

Biomarcadores y práctica clínica

Biomarkers and clinical practice

I. Torres Courchoud, J.I. Pérez Calvo

<http://dx.doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100001>

Uno de los mayores retos de la medicina actual es intentar predecir o estimar el riesgo de sufrir un evento patológico en una persona sana o un paciente concreto. De ahí el interés creciente en el papel de los biomarcadores diagnósticos y pronósticos que puedan ser identificados en sangre¹.

El *National Institutes Health* (NIH) estableció la definición de biomarcador como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica^{2,3}.

Existen diferentes tipos de biomarcadores: diagnósticos, pronósticos, o terapéuticos¹. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable *in vivo* e *in vitro*, no invasivo, y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica^{1,4}.

El artículo de Calvo-Rodríguez y col en este número, analiza el papel de la proteína C reactiva (PCR) como marcador de isquemia intestinal y sugiere su utilidad para estimar la gravedad en la oclusión intestinal⁵. Algunos estudios han demostrado un incremento de la concentración de PCR dependiente de la gravedad de la translocación bacteriana en la obstrucción intestinal aguda⁶. Es probable que la pérdida de la función de barrera del epitelio intestinal en estas tres situaciones clínicas explique el valor predictivo que la concentración sérica de PCR ha demostrado.

La PCR es un marcador de respuesta inflamatoria aguda⁷, y el aumento de su concentración se ha descrito en muchas enfermedades, incluyendo las enfermedades cardiovasculares⁷, como por ejemplo en la insuficiencia cardiaca (IC). Es sintetizada en los hepatocitos y células del músculo liso de las arterias ateroscleróticas, como respuesta a citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6), y parece

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Correspondencia:

Juan Ignacio Pérez Calvo
Medicina Interna Hospital Universitario Lozano Blesa
Avenida San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
jjiperez@unizar.es

desempeñar un papel trascendental en la respuesta inmune, la aterogénesis y la vulnerabilidad de la placa de ateroma. Varios estudios sugieren que el incremento de la PCR es un predictor independiente de mala evolución en pacientes con IC aguda o crónica⁸. En el *Framingham Heart Study*, la concentración sérica de PCR contribuía a identificar pacientes asintomáticos con riesgo de desarrollar IC y, una vez establecida, se correlaciona con la gravedad⁸. Existe evidencia acerca de los efectos adversos de la PCR sobre el endotelio vascular por reducción en la liberación de óxido nítrico e incremento en la producción de endotelina-1, así como en la expresión de moléculas de adhesión⁹.

Estudios recientes en IC han explorado la utilidad de nuevas moléculas como la cistatina C, galectina 3, receptor soluble de la familia de la interleuquina 1 (ST-2), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), la adrenomedulina o la procalcitonina (PCT), que exploran distintos aspectos de la fisiopatología de este complejo síndrome.

En condiciones fisiológicas, la PCT se produce en las células C tiroideas, aunque en situaciones patológicas, otros tejidos extra-tiroideos también la sintetizan. Las concentraciones séricas aumentan en infecciones bacterianas, pero no en las virales¹⁰, hasta el punto que algunos autores aconsejan basar la recomendación del empleo o no de antibióticos por una posible infección subyacente en función de la concentración de PCT^{10,11}.

Sin embargo, estudios recientes sugieren que la elevación de la PCT no es exclusiva de las infecciones bacterianas, ya que también aumenta su concentración en algunas enfermedades inflamatorias no infecciosas como la IC^{12,13}.

En esta línea, algunos estudios han encontrado que los pacientes con IC aguda tenían concentraciones significativamente más altas de PCT que los controles sanos, independientemente de la existencia o no de un cuadro infeccioso subyacente, e incluso las concentraciones de PCT podrían relacionarse con la gravedad de la enfermedad¹².

En el contexto específico de la IC, se ha sugerido que la PCT se produce en el hígado y en las células mononucleares de sangre periférica, estimuladas por citoquinas proinflamatorias y endotoxinas que, en ausencia de signos de hipoperfusión y disfunción renal, tendrían su origen en la traslocación bacteriana secundaria a la pérdida de la función de barrera de la mucosa intestinal, secundaria a la congestión abdominal¹¹⁻¹⁴. Este mecanismo fisiopatológico sería similar al que estimula la síntesis de PCR en la obstrucción intestinal⁶.

