



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 33: 74 - 92

---

# APORTACION DEL LABORATORIO CLÍNICO PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN/SEPSIS.

**Luis García de Guadiana Romualdo.**

*Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.*

**Eva Guillén Campuzano.**

*Área de Bioquímica-Inmunología. Catlab. Terrassa. Barcelona.*

## OBJETIVOS

- Dar a conocer la nueva definición de sepsis, publicada en el año 2016
- Actualizar los conocimientos sobre los biomarcadores habitualmente utilizados en la práctica clínica en nuestros laboratorios
- Dar a conocer las características de marcadores emergentes, algunos de ellos ya disponibles para su introducción en la práctica clínica

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen un problema mayor de salud pública a nivel mundial, dado que están asociadas a una elevada morbilidad y mortalidad en todas las áreas o contextos, incluyendo tanto los Servicios de Urgencias hospitalarios (SUH), como las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en las que la sepsis es la causa principal de muerte en las unidades no coronarias.

En el ámbito de los SUH, se ha producido un incremento en la última década de la prevalencia de las infecciones atendidas, que alcanzó el 14,3 %, siendo las infecciones respiratorias de vías bajas, las infecciones del tracto urinario y las otorrinolaringológicas las más frecuentes. Este incremento puede explicarse por el aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedad neoplásica, o el mayor número de sujetos sometidos a tratamientos inmunosupresores o terapias biológicas, factores todos ellos que condicionan un aumento de la susceptibilidad a la infección.

En la UCI, el análisis de los datos relativos al período 2006-2011 en España, revela un aumento significativo del número de ingresos por sepsis grave/shock séptico, de su incidencia

---

y de la mortalidad asociada, aunque sí se produjo un descenso significativo de la tasa de letalidad, que algunos autores asocian al impacto positivo de las campañas educativas sobre el manejo de la sepsis.

Con el objetivo de reducir la mortalidad asociada a la sepsis nació la *"Surviving Sepsis Campaign"* (SCC) o *"Campaña para Sobrevivir a la Sepsis"* (CSS) en el año 2004, en la que se establecieron unas pautas o *"bundles"* de actuación clínica, actualizadas posteriormente en los años 2008, 2012 y recientemente revisadas en 2016 a partir de los datos de los ensayos clínicos publicados a lo largo de 2015 (ARISE, PROCESS y PROMISE), en las cuales la identificación precoz de los pacientes de alto riesgo, la toma de hemocultivos, el control del foco de infección y la administración de la antibioterapia adecuada se mantienen como objetivos básicos de la resucitación inicial.

## 2. INFECCIÓN Y SEPSIS

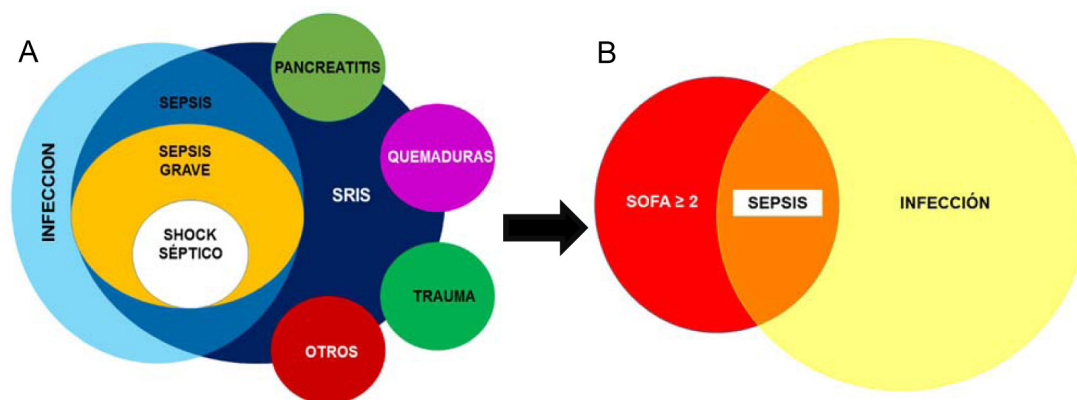
### 2.1. Reseña histórica. Evolución de la definición de sepsis

La palabra sepsis procede del griego *"σηψις"*, término referido a la *"descomposición de animales, vegetales o materia orgánica asociada a la presencia de bacterias"*. El filósofo y médico griego Hipócrates fue quien probablemente describió el curso clínico del shock séptico *"cuando la fiebre continua persiste es peligrosa si las partes externas del cuerpo se mantienen frías, pero las partes internas están ardiendo"*. Este concepto de sepsis introducido en la época clásica perduró hasta el siglo XIX.

En el año 1914, Hugo Schottmüller propuso la primera definición científica de sepsis, definiéndola como *"un estado causado por la invasión bacteriana desde un foco infeccioso local al torrente sanguíneo, que lleva a la aparición de signos de enfermedad sistémica en órganos remotos"*.

El concepto moderno de sepsis ha puesto su foco en la respuesta del organismo a la infección. William Osler fue el primero en reconocer el importante papel de la respuesta del organismo en la sepsis y en 1904 citó: *"excepto en escasas ocasiones, parece que el paciente muere de la respuesta de su cuerpo a la infección, en vez de morir por la infección misma"*. Esta visión representa la piedra angular del entendimiento del papel que juega en la sepsis la respuesta del huésped ante una infección.

En el año 1991, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) convocaron una conferencia en la que se establecieron los criterios para el reconocimiento de la sepsis. Dichos criterios se basaron en la visión de que la sepsis era el resultado de la respuesta inflamatoria del huésped, denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a la infección. Sin embargo, las definiciones adoptadas (Sepsis-1) presentaban importantes limitaciones porque la presencia de los criterios del SRIS no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia, y pueden aparecer en otras patologías (Figura 1A).



**Figura 1:** A) Relación entre SRIS, sepsis, sepsis grave y shock séptico;  
B) Relación entre disfunción orgánica (SOFA  $\geq$  2), sepsis e infección.

En el año 2001 la definición de sepsis fue revisada (Sepsis-2), y aunque no se modificó, se incluyeron más criterios para la identificación precoz de la misma, entre los cuales se encuentran por primera vez los marcadores bioquímicos, concretamente la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).

