



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Editorial

### Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo?



### Biomarkers in sepsis: Simplifying the complexity?

Cristóbal León\* y Ana Loza

Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

En la última década, la sepsis, y sobre todo la sepsis grave y el shock séptico, han sido objeto de intenso estudio, y la multiplicación de la evidencia científica nos ha permitido mejorar y profundizar en el conocimiento de esta patología. Una simple búsqueda de estos términos en PubMed demuestra que entre 2001 y 2011 la cantidad de artículos publicados se duplicó con respecto a la década anterior. La sepsis grave es una patología con elevada mortalidad, especialmente cuando se asocia a shock. En Estados Unidos la tasa de hospitalización de los pacientes con sepsis aumentó en un 70% a partir de 221 (en 2001) a 377 (en 2008) por 100.000 habitantes<sup>1</sup>, y la incidencia de la sepsis postoperatoria grave se triplicó, del 0,3 al 0,9%<sup>2</sup>. En España, la incidencia de sepsis grave y de shock séptico es de 104 y de 31 casos por 100.000 habitantes/año, respectivamente<sup>3</sup>.

La sepsis sigue siendo definida por alteraciones fisiológicas inespecíficas que incluyen cambios en la temperatura corporal, en la frecuencia cardíaca y respiratoria, y no por los procesos celulares específicos que condiciona, y que podrían ser susceptibles de intervenciones específicas novedosas<sup>4</sup>. Este diagnóstico incierto posibilita un retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana, lo que puede influir en la mortalidad de determinados grupos de pacientes con sepsis grave, y además incrementar el uso de agentes antimicrobianos, con las consecuencias ecológicas que condiciona (alteración de la flora, desarrollo resistencias, etc.). Por lo tanto, en espera del desarrollo de biomarcadores (BM) específicos de sepsis, el diagnóstico molecular para determinar la evaluación de la respuesta del huésped, y la detección de patógenos, puede ayudar a mejorar el manejo de los pacientes con sepsis<sup>5-8</sup>.

Por definición, los BM de sepsis deberían reflejar la biología de la misma, que está evidenciada por los cambios bioquímicos que son característicos de la respuesta del huésped a nivel celular y subcelular. Los mediadores inflamatorios pueden ser clasificados en 7 grupos, de acuerdo a sus propiedades bioquímicas: aminas vasoactivas, péptidos vasoactivos, fragmentos de componentes del complemento, mediadores lipídicos, citoquinas, quimioquinas y

enzimas proteolíticas, las cuales, a su vez, comprenden cientos de moléculas individuales distintas<sup>4</sup>. La respuesta inflamatoria del huésped a la infección puede implicar la mayoría, si no todos estos elementos. La búsqueda de BM de sepsis se centra principalmente en los cambios bioquímicos a nivel de plasma (sistema del complemento, sistema de la coagulación y sistema calicreína-quinina) y los indicadores de la activación o regulación a la baja de los elementos celulares (neutrófilos, monocitos/macrófagos y células endoteliales), que pueden conducir a la liberación de una serie de mediadores y moléculas (citoquinas, quimioquinas, y proteínas de fase aguda)<sup>4</sup>.

Se define como biomarcador (BM) a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico, y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. Un BM ideal debería tener las siguientes características: ser fácil de medir, técnicamente no complejo, de bajo costo, y que detecte la enfermedad/procesos estudiados con una alta sensibilidad y especificidad, permitiendo además cuantificar la severidad del proceso en ausencia de signos clínicos, el curso de la enfermedad y la respuesta a la terapia. Por ello, es importante que el BM evaluado pueda influir en la práctica clínica, en una mejora del manejo del paciente, ayudando a detectar la presencia de la enfermedad, su gravedad y su pronóstico. Recientemente, tratando de mejorar el conocimiento de los procesos patológicos que conducen al fallo multiorgánico, y de disponer de un indicador precoz de lesión orgánica, los BM inicialmente estudiados en el campo de la sepsis se han descrito también en otras patologías críticas<sup>9-11</sup>.

