

Valor diagnóstico de la inmunoglobulina sTREM-1 en la neumonía de los pacientes ventilados mecánicamente

En los enfermos ventilados mecánicamente con sospecha de neumonía, los niveles de la inmunoglobulina sTREM-1 soluble (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*) en el líquido del minilavado broncoalveolar discriminan entre tener neumonía, bacteriana o fúngica, o no tenerla.

In mechanically ventilated patients with suspicion of pneumonia, the level of sTREM-1 soluble (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells) in mini-bronchoalveolar lavage fluid discriminates between bacterial or fungal pneumonia and no-pneumonia.

Artículo: Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.

Antecedentes: el diagnóstico de neumonía en los enfermos críticos tratados con ventilación mecánica continúa pendiente de hallar alguna prueba que mejore la seguridad diagnóstica. Actualmente el diagnóstico se basa en criterios radiológicos, clínicos y microbiológicos. El diagnóstico de neumonía sin que exista (falso positivo) conlleva un uso excesivo de antibióticos sistémicos. El diagnóstico de no-neumonía cuando realmente existe (falso negativo) puede ocasionar un retraso en el comienzo del tratamiento, que se asocia a un incremento de la mortalidad¹. Los diferentes marcadores biológicos investigados para mejorar la precisión diagnóstica de la neumonía en los enfermos con ventilación mecánica no se han mostrado suficientemente discriminantes. El receptor de las células mieloides (sTREM-1) es una inmunoglobulina cuya expresión en los fagocitos depende de la presencia de bacterias y hongos, participando en la respuesta inflamatoria aguda causada por productos microbianos.

Objetivo: evaluar si la presencia del receptor soluble de células mieloides (sTREM-1) en

el líquido del lavado broncoalveolar de los pacientes que están recibiendo ventilación mecánica es un buen indicador de neumonía.

Diseño: estudio prospectivo de cohortes.

Lugar: una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) médica.

Período de estudio: julio de 2001 a diciembre de 2002.

Pacientes:

Criterios de inclusión: todos los enfermos ingresados en UCI durante el período de estudio, mayores de 18 años, con ventilación mecánica y sospecha de neumonía definida por: nuevo y persistente infiltrado radiológico asociado al menos a uno de los siguientes:
a) secreciones traqueales purulentas;
b) temperatura mayor de 38,3 °C;
c) leucocitosis (> 10.000/mm³) o leucopenia (< 4.000/mm³).

Descripción de la prueba diagnóstica

evaluada: se realizó a todos los enfermos incluidos.

La extracción de la muestra y el método analítico para la determinación de los niveles de sTREM-1 están suficientemente descritos para permitir su reproducibilidad.

Los resultados de esta prueba estuvieron disponibles en tres horas.

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCHII-FIS 02/8115.

Descripción de la prueba de referencia

(gold standard)*: se estableció *a posteriori* por criterios clínicos y consenso de dos investigadores:

– El enfermo tenía neumonía cuando dos investigadores, de modo independiente, consideraron que la tenía en base a los criterios de sospecha clínica. No se requirió evidencia microbiológica.

Se consideró que la neumonía estaba asociada a ventilación mecánica cuando los síntomas aparecieron después de 48 horas de ventilación mecánica.

– El paciente no tenía neumonía cuando dos investigadores, de modo independiente, aplicaron alguna de las siguientes dos definiciones:

- existía una causa alternativa para el infiltrado alveolar (54 enfermos).
- no se apreció crecimiento significativo de microorganismos en el minilavado broncoalveolar y hubo curación clínica y radiológica en ausencia de tratamiento antibiótico (10 enfermos)².

Enmascaramiento: la valoración del *gold standard* se realizó sin conocer las determinaciones de sTREM-1 en el minilavado broncoalveolar.

*Resulta confusa en el texto del artículo por lo que se pidió aclaración al autor. La definición que se incluye es la proporcionada directamente por el autor.

Tabla 1. Características Generales de los grupos

| | Neumonía comunitaria (n = 38) | Neumonía asociada a ventilación mecánica (n = 46) | No neumonía * (n = 64) | p |
|--|-------------------------------|---|------------------------|---------|
| Edad (años), media | 58 | 59 | 62 | 0,53 |
| Sexo (varones), % | 63 | 63 | 66 | 0,97 |
| SAPS II al ingreso (puntos), media | 53 | 50 | 53 | 0,76 |
| Motivo de ingreso, % | | | | |
| Insuficiencia respiratoria | 61 | 9 | 23 | 0,002 |
| Alteraciones neurológicas | 18 | 33 | 30 | 0,45 |
| Shock | 16 | 35 | 23 | 0,18 |
| Misceláneas | 5 | 24 | 23 | 0,08 |
| Ventilación mecánica antes de la inclusión (días), media | 0,4 | 6,4 | 2,1 | < 0,001 |
| Tratamiento antibiótico previo,% | 87 | 41 | 47 | < 0,001 |
| Shock,% | 47 | 41 | 47 | 0,49 |
| Clinical Pulmonary Infection Score > 6,% ⁴ | 61 | 61 | 34 | 0,02 |

Los enfermos sin neumonía fueron diagnosticados de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada, 11; síndrome de distrés respiratorio agudo extrapulmonar (sepsis abdominal o urogenital, 19; pancreatitis, 6; otros, 4); ahogamiento, 1; inhalación, 1; shock cardiogénico 12; desconocido, 10.