En años recientes, algunos autores plantearon la necesidad de redefinir la sepsis e incluir la evidencia de disfunción orgánica en la misma. En este sentido, la Tercera Definición Internacional de Consenso para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3), recientemente publicada, define la sepsis como *"la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia"*, definición recientemente adoptada por la "Campaña para Sobrevivir a la Sepsis" (CSS) en su actualización del año 2016. De forma gráfica, la diferencia de la nueva definición de sepsis con respecto a la anterior se muestra en la Figura 1B.

Las principales novedades en esta nueva definición se pueden resumir en los siguientes puntos:

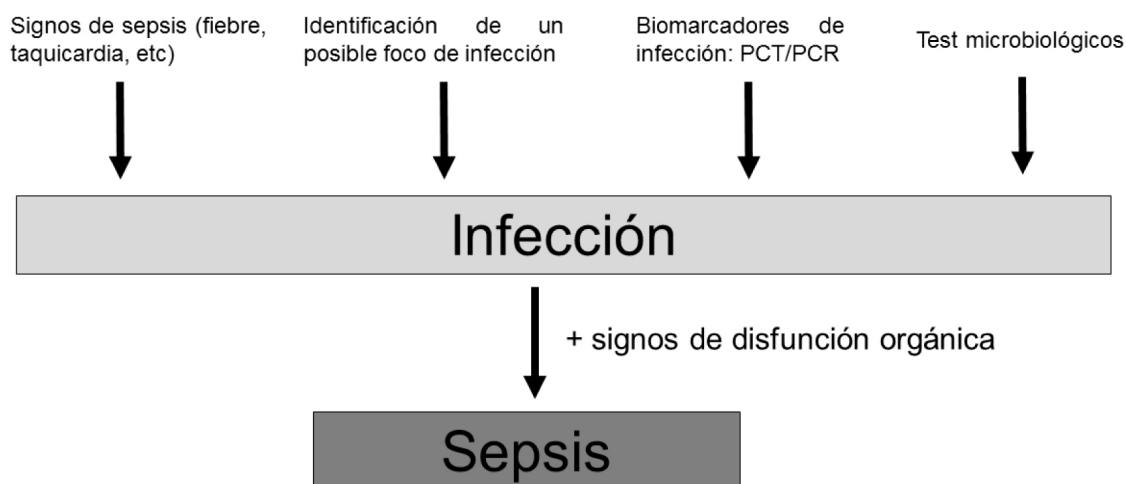
- Desaparecen los criterios de SRIS para la definición de sepsis dada su inespecificidad.
- Desaparece el concepto de sepsis grave.
- Se incluye en la nueva definición la evidencia de disfunción orgánica, definida por un valor en la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)  $\geq$  2 y se desarrolla una nueva escala más fácil de utilizar en ámbitos como los Servicios de Urgencias (SU), denominada quick SOFA (qSOFA), que resultaría útil en la identificación de aquellos pacientes que pudieran precisar de un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico ante la posibilidad de poder presentar disfunción orgánica. La nueva definición incluye exclusivamente los siguientes criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables a pie de cama: alteración del nivel de consciencia (puntuación en la escala de Glasgow  $\leq$  13), tensión arterial sistólica  $\leq$  100 mmHg y frecuencia respiratoria  $\geq$  22 rpm.
- Se define el shock séptico como aquella situación en la que las anomalías de la cir-

culación, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de administrar drogas vasopresoras para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mmHg y por presentar una concentración de lactato en sangre  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

## 2.2. Diagnóstico de infección y sepsis

La infección se define como "un proceso patológico causado por la invasión por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos de tejidos o fluidos y cavidades corporales habitualmente estériles". Para su identificación, se recurre a tres tipos de datos (Figura 2):

- Aquellos asociados a la respuesta biológica del huésped, incluyendo signos y/o síntomas clínicos como la fiebre y el incremento (en ocasiones descenso) característico de biomarcadores como el recuento de leucocitos y otros marcadores de inflamación como la PCR y la PCT.
- La presencia de signos de infección, como la disuria en la infección urinaria o la presencia de signos de infección respiratoria con auscultación pulmonar anormal e infiltrados pulmonares detectados mediante pruebas de diagnóstico por la imagen.
- La demostración mediante pruebas microbiológicas de la presencia del agente patógeno, incluyendo cultivos de determinados materiales biológicos, técnicas de reacción antígeno-anticuerpo o técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos in vitro para la detección de ADN bacteriano y fúngico directamente de la sangre.



**Figura 2:** Diagnóstico de infección y sepsis.

Sin embargo, el diagnóstico de infección no es tan sencillo y se ve dificultado por ciertos factores:

- La ausencia de los hallazgos clínicos habitualmente asociados a la infección, como ocurre en ciertas poblaciones, tales como pacientes inmunodeprimidos o ancianos, segmento

de la población cada vez más frecuentemente atendido en los SUH, y que plantea grandes dificultades diagnósticas derivadas de los cambios fisiológicos consecuencia de la edad, la presencia de comorbilidades asociadas y el tratamiento habitual.

- La toma previa de antibióticos. En España, hasta un 9 % de los pacientes con diagnóstico final de infección en los SUH habían recibido antibioterapia previa.
- El tiempo requerido para la obtención de resultados en los cultivos y otras pruebas microbiológicas, que limita la importancia de la microbiología en el diagnóstico precoz de infección.

Por ello, la disponibilidad de otra herramienta, los marcadores biológicos, complementaria y evaluada siempre en el contexto clínico del paciente, puede ser útil como criterio de *rule-in* o *rule-out* de infección y la toma de decisiones con respecto a la necesidad de iniciar la terapia antimicrobiana o el nivel hospitalario de ingreso requerido (UCI o planta de hospitalización).

### 3. BIOMARCADORES DE INFECCIÓN/SEPSIS

#### 3.1. Características de un biomarcador de infección/sepsis

Un marcador biológico o biomarcador se define como *"cualquier característica que puede ser medida de forma objetiva y evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, de un proceso patológico o de la respuesta a una intervención terapéutica"*. Un biomarcador ideal de infección debe ser capaz de dar respuestas a las preguntas recogidas en la Tabla 1.

