



# SEIP

Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica

Mayo 2022

## Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

### Revisor

José Antonio Couceiro Gianzo

### Referencia del artículo

Florin TA, Ambroggio L, Shah SS, Ruddy RM, Nylen ES, Balmert L. **Urinary Proadrenomedullin and Disease Severity in Children With Suspected Community-acquired Pneumonia.** *Pediatr Infect Dis J* 2021 Dec1;40(12):1070–1075.

### Pregunta y tipo de estudio

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la enfermedad bacteriana grave más común en la edad pediátrica y una de los principales causas de hospitalización.

La disponibilidad de biomarcadores en muestras biológicas de obtención simple que aislados o en combinación permitan predecir la evolución de la NAC constituyen un apoyo en las decisiones de tratamiento, proporcionando un medio objetivo para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Estudio prospectivo en la cohorte Catalyzing Ambulatory Research in Pneumonia Etiology and Diagnostic Innovations in Emergency Medicine (CARPE DIEM). Se reclutaron 427 niños entre 3 meses y 18 años de edad que acudieron al servicio de urgencias entre julio de 2013 y diciembre de 2017 con signos y síntomas de infección de vías respiratorias bajas (IVRB) a los que se les realizó una radiografía de tórax con sospecha de NAC y de los que se obtuvo una muestra de orina.

Se excluyó a los niños que habían estado hospitalizados  $\leq 14$  días antes de la visita inicial al servicio de urgencias o que presentaran inmunodeficiencias o enfermedades crónicas que predispusieran a una neumonía grave o recurrente, además de aquellos ya previamente atendidos en los 30 días anteriores a su visita inicial para garantizar que se tratase de un episodio de infección distinto.

## Resumen

La adrenomodulina (ADM) es un péptido vasodilatador con múltiples propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y renales que desempeña un papel importante en la regulación de las citoquinas y a su vez es regulada por varias citoquinas proinflamatorias, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la interleucina-6 y la interleucina-1 $\beta$ .

La concentración de proadrenomedulina (proADM) plasmática, es representativa de los niveles de ADM.

Tanto en adultos como en niños con NAC, parece que la proADM es un biomarcador prometedor con una mayor precisión pronóstica para la gravedad de la enfermedad y la mortalidad que la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y el recuento de leucocitos.

Los biomarcadores no invasivos, como los medidos en la orina, ofrecen varias ventajas importantes, como la facilidad de recogida, la ausencia de dolor y la rentabilidad.

Un pequeño estudio sugiere que los niveles de proADM urinario y plasmático están correlacionados.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la proADM urinaria y la gravedad de la enfermedad en la NAC pediátrica.

Se definió "NAC con confirmación radiográfica" aquella que otros dos radiólogos independientes y diferentes al que informó inicialmente la Rx de tórax realizada en urgencias clasificaron los hallazgos como "atelectasia versus neumonía" o "neumonía definida/probable".

Para estandarizar el proADM urinario y eliminar los efectos de la dilución y la concentración, se realizaron determinaciones de creatinina en orina en todas las muestras y se calcularon los cocientes proADM/creatinina (proADM/Cr) en orina para todas las muestras analizadas.

La gravedad de la enfermedad se definió como: leve (si fue alta domiciliaria); leve-moderada (si hospitalizado pero no clasificado como moderado-grave o grave); moderada-grave (si hospitalizado y al menos uno de los siguientes: al menos un bolo de líquido intravenoso (IV), fluidoterapia intravenosa durante >12 horas, oxígeno suplementario, ampliación del espectro antibiótico de la aminopenicilina a cualquier otra clase de antibióticos, neumonía complicada (derrame pleural moderado-abundante, infección metastásica, absceso pulmonar o necrosis pulmonar); grave (si al menos uno de los siguientes: ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación con presión positiva (ventilación continua de presión positiva, ventilación de presión positiva de dos niveles o intubación con ventilación mecánica), administración de aminas vasoactivas, drenaje torácico, oxigenación de membrana extracorpórea, sepsis grave/shock séptico o muerte.