El uso potencial de los BM en el campo de la sepsis fue analizado de manera importante en el *International Sepsis Forum*<sup>12</sup>. Los investigadores concluyeron que: a) la sepsis es un concepto (el de la enfermedad que surge de la respuesta del huésped a la infección) más que un proceso patológico medible; b) que este concepto es complejo, y se basaría en documentar de manera precisa tanto la infección como la respuesta; c) que la respuesta no es específica de la sepsis, ya que los cambios fisiológicos que la definen son comunes a otros procesos no infecciosos, y d) que los BM pueden transformar la sepsis de un síndrome fisiológico a un grupo de trastornos bioquímicos<sup>12</sup>. Debido a la compleja fisiopatología de la sepsis que implica a casi todos los tipos de células, tejidos y sistemas de órganos, no es sorprendente que una reciente búsqueda sistemática identificara cerca de 178 moléculas distintas que se han propuesto como posibles marcadores biológicos de la misma<sup>13</sup>. Sin embargo,

Véase contenido relacionado en DOIs:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.07.006>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cleong@telefonica.net](mailto:cleong@telefonica.net) (C. León).

solo el 20% de ellos se han evaluado específicamente en los estudios apropiados para su uso en el diagnóstico de sepsis. En este caso hablamos de cómo la comprensión de la sepsis ha evolucionado con el tiempo, y en qué medida los biomarcadores de sepsis disponibles actualmente pueden ayudar a superar la actual incertidumbre de diagnóstico, y eventualmente su pronóstico y respuesta a la terapia antimicrobiana, en el caso de que la haya.

En el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Julián-Jiménez et al.<sup>14</sup> publican una elaborada, pormenorizada y extensa revisión de los diferentes BM que se han descrito en el campo de la sepsis, pero buscando su aplicación y utilidad clínica práctica en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH). Este grupo, que posee una dilatada experiencia y ha realizado importantes aportaciones al uso de BM en este tópico<sup>15,16</sup>, en esta revisión hace especial referencia a la relativa alta prevalencia de la sepsis (10%) en los SUH, y a la necesidad de tener protocolizadas las maniobras diagnóstico-terapéuticas en los distintos procesos infecciosos que permitirán la administración de una terapia antimicrobiana precoz y adecuada, lo que sin duda influirá en la evolución clínica y en la supervivencia de este tipo de pacientes. Dentro de los BM, seleccionan y analizan de manera específica las siguientes moléculas: interleucina 6, el receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM1), neopterina, proadrenomedulina (MR-proADM), lactato, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), y su comportamiento y utilidad particular en distintos apartados: predicción de bacteriemia, como guía de la administración de la terapia antibiótica, así como en diferentes escenarios clínicos: en la neumonía adquirida en la comunidad, en las meningitis agudas, en las infecciones de tracto urinario y en otros procesos infecciosos. Concluyen que dentro de este tópico, BM en la sepsis, los más representativos son la PCT, la PCR y el lactato. Aunque no existe el BM perfecto, la PCT se muestra como el más sensible y adecuado, gracias a su particular cinética tanto para una determinación aislada inicial como para su seriación en el SUH, para descubrir al paciente con infección dentro de los que se presentan con fiebre y/o un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), y el más óptimo para el diagnóstico precoz de infección bacteriana, para la valoración de la gravedad (sospecha de bacteriemia, sepsis grave/shock séptico) y de la predicción de mortalidad. Junto a ello, su actual disponibilidad en muchos centros hospitalarios del país, la rapidez y facilidad de su técnica, y la gran experiencia acumulada sitúan a la PCT como el BM de referencia. El lactato, marcador de hipoperfusión tisular y elemento clave en el manejo de las sepsis que cursan con inestabilidad hemodinámica, ha demostrado su magnífica capacidad predictiva de mortalidad, lo que, añadido a su fácil y rápida obtención y a su bajo coste, hacen que se mantenga intacta su importancia y utilidad, siendo citado en las recomendaciones de expertos y en todas las guías relevantes. Los autores concluyen que entre los «nuevos» BM, y como probable complemento futuro de la PCT, se sitúa la MR-proADM con el mejor rendimiento pronóstico de mortalidad demostrado. Por estas razones, los autores proponen unas recomendaciones prácticas para la utilización de estos determinados BM en los SUH.