En la revisión clásica de Pierrakos del año 2010, más de 170 biomarcadores evaluados con finalidad diagnóstica y pronóstica fueron incluidos, número probablemente superior en la actualidad debido a la aparición de nuevos biomarcadores en los últimos años. En dicha revisión los autores concluyen que *"ninguno tiene la suficiente especificidad o sensibilidad para ser utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica"* y que *"la procalcitonina y la proteína C reactiva son los marcadores más ampliamente utilizados, pero incluso estos tienen limitaciones para distinguir la sepsis de otras condiciones inflamatorias o predecir eventos"*. Ambos biomarcadores tienen una amplia implantación en los laboratorios de urgencias de nuestro país. La automatización para la medida de algunos biomarcadores como la fracción media de la proadrenomedulina (MR-proAMP) o la presepsina permitirá la incorporación, previa demostración de su utilidad, a la práctica clínica. Además, un número creciente de biomarcadores emergentes, que requieren para su medición técnicas que aún no ofrecen tiempos de respuesta aplicables a los laboratorios clínicos de urgencias, están siendo evaluados.

Pregunta clínica	Niveles del marcador de infección	
	Elevado o en ascenso	Disminuido o en descenso
¿Está el paciente infectado?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugiere considerar el inicio de terapia antibiótica</li> <li>• Sugiere la necesidad de localizar un foco de infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugiere no ser necesario el inicio de tratamiento antibiótico</li> </ul>
¿Es la condición seria?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugiere el ingreso en UCI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugiere el alta del paciente o ingreso en planta</li> </ul>
¿Responde el paciente al tratamiento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugiere la reevaluación del tratamiento inicial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugiere que el tratamiento inicial es efectivo y debe ser continuado o puede ser finalizado</li> </ul>

**Tabla 1:** Interpretación de los resultados de un marcador de infección.

### 3.2. Clasificación de los biomarcadores de infección/sepsis

La fisiopatología de la infección es compleja e implica diferentes procesos y mecanismos: coagulación, sistema del complemento, inflamación, apoptosis, etc. En base a su papel en la fisiopatología de la infección y la sepsis, los biomarcadores se pueden clasificar en los siguientes grupos:

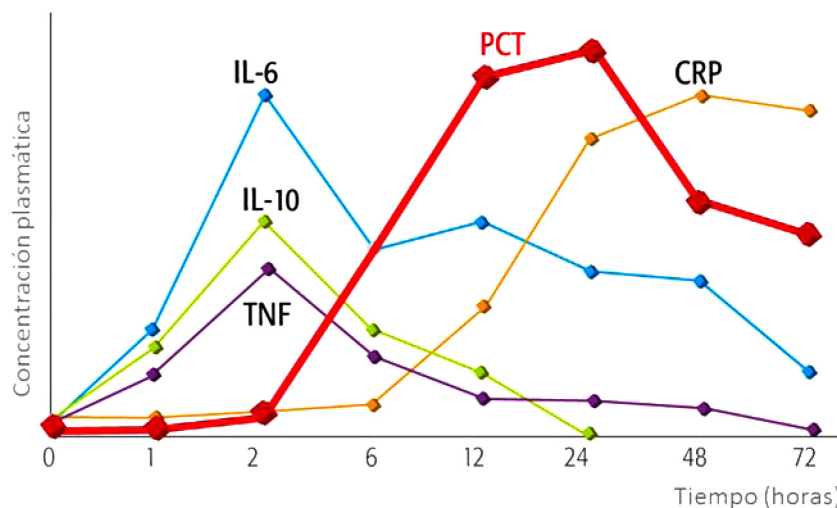
#### • *Citoquinas y quimioquinas*

Las citoquinas son moléculas que han sido ampliamente investigadas como biomarcadores de sepsis, dado que son importantes mediadores en la fisiopatología de esta; sin embargo, sus concentraciones en sangre también se incrementan en numerosas condiciones inflamatorias no infecciosas, tales como cirugía, trauma, enfermedades autoinmunes, etc. Esta falta de especificidad, junto con su cinética, alcanzando sus valores máximos a las 2-3 horas (Figura 3), su corta semivida plasmática y baja estabilidad biológica suponen una limitación para su uso en el diagnóstico de la infección y sepsis. Probablemente sea en el ámbito de los cuidados intensivos del neonato en el que mayor utilidad tenga la determinación de *interleuquina (IL)-6*, especialmente en la sangre del cordón umbilical, como marcador diagnóstico precoz de sepsis vertical en los recién nacidos con factores de riesgo infeccioso.

#### • *Proteínas o reactantes de fase aguda*

##### **Proteína C reactiva (PCR)**

La PCR es el prototipo, junto con el componente P sérico amiloide (SAP), de la familia de las pentraxinas cortas, incluida en la superfamilia de las pentraxinas, proteínas implicadas en la fase aguda de la inflamación. Se trata de una proteína reactante de fase aguda de síntesis hepática en respuesta a cualquier tipo de inflamación o daño tisular, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas, traumatismos, neoplasias, quemaduras, infartos tisulares, etc. Aunque la IL-6 es el principal estímulo para la síntesis de PCR, otras citoquinas como la IL-8 e IL-10 también intervienen en su producción. La interpretación de su concentración requiere de la disponibilidad de valores de referencia estratificados por sexo y edad, observándose un considerable incremento en pacientes mayores de 70 años.