Los resultados se examinaron mediante regresión logística en la cohorte con sospecha de NAC y en un subconjunto con NAC con confirmación radiográfica.

En los 427 niños incluidos el valor de proADM/Cr más elevado se asociaba con un aumento de la probabilidad de enfermedad grave en comparación con la enfermedad no grave (en sospecha de NAC, odds ratio (OR) 1.02 (intervalo de confianza (IC) 95%, 1.003,1.04); en NAC con confirmación radiográfica, OR 1.03 (IC 95%, 1.01, 1.04). La pro ADM/Cr tenía un área bajo la curva de 0.56 (umbral 0.9 pmol/mg) para diferenciar la enfermedad grave de la no grave en la sospecha de NAC y 0.65 en la NAC con confirmación radiográfica (umbral 0.82 pmol/mg). Los controles sanos tenían menos proADM en orina (mediana 0.61 pmol/mg) en

comparación con la sospecha de NAC (0.87 pmol/mg, p=0.018) y la NAC con confirmación radiológica (0.73 pmol/mg, p= 0.016).

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Aunque no se recomienda medir rutinariamente los reactantes de fase aguda (RFA) en niños con NAC completamente inmunizados y que se manejan como pacientes ambulatorios, en casos de enfermedad grave los RFA pueden proporcionar información útil para el manejo clínico<sup>1</sup>.

La evaluación precisa de la enfermedad y de la predicción de su evolución son fundamentales para optimizar el tratamiento de la NAC. Se ha documentado la asociación entre determinados epifenómenos como la hiponatremia con el pronóstico de la NAC en niños hospitalizados<sup>2</sup>.

Los estudios con otros biomarcadores son escasos en la edad pediátrica. Entre los biomarcadores tradicionales la PCT parece ser el más eficaz tanto para diferenciar etiología viral o bacteriana como para evaluar la gravedad sin que sin embargo se haya conseguido determinar un punto de corte preciso en ambos casos. Aunque otras estrategias combinadas como el test que asocia la determinación de la PCR, el ligando soluble inductor de apoptosis relacionada con TNF (TRAIL), y la proteína 10 inducida por IF- (IP-10) pueden ofertar ciertas ventajas, se precisan estudios más amplios antes de que su empleo rutinario pueda recomendarse<sup>3</sup>.

En este estudio se encontró que los valores del cociente proADM/Cr urinaria determinado se asociaba estadísticamente con el desarrollo de progresión severa. Estos hallazgos fueron más patentes en el subgrupo de niños con NAC confirmada radiológicamente.

La duplicación del valor del cociente proADM/Cr se asociaba con aumento del 12% de riesgo de desarrollar enfermedad severa. Se estimó que el punto de corte de 0.8-0.9 pmol/mg presentaba valores máximos de sensibilidad y especificidad, sin embargo su capacidad discriminativa (p.e. AUC) era limitada.

Previamente se había encontrado que la proADM plasmática se asociaba a evolución más severa en adultos y niños con NAC. En adultos con infección del tracto respiratorio bajo (ITRB), es un biomarcador con mayor capacidad discriminativa de evolución severa que otros biomarcadores como el recuento de leucocitos, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).

También en un estudio previo en la misma cohorte de niños se encontró que los niveles de proADM plasmática se asociaban con desarrollo de evolución severa de manera más acentuada en el subgrupo de niños con NAC radiológico.

El mecanismo de estos hallazgos es desconocido. Los niveles de proADM plasmáticos en adultos con NAC fueron similares en los pacientes infectados con virus, bacterias comunes (típicas) y en las infecciones mixtas sin encontrar asociación entre pro ADM y su etiología<sup>4</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de ADM urinaria en varios procesos inflamatorios e infecciosos incluyendo pielonefritis aguda (PNA) y síndrome de Beçhet. La adrenomodulina se encuentra en los glomérulos, túbulos distales, conductos colectores medulares y células mesangiales que se considera son estimulados en el tracto urinario por lipopolisacáridos (LPS) y citoquinas que poseen propiedades renales múltiples, como la natriuresis.