Hasta la fecha la PCT, detrás de la PCR, ha llegado a ser el BM más utilizado en el manejo de la infección/sepsis en Europa. Sin embargo, deben tenerse en cuenta una serie de limitaciones como marcador de infección/sepsis; así, se han observado elevaciones después de trauma grave o de cirugía<sup>17</sup>, o en pacientes con shock cardiogénico<sup>18</sup>, por lo que se especula que discrimina entre sepsis o inflamación estéril, mejor en los pacientes médicos que quirúrgicos<sup>19</sup>. También se pueden detectar niveles elevados de PCT en recién nacidos (tras partos de estrés), golpes de calor, enfermedad del injerto contra el huésped, transfusiones de granulocitos, administración de globulina anti-linfocítica, o terapia con citoquinas o relacionada con anticuerpos (IL-2, TNF, alemtuzumab), determinadas

enfermedades autoinmunes (Kawasaki o diferentes tipos de vasculitis) o síndromes paraneoplásicos<sup>20</sup>. Por el contrario, en determinadas infecciones fúngicas en pacientes no neutropénicos pueden detectarse niveles normales e incluso bajos de PCT<sup>21,22</sup>.

Debido de las limitaciones que tienen los BM cuando se analizan individualmente, se han propuesto combinaciones de ellos (panel de biomarcadores) que traten de cubrir los diferentes aspectos de la respuesta del huésped. La combinación de varios BM tiene la ventaja teórica de mejorar la exactitud del diagnóstico y su utilidad clínica<sup>23–25</sup>. Si cada BM probado se comporta de forma independiente como un predictor de la enfermedad, probando muchos biomarcadores simultáneamente, se piensa que podría condicionar una mejor sensibilidad y especificidad, como ya se ha demostrado en algunos estudios preliminares. Sin embargo, su utilidad clínica y su coste-efectividad necesitan ser complementados con un mayor número de estudios que traten las diferentes situaciones y escenarios clínicos de la sepsis.

En esta línea de uso de BM de manera conjunta, en el presente número de esta revista Lacoma et al.<sup>26</sup> publican un interesante e importante estudio, efectuado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en el que tratan de establecer la correlación entre los niveles de PCT, PCR, neopterina, péptido natriurético auricular (MR-proANP) y MR-proADM, y las escalas predictivas de gravedad: NAC grave (edad, confusión, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, afectación radiológica multilobular, urea, relación  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ), SMART-COP (edad, confusión, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, afectación radiológica multilobular, pH,  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ), *Pneumonia Severity Index* (PSI) y CURB-65 (edad, confusión, frecuencia respiratoria y presión arterial), así como el pronóstico a corto plazo. Durante 2 meses consecutivos, en un único centro se seleccionaron de forma prospectiva 85 pacientes con NAC, recogiendo datos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y radiológicos, y los pacientes se clasificaron en función de los índices de gravedad referidos. Las complicaciones se definieron como insuficiencia respiratoria/shock, ingreso en la UCI o muerte. Las muestras de plasma se recogieron en el momento del ingreso hospitalario. Los autores demuestran que los niveles de MR-proADM fueron superiores en los pacientes con alto riesgo de necesitar soporte de fallos orgánicos (ventilación mecánica y/o tratamiento vasopresor) según SMART-COP. Los valores de neopterina y MR-proADM fueron significativamente superiores en pacientes que desarrollaron alguna complicación. En los casos con diagnóstico bacteriano de seguridad se observaron niveles significativamente más elevados de PCT y MR-proADM, respecto de los casos de probable origen bacteriano u origen desconocido. Los niveles de MR-proANP y MR-proADM se incrementaron en función del PSI y de CURB-65. Los autores concluyen que los niveles de biomarcadores son superiores en pacientes con peor pronóstico, según las escalas predictivas de gravedad, así como con el desarrollo de complicaciones. Así pues, por un lado, los BM podrían actuar como una herramienta complementaria, junto con los datos clínico-microbiológicos, para la correcta identificación de pacientes con neumonía bacteriana documentada y aquellos que van a desarrollar complicaciones. Por otra, la medida de determinados BM puede predecir la gravedad de la NAC, complementando así los scores predictivos ya comentados. El «valor añadido» de este interesante trabajo es que se trata del primer estudio que analiza esta posibilidad (correlación), lo que puede permitir al aplicarlo en nuestra práctica clínica, con una mejora en el manejo de este tipo de pacientes.