**Figura 3:** Cinética de los biomarcadores de infección.

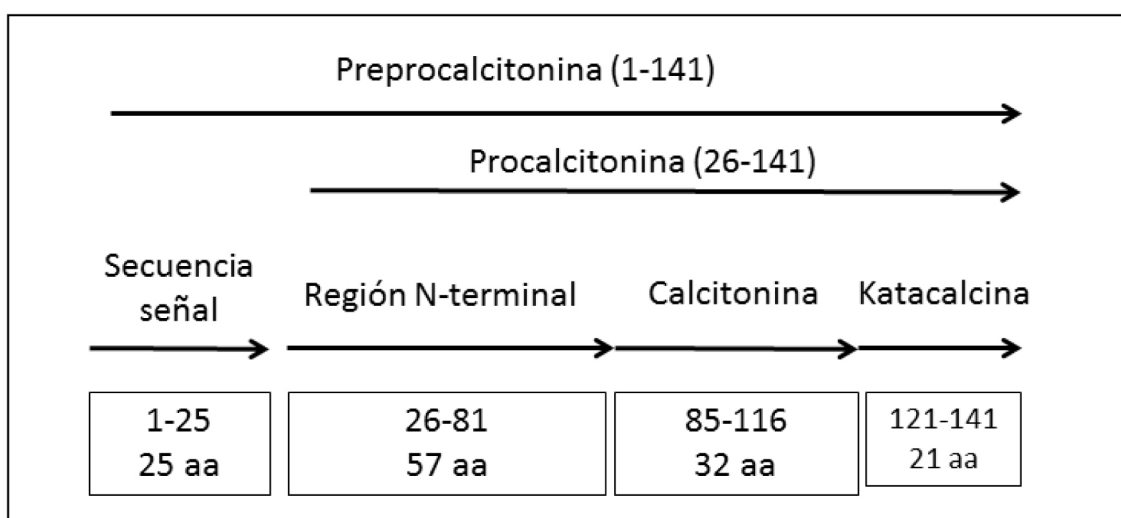
Además de por su baja especificidad, la utilidad de la PCR para el diagnóstico precoz de infección está limitada por su cinética, ya que comienza a elevarse a las 12 horas, y alcanza su concentración máxima a las 48 horas, con posterioridad a la elevación de otros biomarcadores de mayor utilidad diagnóstica como la procalcitonina (PCT) (Figura 3). Además el hígado continúa sintetizando PCR durante varios días, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que su concentración puede estar elevada aun cuando la infección esté remitiendo, circunstancia que limita su posible valor pronóstico y su utilización para guiar la terapia antibiótica.

A pesar de las limitaciones citadas, la PCR es una magnitud incluida en prácticamente todos los catálogos de pruebas de los laboratorios de urgencias de nuestro país y cuya medida se mantiene en las recomendaciones de determinadas sociedades, probablemente pendientes de revisión en base a los nuevos conocimientos relativos a marcadores biológicos de infección. Así la Asociación Española de Pediatría (AEPED) incluye dicha medida en el algoritmo diagnóstico de la sepsis del recién nacido o en la evaluación del niño con sospecha de meningitis; o la Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES) en el protocolo de manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los SU. También la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) considera como signo analítico de "alarma pancreática" o de severidad de la pancreatitis aguda una PCR >150 mg/L o su elevación progresiva en 48 horas.

### Procalcitonina (PCT)

La PCT es el precursor polipeptídico de la calcitonina (CT), hormona implicada en la homeostasis del calcio y que es sintetizada a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. En condiciones fisiológicas la transcripción del gen y formación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) ocurre selectivamente en determinadas células: las células C de la tiroides y algunas células neuroendocrinas del pulmón. A partir de este ARNm se sintetiza

la preprocalcitonina, formada por 141 aminoácidos, precursor de la PCT, un péptido de 116 aminoácidos y 12793 Da. La PCT está constituida por una región aminoterminal de 57 aminoácidos (N-PCT), una región media, la calcitonina de 32 aminoácidos (CT), y una región carboxiterminal con 21 aminoácidos, la katacalcina o péptido-I carboxiterminal de CT (CCP-I). Por acción de la prohormona convertasa, la PCT se fragmenta en NPCT y el conjugado CT- CCP-I que nuevamente por proteólisis se transforma en CT inmadura, que tras un proceso de amidación en los gránulos C de las células del tiroides se convierte en CT madura, y CCP-I libre (Figura 4). Dado que la conversión de la PCT en CT se produce antes de la secreción al torrente sanguíneo, y que sólo una débil transcripción extratiroidea del gen CALC-I ocurre en ausencia de infección, la concentración de PCT en individuos sanos es muy baja y valores inferiores a 0,05 ng/mL son considerados normales.



**Figura 4:** Esquema de la síntesis de calcitonina con todos sus precursores (PCT y sus péptidos constituyentes).

En situaciones de inflamación sistémica se produce una activación generalizada de la expresión del gen CALC-I, de manera que todo el organismo se comporta como una glándula endocrina. Si en condiciones normales sólo se detecta el ARNm de la calcitonina en tiroides y pulmón, en las sepsis puede encontrarse en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro. La elevación de las concentraciones de precursores de CT en sangre durante la infección se produce casi exclusivamente a expensas de las células extratiroideas, actuando como estímulos las endotoxinas bacterianas y las citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, apenas hay incremento de la CT madura en sangre, dado que fuera del sistema neuroendocrino las células carecen de los gránulos y enzimas necesarios para su procesamiento. Además, las propias señales secretadas durante la infección bacteriana, que actúan como estímulo de la síntesis de PCT, inhiben su conversión en CT. Sin embargo, en la infección vírica la concentración de PCT es baja, debido a la acción del interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), citoquina liberada durante la misma.

Respecto a su cinética, la inducción de la PCT es rápida, detectándose a las 3-6 horas tras



el estímulo bacteriano, alcanzando el pico a las 12-24 horas y con una vida media de 24 horas (Figura 3). La vía específica de eliminación de la PCT no ha sido establecida, aunque probablemente sea degradada por proteólisis. Según los estudios realizados por Meisner y cols., la excreción renal de PCT es minoritaria, aproximadamente un tercio de la concentración plasmática, y por tanto, sus concentraciones en sangre no se verán afectadas como consecuencia de una insuficiencia renal. Jensen y cols. apuntan que, aunque la evidencia actual es limitada, la PCT parece no perder utilidad diagnóstica en pacientes con insuficiencia renal, cualquiera que sea el grado de la misma.

No se puede afirmar que la PCT es el biomarcador ideal de infección, ya que se pueden observar incrementos de su concentración en condiciones no infecciosas. En los neonatos se encuentran concentraciones elevadas de forma fisiológica en sus primeras 48 horas de vida, período que algunos autores amplían hasta las 60 horas, con concentraciones incluso más elevadas en prematuros. Por otra parte, en situaciones críticas, como politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis, cirugía mayor, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc., también pueden encontrarse concentraciones elevadas de PCT. A pesar de ello, en la actualidad es el biomarcador más útil en el diagnóstico de la infección y predicción de bacteriemia (Tabla 2), la valoración de la severidad, la toma de decisiones respecto a la instauración del tratamiento antibiótico y de la respuesta al mismo, siendo una herramienta útil en la monitorización del tratamiento antibiótico.

