finalmente deseo agradecer el esfuerzo del Dr. Manti por llevar a cabo este estudio que nos permite repasar y discutir un tópico de tanta actualidad.

Referencias

1. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231-40.
2. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878-88.
3. Ewig S, Torres A. Flexible bronchoscopy for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 2000; 22: 263-79.
4. 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.
5. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
6. Luna CM et al. *Chest*. 2007; 132: 523
7. Fernandez Acquier, M. et al. Mini Simposio: Severe community-acquired pneumonia in healthy adults. A multicenter retrospective study. *ATS 2009 International Conference*.
8. Zhang H, Damas P, Preiser JC. The long way of biomarkers: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010; 36: 565-6.
9. Group BiomarkersDefinitionsWorking. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.