

3. MARCADORS D'INFLAMACIÓ

Mireia Tondo Colomer (1), Edgar Zapico Muñiz (1), Laura Castellote Belles (2) i Marina Giralt Arnaiz (2).

(1) Especialista en Bioquímica Clínica. Facultatiu del Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

(2) Especialista en Bioquímica Clínica. Facultatiu del Servei de Bioquímica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón de Barcelona.

1. PROTEÏNA C-REACTIVA

1. Introducció

La proteïna C-reactiva (PCR) és un reactant de fase aguda. Presenta una estructura pentamèrica i és sintetitzada principalment pels hepatòcits en resposta a processos infecciosos, inflamatoris i dany tissular. La seva inducció es deu a l'acció de la interleucina (IL) 6, a la IL 1 i el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La PCR s'utilitza com a marcador en processos infecciosos i inflamatoris, així com pel monitoratge de la resposta del pacient al tractament farmacològic i/o a la cirurgia. La variació intraindividual és la limitació més important d'aquest marcador per monitorar el tractament, ja que les variacions intraindividuals de les concentracions de la PCR es situen entre el 30 i el 60%. La vida mitjana plasmàtica és de 19 hores, augmentant ràpidament en les primeres 6-8 hores després de l'estímul inflamatori i aconseguint concentracions màximes a les 48 hores. S'expressa en mg/l.

Els valors de PCR s'han d'interpretar amb una avaluació clínica completa.

2. Literatura relacionada amb COVID-19

1) Lippi G, Plebani M, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection; *Clin Chem Lab Med* 2020 [doi](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198) 10.1515/cclm-2020-0198

El treball revisa articles publicats en els últims mesos a la Xina en els **quals** s'ha mesurat la PCR. Els autors conclouen que l'increment de PCR és útil pel pronòstic de la COVID-19.

Autor	% pacients ↑PCR	N total de pacients COVID-19 estudiats
Zhang et al.	91	140
Chen et al.	86	99
Liu et al.	83	12
Wang et al.	3	34 infants
Chen et al.	93	29
Chen et al.	75	9 dones embarassades

2) Guan W, Ni Z, Hu Y et al, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20

Estudi realitzat amb 1099 pacients de 552 hospitals diferents, on el 60,7% de pacients amb la COVID-19 presentaven concentracions de PCR augmentades, sent aquestes superiors als pacients amb símptomes greus [(81,5% vs 56.4%; amb una oportunitat relativa (OR) de 3.4 (2.15-5.40) i índex de confiança (CI) del 95%]. Per tant la PCR és un marcador que permet conèixer la severitat de la malaltia.

3) Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;X(X):1-18.

Estudi amb 43 pacients (15 greus i 28 lleus). La PCR en el grup dels lleus (18.76 ± 22.2 mg/L) vs. la PCR en el grup dels greus (39.37 ± 27.68 mg/L); Corba ROC \rightarrow AUC de la PCR < 0.75 . Els autors conclouen que té una utilitat limitada per predir la severitat de la infecció.

4) Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;00:1– 12.

Estudi realitzat amb 140 pacients (58 greus vs 82 lleus), conclouent que les concentracions de PCR són 1.7 vegades superiors en el grup de pacients greus.

5) Liu, Y, Yang, Y, Zhang, C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci*. 2020;63: 364–374.

Estudi realitzat amb 12 pacients amb la COVID-19 i en el que es va concloure que la severitat de la malaltia pot ser predita per les concentracions de PCR.

2. FERRITINA

1. Introducció

Les ferritines formen part d'una superfamília de proteïnes no glicosilades amb funció ferroxidasa i de magatzematge de ferro. Aquestes proteïnes estan formades per 24 subunitats; cada subunitat està formada per dos monòmers (H i L). El monòmer H (heavy) té funció ferroxidasa i el monòmer L (light) té funció de magatzematge de ferro. Les ferritines estan àmpliament distribuïdes en diferents òrgans i teixits, però es troben majoritàriament en les cèl·lules que sintetitzen hemoglobina (eritroblasts i reticulòcits), cèl·lules que degraden hemoglobina (macròfags) i les que s'encarreguen de la reserva de ferro (hepatòcits).

En condicions fisiològiques, la forma circulant de les ferritines és una forma altament glicosilada i amb traces de ferro del monòmer L i es fa servir com a marcador de l'estat tissular dels depòsits de ferro. El temps de vida mitjana d'aquesta forma circulant de ferritina s'ha estimat en 50 hores. Tanmateix, s'han descrit temps de vida mitjana de 5 hores per formes no glicosilades.

La ferritina és una proteïna reactant de fase aguda i augmenta significativament en processos inflamatoris, infeccions, hepatopaties i en algunes neoplàsies. En aquest

context se li han atribuït efectes proinflamatoris i immunosupressors. La cinètica d'increment en un procés inflamatori agut d'origen no infeccios presentava un pic de concentració als 4 dies (1,5 vegades sobre el nivell basal) i una disminució lenta fins als 10 dies.

Els pacients amb infecció activa per SARS-CoV-2 presenten elevacions de ferritina de fins a 20 vegades la concentració basal i aquest increment és un factor de mal pronòstic, de complicacions i finalment mort.