Situación clínica	Concentración de PCT		
	<0,1 ng/mL Bajo riesgo de bacteriemia	0,1-0,5 ng/mL Moderado riesgo de bacteriemia	> 0,5 ng/mL Alto riesgo de bacteriemia
No criterios clásicos de sepsis qSOFA ≤ 1	No	Valorar individualmente <sup>1</sup>	Sí
Criterios clásicos de sepsis	Valorar individualmente <sup>1</sup>	Sí	Sí
Sepsis grave-shock séptico qSOFA ≥ 2	Sí	Sí	Sí

Valorar en función del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, administración previa de antibioterapia, situación del paciente (inmunosupresión, neutropenia), foco de infección identificado.

**Tabla 2:** Recomendaciones para la toma de hemocultivos en el Servicio de Urgencias en función de la concentración de PCT y la situación clínica del paciente (tomado de Grupo INFURG-SEMES).

Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias.

Rev Esp Quimioter 2017.

En el contexto de la infección y sepsis, la bibliografía sobre PCT es extensa, desde que en 1993 se describió por primera vez la asociación de ésta con la PCR. Un gran número de estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico de la PCT, en la mayoría de ellos en comparación con la PCR, tanto en el contexto de la urgencia hospitalaria como en el paciente crítico. En el meta-análisis clásico de Simmons y cols., la PCT presentó un rendimiento superior al de la PCR para el diagnóstico de la infección bacteriana frente a otras causas

de inflamación no infecciosa y para la diferenciación entre infección bacteriana y vírica, conclusión similar a la de revisiones más recientes.

El rendimiento de la PCT ha sido también evaluado como biomarcador diagnóstico en la meningitis bacteriana, en la neutropenia febril, la detección de la neumonía asociada a ventilación mecánica, la sepsis neonatal, la predicción de bacteriemia (Tabla 2) y el diagnóstico diferencial de la pielonefritis aguda. La PCT es además útil en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) para la toma de decisiones, con respecto a la necesidad de ingreso hospitalario y a la obtención de información pronóstica, evaluada conjuntamente con escalas como CURB-65, FINE o *Pneumonia Severity Index* (PSI), y como signo de alarma pancreática en pacientes con pancreatitis aguda.

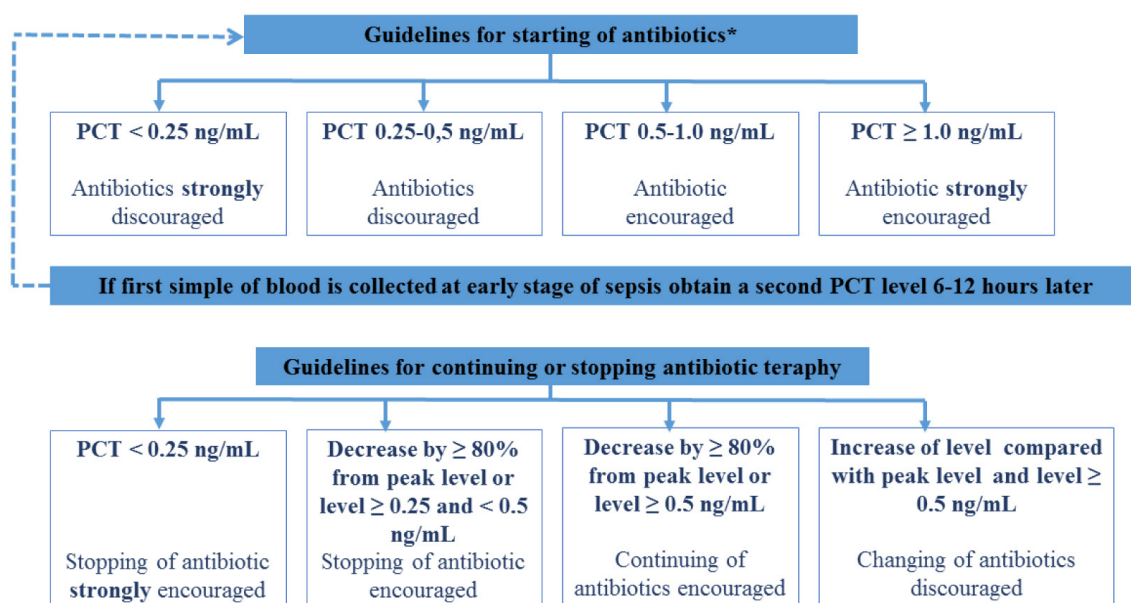
Dado el daño potencial asociado con la prolongación innecesaria de la terapia antimicrobiana, en los pacientes con sepsis y shock séptico se recomienda la evaluación diaria para una posible modulación del tratamiento antibiótico, asociándose a un descenso de las tasas de mortalidad. En este sentido, y desde la publicación del estudio PRORATA, a partir de cuyos resultados se propuso el algoritmo que se muestra en la Figura 5, son numerosos los estudios que han evaluado la utilidad de la PCT para guiar la terapia antibiótica en pacientes con infección grave y sepsis. Aunque muchos de estos estudios confirman la utilidad de la PCT, en comparación a otras estrategias, como herramienta para acortar la duración del tratamiento antimicrobiano sin modificar la supervivencia o incluso mejorándola, la controversia se mantiene en la actualidad con la reciente publicación de los estudios *Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study* (SAPS) y *Sodium Selenite and Procalcitonin Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis* (SISPCT). La reciente actualización de la CSS sugiere que:

1. *“Las concentraciones de PCT pueden servir de apoyo para acortar la duración de la terapia antimicrobiana”.*

2. *“Las concentraciones de PCT pueden ser utilizadas para la toma de decisiones respecto a la retirada de la terapia empírica en pacientes con sospecha inicial de sepsis, pero con una evidencia clínica limitada posterior de infección”.*

Finalmente, y con respecto a su valor como biomarcador pronóstico, a pesar de que su concentración está relacionada con la severidad de la sepsis, los hallazgos son controvertidos. El meta-análisis reciente de Liu y cols. concluye que el valor pronóstico de la PCT es moderado, con AUC ROC inferior a 0,8 e incluso cuando se analizó en distintos subgrupos, tales como los pacientes ingresados en UCI y los pacientes con criterios de sepsis grave y shock séptico. Además, este rendimiento puede variar en función de la severidad de la sepsis. Para mejorar el rendimiento, algunos autores han introducido el concepto de *“clearance o aclaramiento de procalcitonina”*, basado en la determinación seriada del biomarcador, como predictor de supervivencia, de forma que la demostración de la falta de aclaramiento de PCT en un determinado período de tiempo o un aclaramiento inferior a un determinado porcentaje se asociaría con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis.