Algunos estudios, con series pequeñas de pacientes, han sugerido que la determinación sérica de PCT podría ser un marcador bioquímico potencialmente útil para el diagnóstico precoz de la IC, e incluso en la estimación pronóstica¹⁵. En este sentido, se ha demostrado que en la determinación basal y seriada de PCT durante la hospitalización por IC aguda, incrementos de los niveles de PCT se asocian de modo significativo con la mortalidad por cualquier causa y los reingresos en los pacientes con IC, sin signos de infección al ingreso¹⁶.

En nuestra experiencia en una serie de 114 pacientes ingresados consecutivamente por IC aguda, la determinación de PCT durante las primeras 24 horas del ingreso resultó útil en la estratificación pronóstica (datos no publicados). La concentración de PCT al ingreso por

encima de la mediana, identificó un grupo de pacientes con una probabilidad de “exitus letalis” 6 veces más alta (19,2% *vs* 3,4%, p 0,012). El punto de corte óptimo de PCT al ingreso en nuestra experiencia fue de 0,062 ng/ml.

El uso de un mismo biomarcador en contextos clínicos diferentes enfatiza su importancia práctica. Los biomarcadores nos ofrecen una magnífica oportunidad de explorar mecanismos fisiopatológicos complejos de un modo sencillo, poco invasivo y sin riesgo para el paciente. Desde esta perspectiva, amplían el conocimiento clínico y, al comparar su comportamiento en escenarios clínicos tan diversos, pueden contribuir a una mayor comprensión de la riqueza y la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en estos procesos.

El estudio de Calvo-Rodríguez y col⁵ publicado en este número añade información acerca de cómo podemos emplear algunas determinaciones de uso habitual en la práctica diaria para el análisis pronóstico, siempre que se conjuguen con un adecuado juicio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- MARTÍN-VENTURA JL, BLANCO-COLIO LM, TUÑÓN J, MUÑOZ-GARCÍA B, MADRIGAL-MATUTE J, MORENO JA et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 677-688.
- STRIMBU K, TAVEL JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 463-466.
- RICHARDS AM. New biomarkers in heart failure: applications in diagnosis, prognosis and guidance of therapy. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 635-639.
- IQBAL N, ALIM KS, ARAMIN H, IQBAL F, GREEN E, HIGGINBOTHAM E et al. Novel biomarkers for heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 1155-1169.
- CALVO-RODRÍGUEZ S, MONTERO-PÉREZ FJ, GARCÍA OLID A, BAENA-DELGADO E, GALLARDO-VALVERDE JM, CALDERÓN DE LA BARCA-GÁZQUEZ JM et al. Proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa en el diagnóstico de la obstrucción intestinal en un servicio de urgencias. *An Sist Sanit Navar* 2016; 39: 115-122.
- CEVIKEL MH, OZGÜN H, BOYLU S, DEMIRKIRAN AE, AYDIN N, SARI C et al. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ J Surg* 2004; 74: 900-904.
- HEIKKILÄ K, EBRAHIM S, LAWLOR DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 824-833.
- PAREDES CA, VEGA J, DE LEÓN A, KANACRI A, CASTRO P, BAEZA R. Clinical usefulness of biomarkers in cardiac failure. *Rev Med Chil* 2013; 141: 1560-1569.
- VENUGOPAL SK, DEVARAJ S, JIALAL I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 33-37.
- WETTERSTEN N, MAISEL AS. Biomarkers for heart failure: An update for practitioners of internal medicine. *Am J Med* 2016 pii: S0002-9343(16)30075-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.013.
- MALLICK A, JANUZZI JL JR. Biomarkers in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 514-525.
- VILLANUEVA MP, MOLLAR A, PALAU P, CARRATALÁ A, NÚÑEZ E, SANTAS E et al. Procalcitonin and long-term prognosis after an admission for acute heart failure. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 42-48.
- MOLLAR A, VILLANUEVA MP, CARRATALÁ A, NÚÑEZ E, SANCHIS J, NÚÑEZ J. Determinants of procalcitonin concentration in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 177: 532-534.

14. VON HAEHLING S, SCHEFOLD JC, LAINSCAK M, DOEHNER W, ANKER SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 549-560.
15. CANBAY A, CELEBI OO, CELEBI S, AYDOGDU S, DIKER E. Procalcitonin: a marker of heart failure. *Acta Cardiol* 2015; 70: 473-478.
16. LONCAR G, TSCHOLL V, TAHIROVIC E, SEKULARAC N, MARX A, OBRADOVIC D et al. Should procalcitonin be measured routinely in acute decompensated heart failure? *Biomark Med* 2015; 9: 651-659.