Como ya se ha comentado, la respuesta del huésped a la sepsis implica cientos de mediadores y moléculas individuales, muchos de los cuales se han propuesto para ser BM de sepsis<sup>4</sup>. Es poco probable que sea posible identificar un solo BM que sea capaz de satisfacer todas las necesidades y expectativas existentes en la

investigación y manejo clínico de la sepsis; sin embargo, podríamos disponer de un panel de BM, como ya ocurre actualmente en muchos centros del país, y la clave estará en saber elegir y combinar entre ellos, y con las escalas y modelos pronósticos, los que nos puedan hacer mejorar el manejo del enfermo con infección grave. Es evidente, pues, que el uso de BM se debe considerar en el contexto de la rutina clínica y en el manejo del paciente séptico, valorando las alteraciones de estos BM en relación con factores relacionados con las características del paciente (sobre todo su situación clínica), del proceso infeccioso causal y de la evolución clínica. Para un futuro próximo<sup>27</sup>, esperamos que el uso de las nuevas tecnologías «ómicas», tales como la proteómica y la metabolómica<sup>28–30</sup>, puedan contribuir a una mejor conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, y permitir así el desarrollo de BM específicos de sepsis.

## Bibliografía

- Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS data brief, vol. 62. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2011.
- Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: A large, nationwide sample. *Anesthesiology*. 2010;112:917–25.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284–9.
- Reinhart K, Bauer M, Riederer NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostic and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:609–33.
- Walley KR. Biomarkers in sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:413–20.
- Riedel S, Carroll KC. Laboratory detection of sepsis: Biomarkers and molecular approaches. *Clin Lab Med*. 2013;33:413–37.
- Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013;40:358–65.
- Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth*. 2013;27:269–83.
- Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000435669.60811.24> (Epub ahead of print).
- Ciriello V, Gudipati S, Stavrou PZ, Kanakaris NK, Bellamy MC, Giannoudis PV. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. *Injury*. 2013;44:1680–92.
- Legrand M, Januzzi Jr JL, Mebazaa A. Critical research on biomarkers: What's new? *Intensive Care Med*. 2013;39:1824–8.
- Marshall JC, Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:2290–8.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
- Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177–90.
- Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Pedrosa Guerrero A. Prognostic value of procalcitonin in severe sepsis and septic shock. *Med Intensiva*. 2013;37:123–4.
- Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomede los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015> [Epub ahead of print].
- Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: A systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10:R145.
- Schuetz P, Affolter B, Hunziker S, Winterhalder C, Fischer M, Balestra GM. Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:376–81.
- Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:102–7.
- Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin*. 2011;27:253–63.
- Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? Study of 14 cases. *Eur J Intern Med*. 2002;13:493–5.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, et al. Value of  $\beta$ -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med*. 2012;38:1315–25.
- Gibot S, Bene MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:65–71.
- Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Cambor P, Botrán M, Medina A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: A prospective study. *Critical Care*. 2013;17:R240.
- Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz A, Lopez Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39:1945–52.
- Lacoma A, Bas A, Tudela P, Giménez M, Mòdol JM, Pérez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:140–6.
- Skibsted S, Bhasin MK, Aird WC, Shapiro NI. Bench-to-bedside review: Future novel diagnostics for sepsis — a systems biology approach. *Crit Care*. 2013;17:231.
- Hartlova A, Krocova Z, Cerveny L, Stulik J. A proteomic view of the host-pathogen interaction: The host perspective. *Proteomics*. 2011;11:3212–20.
- Serkova NJ, Standiford TJ, Stringer KA. The emerging field of quantitative blood metabolomics for biomarker discovery in critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:647–55.
- Wong HR. Genetics and genomics in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:1618–26.