Sin embargo, este dato no debe ser interpretado nunca de forma aislada, sino en combinación con los datos clínicos del paciente y otras variables como las escalas de severidad y disfunción orgánica. Son necesarios más estudios para consensuar un punto de corte que permita definir el "no-aclaramiento" de PCT y los intervalos de tiempo más adecuados para realizar las mediciones del biomarcador. En la Tabla 3 se recogen los principales estudios sobre dicho valor pronóstico.



**Figura 5:** Estrategia para el inicio, continuación y cambio de antibióticos.

Estudio	Diseño	Evento	Cutoff	Mortalidad	Severidad	Resultados
Azevedo y cols.	Prospectivo	Mortalidad en UCI	$\Delta 24h$	17,9 %	SG/SS	No informa datos de rendimiento diagnóstico
De Azevedo y cols	Prospectivo	Mortalidad en UCI	$\Delta 24h \geq 73\%$ $\Delta 48h \geq 25\%$	25,4 %	SG/SS	AUC ROC: 0,76 (S: 76,3%/E: 67,9%) AUC ROC: 0,76 (S:73,8%/E:64,3%)
Lipińska-Gediga y cols.	Prospectivo	Mortalidad	$\Delta \text{día} 3$ $\Delta \text{día} 5$	48 %	SG/SS	No informa datos de rendimiento diagnóstico
Suberviola y cols.	Prospectivo	Mortalidad hospitalaria	$\Delta 72h \geq 70\%$	21,6 %	SS	AUC ROC: 0,79 (S: 94,7%, E: 53%)
G <sup>a</sup> de Guadiana y cols.	Prospectivo	Mortalidad hospitalaria	$\Delta 48h \geq 40\%$	28 %	SG/SS	AUC ROC: 0,66 (S: 64,3%, E: 62,5%)
Karlsson y cols	Prospectivo	Mortalidad hospitalaria	$\Delta 72h > 50\%$	25,6 %	SG/SS	Mortalidad $\Delta 72h > 50\%$ : 12,2% Mortalidad $\Delta 72h < 50\%$ : 29,8%
Ruiz Rodríguez y cols	Prospectivo	Mortalidad en UCI	$\Delta 48h > 50\%$	66,7 %	SS	AUC ROC: 0,86 (S: 89%, E: 71%)
Schuetz P y cols	Prospectivo	Mortalidad en UCI Mortalidad hospitalaria	$\Delta 72h > 60\%$	17,6 % 29,4 %	SG/SS	AUC ROC: 0,71; VPn: 93% AUC ROC: 0,67; VPn: 84%
Huang y cols	Prospectivo	Mortalidad a los 28 días	$\Delta 48h$ $\Delta 96h$	16,7%	SG/SS	No informa datos de rendimiento diagnóstico

**Tabla 3:** Características de los principales estudios evaluando el valor pronóstico del aclaramiento de PCT en pacientes críticos con sepsis.

### **Pentraxina-3 (PTX-3)**

La PTX-3 es una proteína secretora perteneciente a la familia de las pentraxinas largas, incluida en la superfamilia de las pentraxinas, reconocidas como componentes clave de la inmunidad innata humoral. Es secretada por distintos tipos celulares, incluyendo los neutrófilos polimorfonucleares, en respuesta a señales proinflamatorias como la IL-1 y el TNF- $\alpha$ . Así, la PTX-3 juega un papel esencial en las fases precoces de la inflamación y sus concentraciones aumentan de forma rápida en condiciones inflamatorias, de forma similar a otros reactantes de fase aguda. Precisamente esta característica limita, al igual que en el caso de la PCR, su utilidad como marcador diagnóstico de infección, dado que sus valores aumentan en una amplia variedad de situaciones inflamatorias no asociadas a infección y de hecho, el incremento de su concentración es un marcador pronóstico en el SRIS.

En pacientes con infección y sepsis los resultados son controvertidos. En el estudio *Albumin Italian Outcome Sepsis* (ALBIOS), recientemente publicado, los cambios de su concentración en los primeros días, pero no las concentraciones valoradas de forma aislada, fueron predictores independientes de mortalidad a los 90 días. Aunque son necesarios más estudios, probablemente PTX-3 es un marcador pronóstico prometedor, tanto en pacientes críticos como en el subgrupo de pacientes con infección.

### **Proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP)**

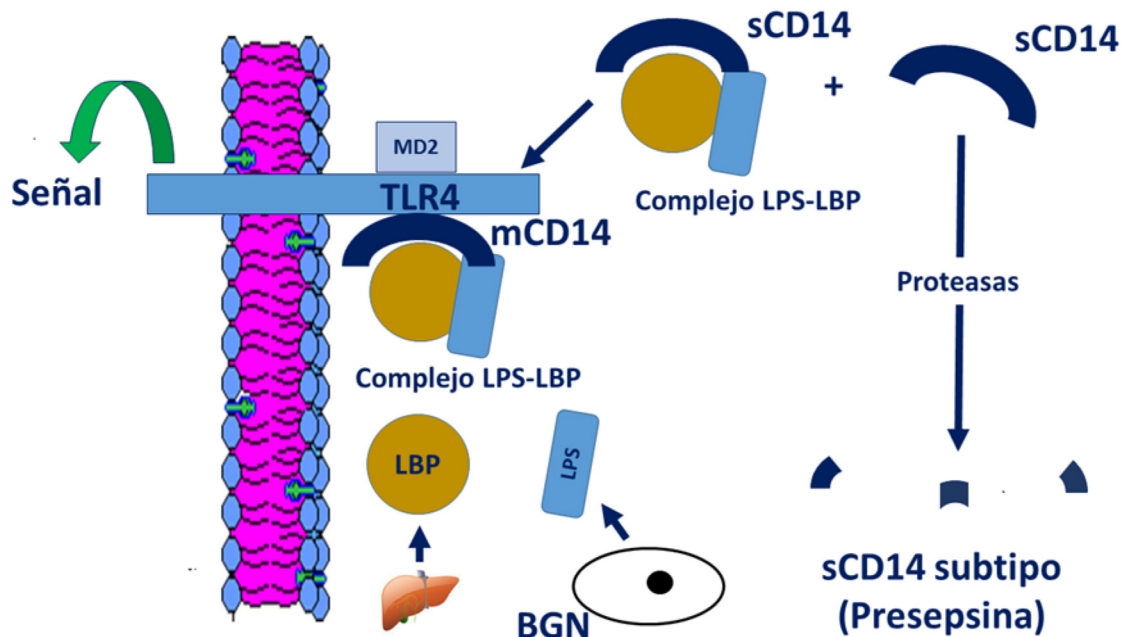
La proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP) es un reactante de fase aguda de síntesis hepática que forma un complejo con los lipopolisacáridos (LPS), que a su vez actúa como señal para la producción final de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios.