Fig. 1

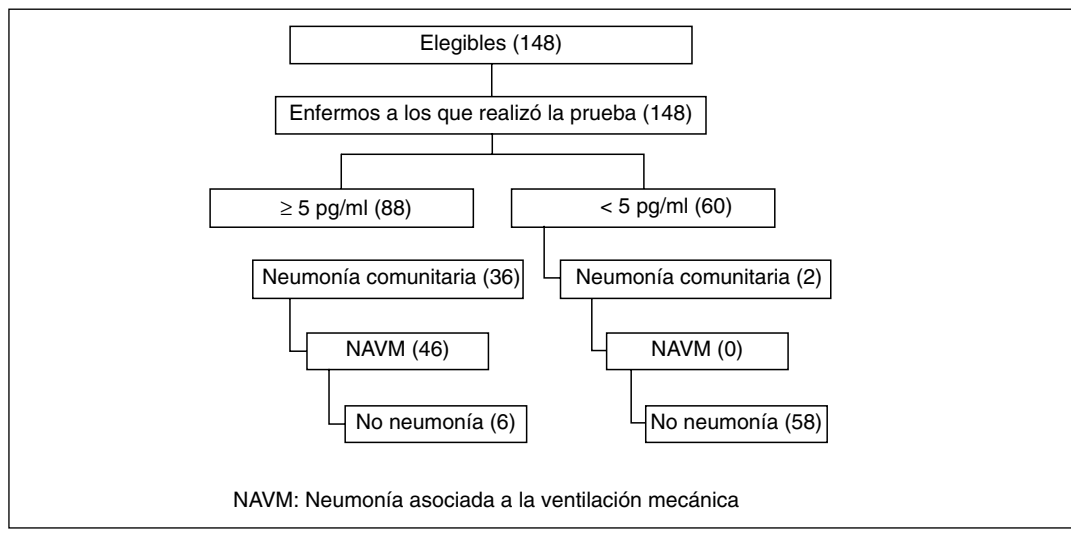


Tabla 2. Características de sTREM-1 para punto de corte ≥ 5 pg/ml

| | Neumonías totales | No neumonía | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | LR + (IC 95%) | LR- (IC 95%) |
|------------------------|-------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| sTREM-1 ≥ 5 pg/ml | 82 | 6 | 97,6% (94,4 a 100) | 90,6% (83,5 a 97,8) | 10,4 (4,9 a 22,3) | 0,03 (0,01 a 0,10) |
| sTREM-1 < 5 pg/ml | 2 | 58 | | | | |

LR+: *likelihood ratio* para un resultado positivo; LR-: *likelihood ratio* para un resultado negativo; IC: intervalo de confianza.

Aunque en el texto no figura, el diseño del estudio permite considerar que la determinación de los niveles de sTREM-1 se hicieron sin conocer el resultado de la prueba de referencia.

Resultados principales: la descripción de las características principales de los enfermos se muestra en la tabla 1.

El diagrama de la precisión diagnóstica de la prueba se describe en la figura 1.

Los autores seleccionaron el punto de corte discriminante entre el diagnóstico de neumonía y no neumonía en 5 pg/ml. Las características operativas de la prueba con este punto de corte se muestran en la tabla 2.

Dado que el comportamiento de la prueba fue similar en las neumonías comunitarias y no comunitarias, se agruparon ambas para el cálculo de la sensibilidad y especificidad de la prueba.

En ningún enfermo se dieron los criterios diagnósticos de neumonía vírica por lo que los resultados de esta prueba no son aplicables a los enfermos con sospecha de neumonía vírica.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: en parte por el Ministerio Francés de Investigación y Tecnología.

Conclusiones de los autores: la determinación rápida del sTREM-1 en el líquido de lavado alveolar puede ser útil para afirmar o excluir el diagnóstico de neumonía bacteriana o fúngica en los enfermos con ventilación mecánica.

Conclusiones de los revisores: la conclusión de los autores está fundada en los resultados del estudio.

Sin embargo, conviene considerar las limitaciones que presenta la definición insuficiente de la prueba de referencia (*gold standard*) utilizada en el estudio y que es común a los estudios sobre pruebas diagnósticas de la neumonía en enfermos críticos.

Por ejemplo, los enfermos con sepsis, con sospecha de neumonía, que verosímilmente recibieron antibióticos, pudieron ser clasificados en el grupo de no neumonía, aunque sí tuvieran neumonía, ya que la mejoría de los síntomas clínicos de la neumonía podría producirse con el tratamiento antibiótico de otra infección. Lo sesgos potenciales inherentes a una mala clasificación de neumonía y no neumonía podrían haber favorecido la hipótesis que los autores querían contrastar.

Por todo ello estos resultados deberán ser evaluados en otros estudios realizados en otros centros y con diferentes definiciones del *gold standard* con el fin de valorar el comportamiento de la prueba en otras circunstancias. Además sería de interés incluir en nuevos estudios un espectro más amplio de enfermos, por ejemplo, agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por inhalación, etc.

El problema clínico crucial es valorar los riesgos/beneficios de no tratar con antibióticos a los enfermos en ventilación mecánica con sospecha de neumonía bacteriana o fúngica que tengan un valor de sTREM-1 ≤ 5 pg/ml en el lavado broncoalveolar. Esta estrategia tendrá que ser contrastada con otras estrategias recomendadas³.

A nuestro juicio, este estudio muestra que la determinación de sTREM-1 debe ser considerada actualmente como altamente prometedora, ya que es el primer marcador biológico que muestra una capacidad discriminante suficientemente significativa para el diagnóstico de neumonía bacteriana y fúngica en un amplio espectro de pacientes en ventilación mecánica con sospecha clínica de neumonía.

Bibliografía

1. Álvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.

2. Gibot S, Levy M. *N Engl J Med* 2004;350:1905.

3. Jordà R, Torres A, Ariza FJ, Álvarez Lerma F, Barcenilla F y Comisión de Expertos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la

Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (TIR-SEPAR) y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC). Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Med Intensiva* 2004;28:262-78.

4. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.