2. Literatura relacionada amb COVID-19

1) Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. J Clin Invest. 2020;130(5):2620-29

Estudi realitzat amb 21 pacients amb la COVID-19 (11 greus vs 10 lleus). D'aquest estudi es conclou que els pacients amb malaltia greu presenten valors de ferritina significativament superiors als pacients lleus..

2) Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2020 April 10. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

En una metanàlisi en la qual es van revisar 21 estudis amb un total de 3377 pacients, es va concloure que la ferritina és un bon discriminador de malaltia greu i es recomana la seva utilització per predir l'evolució i la progressió a estats severos de la malaltia.

3. INTERLEUKINA-6

1. Introducció

La interleukina-6 (IL-6) és una glucoproteïna multifuncional amb un paper important en la síndrome d'alliberament de citocines i en la resposta inflamatòria aguda. La IL-6 pot ser produïda per gairebé totes les cèl·lules estromals i cèl·lules del sistema immune. Els seus principals activadors d'expressió són IL-1 β i TNF- α , receptors Toll-like, prostaglandines, adipocines, resposta a l'estrès i altres citocines. La IL-6 pot tenir tant activitat antiinflamatòria com proinflamatòria i exerceix funcions sobre els limfòcits B i T, cèl·lules precursoras hematopoètiques, hepatòcits i cèl·lules cerebrals.

Les determinacions seqüencials d'IL-6 en el sèrum o plasma de pacients ingressats a l'UCI han demostrat ser útils per avaluar la severitat de la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica, la sèpsia o el xoc sèptic, així com per predir el seu desenllaç. A més, la IL-6 constitueix un marcador precoç en la detecció de la sèpsia neonatal. La IL-6 compleix també un paper en inflamacions cròniques tals com l'artritis reumatoide.

Algunes publicacions suggereixen que la vida mitjana de la IL-6 oscil·la entre 2-6 hores.

Vegeu informació complementària en el document 8 (Marcadors immunològics).

2. Literatura relacionada amb COVID-19

1) Zhou F, Yo T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62

Estudi retrospectiu amb 191 pacients amb COVID-19 dividits en dues cohorts (54 èxits i 137 supervivents). Els resultats associen l'augment de les concentracions de IL-6 amb la progressió de la malaltia i amb la mort ($p < 0.0001$) amb una concentració mitjana de IL-6 a l'ingrés d'11 pg/ml (IQR: 7,5-14.4) en el grup que va ser èxits i 6.3 pg/ml (IQR: 5.0-7.9) en el grup de supervivents. De l'anàlisi univariable es pot concloure també que un augment en les concentracions de IL-6 està associat a major risc de mort en els pacients amb la COVID-19 (OR 1.12 (IC 95% 1.03-1.23)).

2) Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 1– 6. doi 10.1002/jmv.25770

Estudi realitzat amb 43 pacients amb la COVID-19 (15 greus i 28 lleus) on es va observar que les concentracions d'IL-6 en el grup de pacients greus (Mediana:36,10 pg/mL; rang interquartílic (IQR):23.00-59.20 pg/mL) van ser significativament més elevades respecte el grup de pacients lleus (mediana:10,60 pg/mL; IQR: 5,13-24,18 pg/mL; $z = - 3.160$, $P = 0.002$).

Utilitzant un valor de IL-6 de 24.3 mg/ml com a punt de tall per predir severitat, l'àrea sota la corba ROC (AUC) va ser de 0.795 ($p < 0.0001$) . L'AUC d'IL-6 combinada amb el dímer-D va ser de 0.840. L'especificitat de predir la gravetat de COVID-19 mesurant simultàniament IL-6 i dímer-D va ser del 93.3% i la sensibilitat del 96.4%. Els autors conclouen que ambdues magnituds estan estretament relacionades amb l'ocurrència de COVID-19 severa i que la seva mesura combinada té la màxima especificitat i sensibilitat per a la predicció precoç de la gravetat dels pacients COVID-19.

3) Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020 April 10. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

En una metanàlisi en la qual es revisen 21 estudis amb un total de 3377 pacients, els autors conclouen que la IL-6 és un bon discriminador de malaltia greu i es recomana la seva utilització per predir l'evolució i la progressió a estats severs de la malaltia.

4) Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>

Metanàlisi en la qual s'han revisat 6 estudis ($n=1302$) relacionats amb la IL-6 i el tractament amb Tocilizumab. A la revisió sistemàtica es conclou que les concentracions de IL-6 són 2.9 (1.17-7.19; CI 95%) vegades més elevades en pacients amb malaltia greu respecte als pacients amb malaltia lleu i per tant, els autors conclouen que la progressió i/o complicació de la malaltia és conseqüència d'una excessiva resposta immunològica.

4. QÜESTIONS PER DISCUTIR SOBRE ELS 3 MARCADORS D'INFLAMACIÓ DESCRITS:

Agrairíem enviéssiu respostes o comentaris de les preguntes al següent correu: contacte@acclc.cat.

- 1) Aporten informació diferenciada de cara al seguiment de la COVID-19?
- 2) Quina seria la freqüència òptima de determinació?