Aunque se dispone de un ensayo automatizado para su medida, su posible utilidad diagnóstica y pronóstica es escasa. Así, dos meta-análisis recientes concluyen que la LBP carece de valor en el diagnóstico de sepsis. Tampoco la medida al ingreso o su medición seriada en pacientes críticos con sepsis y shock séptico ha demostrado ser un marcador útil como predictor de mortalidad.

### **Receptores de superficie celular y formas solubles**

#### **Fracción soluble del antígeno de diferenciación CD14 subtipo**

El antígeno de diferenciación, expresión procedente del inglés cluster of differentiation, 14 es una glicoproteína expresada en la superficie de la membrana (mCD14) de diferentes subtipos celulares, que sirve como receptor de alta especificidad para el complejo formado por los LPS, componente de la pared celular de las bacterias Gram negativas (BGN), y la LBP, o para agentes de superficie de bacterias Gram positivas, de forma que el complejo formado activa al receptor TLR4 activando una cascada proinflamatoria e iniciando la reacción de respuesta del huésped frente a la infección. El CD14 también se encuentra circulante como fracción soluble, que por acción de proteasas generan una forma truncada (sCD14 subtipo), denominada presepsina (Figura 6).



**Figura 6:** Mecanismo de secreción de la presepsina. BGN: bacteria gram negativo; mCD14: CD14 de membrana; sCD14: fracción soluble CD14; sCD14-ST: fracción soluble CD14 subtipo (Presepsina); LPS: lipopolisacárido; LBP: proteína fijadora de LPS; TLR4: toll-like-receptor 4; MD2: Co-proteína of TLR4.

La presepsina es uno de los biomarcadores que mayor atención ha acaparado en los últimos años, debido a la disponibilidad de un ensayo *Point of Care Testing* (POCT) automatizado, a la numerosa bibliografía publicada en los últimos años y por la disponibilidad de puntos de corte para la interpretación de su medida (Tabla 4).

Presepsina (pg/mL)	Interpretación
<200	Exclusión de sepsis (VPN: 98%)
200-300	Infección sistémica improbable
300-500	Posible sepsis
500-1000	Riesgo moderado de progresión a sepsis grave/shock séptico. Incremento del riesgo de eventos desfavorables
≥ 1000	Alto riesgo de progresión a sepsis grave/shock séptico. Alto riesgo de eventos desfavorables (similar a un APACHE II > 25)

VPN: Valor predictivo negativo; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**Tabla 4:** Puntos de corte para la interpretación de la concentración de presepsina (Tomado de [www.pathfast.de](http://www.pathfast.de)).

Su valor ha sido estudiado en distintos contextos (SUH, UCI) y tipos de pacientes (oncológicos, niños, neonatos, etc). Sin embargo, los datos no son concluyentes. Aunque meta-análisis recientes confirman que la presepsina presenta un buen rendimiento para el diagnóstico de sepsis, la heterogeneidad de los estudios en cuanto a su diseño, población incluida, criterios utilizados para la clasificación de los pacientes e incluso el tipo de muestra utilizada para su medición, obliga a tomar con cautela estos datos iniciales. Además,

algunos estudios sugieren la necesidad de utilizar puntos de corte diferentes en pacientes con enfermedad renal crónica e insuficiencia renal aguda, una de las principales disfunciones orgánicas que se observan en los pacientes con sepsis. Por otra parte, al igual que para la PCT, se observa un incremento de su concentración en las primeras horas de vida, con valores ligeramente superiores en neonatos pretérmino, lo cual debe ser tenido en cuenta para su uso en el diagnóstico de la sepsis neonatal.

También su valor pronóstico ha sido evaluado y aunque los valores de presepsina tanto al ingreso como en las mediciones seriadas han sido superiores en pacientes fallecidos, el rendimiento expresado como AUC ROC ha sido escaso. No se dispone actualmente de estudios randomizados que permitan extraer conclusiones sobre la utilidad de presepsina para monitorizar la terapia antibiótica.

### **Fracción soluble del receptor de activación mieloide (sTREM-1)**

*Triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (TREM-1) es una inmunoglobulina con función de receptor que se expresa de forma específica en la superficie de los monocitos y neutrófilos y cuya forma soluble (sTREM-1), denominada *fracción soluble del receptor de activación mieloide-1*, aumenta en la circulación en el curso de los procesos infecciosos. Los datos iniciales sobre este biomarcador demostraron su posible valor en el paciente con sepsis, dada la asociación de sus concentraciones con la severidad del proceso y el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, estos datos no han sido confirmados en estudios posteriores, en los que marcadores clásicos como la PCT demostraron mayor rendimiento diagnóstico o el valor pronóstico no mejoró al de algunas de las escalas de severidad y disfunción orgánica. Además, s-TREM presenta limitaciones en ciertas poblaciones, tales como ancianos y pacientes inmunocomprometidos, en los que la incidencia de infección es creciente.