Este estudio sugiere que la excreción de adrenomodulina urinaria es un epifenómeno de la infección e inflamación sistémica más que deberse a la dilatación del tracto urinario durante la infección urinaria ya que se encontraron mayores elevaciones de proADM urinario en infecciones respiratorias (sin ITU) en comparación con niños sanos no infectados.

Independientemente del mecanismo, estos hallazgos sugieren que la proADM/Cr urinaria de forma aislada no se puede utilizar para pronóstico de la gravedad de la enfermedad incluso de la NAC con confirmación radiográfica donde la AUC fue de 0.65.

Se necesitan estudios más amplios para comprender mejor la potencia de la asociación entre el proADM/Cr urinario y los resultados de la enfermedad.

Sin embargo, puede resultar útil en la estratificación del riesgo cuando se combinan con la clínica u otros biomarcadores.

El estudio presenta varias limitaciones.

1. El tamaño muestral no ha permitido realizar comparaciones significativas con la intención de asociar determinados rangos de valores del cociente proADM/Cr urinario con los diferentes estadios de gravedad.
2. Para ser incluidos en este estudio los niños necesitaban facilitar orina en el Servicio de Urgencias. Muchos niños fueron dados de alta antes de que pudieran facilitar una muestra de orina. La cohorte de este estudio desarrolló una enfermedad más severa que el total de la cohorte CARPE DIEM (28.8% de moderada-severa y severa). Este estudio puede por tanto estar sesgado hacia la inclusión de niños más enfermos que permanecieron en el Servicio de urgencias el tiempo suficiente para facilitar orina o por el contrario probablemente pudieran estar más deshidratados y por tanto disminuir su capacidad de facilitar una muestra de orina en el Servicio Urgencias.
3. En este estudio el cociente proADM/Cr urinario fue medido en un momento determinado, y en consecuencia no se han podido considerar sus cambios temporales.
4. Se realizó ajuste según duración de la fiebre y empleo de antibióticos antes de la visita de estudio en el Servicio de Urgencias para estimar los efectos potenciales de la fase de enfermedad o del uso previo de antibióticos en los niveles de proADM/Cr.
5. Finalmente este estudio se realizó en único centro y por tanto su generalización a otras poblaciones puede considerarse limitada.

En conclusión, este estudio encontró que los niveles de proADM/Cr urinaria estaban débilmente asociados con resultados graves en niños con sospecha de NAC pero con una asociación más potente en aquellos casos con evidencia radiológica de enfermedad.

Aunque los resultados no apoyan el empleo de proADM/Cr urinario de forma aislada, se justifica la necesidad de una investigación en poblaciones mayores para comprender mejor el papel del valor del cociente proADM urinario en la predicción de evoluciones graves y específicamente si la proADM/Cr urinaria combinado con otros factores o biomarcadores puede ser beneficiosa en la estratificación de riesgo en la NAC pediátrica <sup>5,6</sup>.

Otra **bibliografía** relacionada recomendada (referida en los comentarios del revisor):

1.- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Pediatric Community Pneumonia Guidelines* d CID 2011:53.

2.- Tagarro A, Martín MD, Del-Amo N, Sanz-Rosa D, Rodríguez M, Galán JC, Otheo E. Hyponatremia in children with pneumonia rarely means SIADH. *Paediatrics & Child Health*, 2018, e126–e133 doi: 10.1093/pch/pxy003.

3.- Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 447; doi:10.3390/ijms18020447.

4.- Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol* 2019;36(suppl S2):S54–S57.

5.- Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, de Gier C, Borland ML, Thornton RB, Kirkham LS, Martin A, Richmond PC, Smith DW, Jaffe A, Snelling TL. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulmonary Medicine* (2019) 19:71 <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5>.

6.- Zandstra J, Jongerius I, Kuijpers TW. Future Biomarkers for Infection and Inflammation in Febrile Children. *Front. Immunol.* 12:631308. doi: 10.3389/fimmu.2021.63130.