### **Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)**

El sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) contiene en su estructura un receptor, denominado *receptor del sistema activador del plasminógeno tipo uroquinasa* (uPAR), que se expresa en distintos tipos celulares, incluyendo los neutrófilos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos, ciertas células tumorales y células del endotelio vascular. Tanto uPAR, como su ligando uPA, están implicados en numerosas funciones inmunológicas, incluyendo la migración celular, adhesión, angiogénesis y proliferación celular. Después de la escisión de su ligando desde la superficie celular, la forma soluble de uPAR, denominada suPAR, puede ser detectada en la sangre y otros líquidos biológicos, de forma que la inflamación secundaria a la activación del sistema inmune de origen diverso, incluyendo la infección, provoca un incremento de sus concentraciones en los líquidos biológicos, por lo que podría ser considerado un marcador inespecífico de la presencia, severidad y pronóstico de enfermedad. Precisamente por estas características, su posible valor se basaría en la asociación entre el incremento de sus concentraciones sanguíneas y un peor

pronóstico asociado en enfermedades infecciosas y no infecciosas, incluyendo la enfermedad cardiovascular (ECV).

### Expresión de CD64 en los neutrófilos

La expresión del antígeno CD64 en los neutrófilos ha sido evaluada como biomarcador de infección y sepsis en los últimos años. Dicho antígeno actúa como receptor de alta afinidad para la fracción Fc de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina G, actuando como mediador de la fagocitosis. A diferencia de su expresión en los monocitos, en los neutrófilos no activados su expresión en la membrana es muy baja y aumenta notablemente como consecuencia de la activación por citoquinas pro-inflamatorias, alcanzando niveles diez veces superiores a los que se observan en ausencia de dicha activación, por lo que se supone sería un buen marcador con una buena capacidad para la discriminación de los neutrófilos activados.

Son varias las características que hacen que CD64 pueda ser un buen biomarcador de infección: 1) su expresión en los neutrófilos no activados es baja y se incrementa tras la activación en pocas horas, retornando rápidamente a sus valores basales al desaparecer el estímulo y 2) es una magnitud relativamente estable en sangre, y se requiere un volumen pequeño para su determinación. Sin embargo, presenta como principal limitación la necesidad de técnicas difícilmente utilizables en un laboratorio de urgencias, como es la citometría de flujo, y su valor pronóstico es controvertido.

#### • **Biomarcadores de activación endotelial**

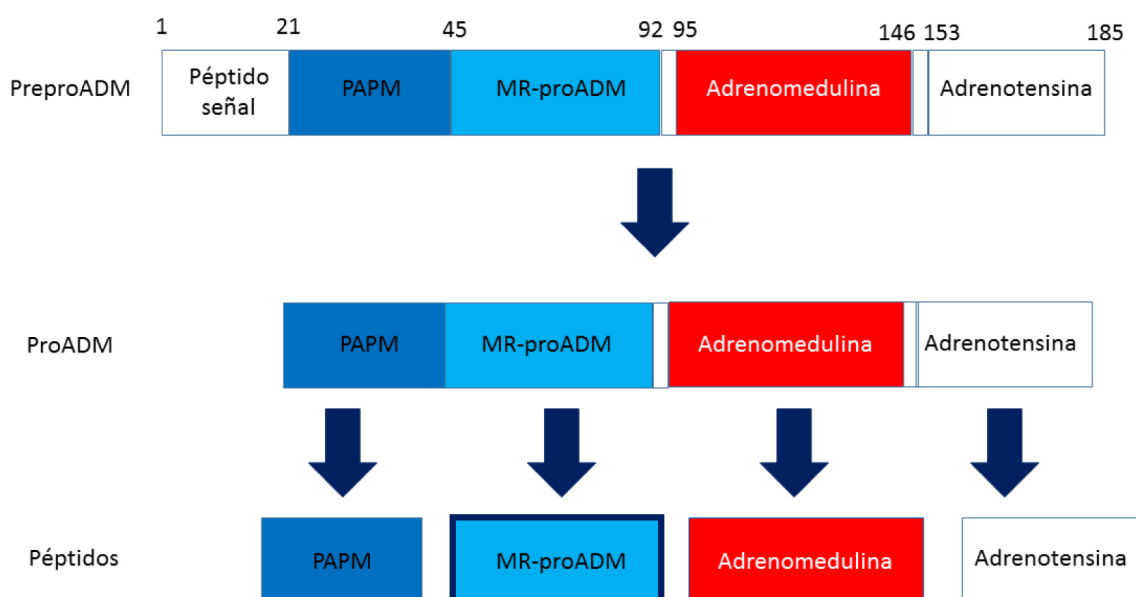
Las alteraciones a nivel microvascular que afectan a la célula del endotelio son la base del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), que puede acompañar a la sepsis. La activación de dichas células por mediadores de infección como los LPS en bacterias Gram negativas, o el ácido lipoteicoico en bacterias Gram positivas, o por citoquinas como la IL-1 $\beta$  o el TNF $\alpha$  genera una compleja respuesta de tipo proinflamatoria y protrombótica, caracterizada por la expresión de muchas moléculas implicadas en la fisiopatología de la sepsis. Entre ellas, **endothelial cell specific molecule-1** (ESM-1), conocida como **endocan**, glicoproteína soluble que puede ser detectada en la sangre y que es expresada en la superficie de la célula endotelial a nivel renal y pulmonar, ha demostrado en algunos estudios estar asociada con la severidad de la sepsis, ser un factor predictor de SDMO y de mortalidad en pacientes críticos con sepsis grave y shock séptico.

#### • **Biomarcadores relacionados con la vasodilatación**

##### **Pro-adrenomedulina**

La adrenomedulina (ADM) es una hormona peptídica identificada por primera vez en 1993 en extractos de un feocromocitoma, que se sintetiza en forma de preprohormona o preproadrenomedulina. Formada por 185 aminoácidos, que por liberación del péptido señal

da lugar a la formación de la prohormona proadrenomedulina, formada por tres péptidos vasoactivos, la adrenomedulina (ADM), la fracción aminoterminal de la proadrenomedulina (PAMP) y la fracción carboxiterminal o adrenotensina, y una región sin función conocida, la fracción media de la proadrenomedulina (MR-proAMP) (Figura 7).



**Figura 7:** PAMP: Fracción aminoterminal de la proadrenomedulina; MR-proADM: Fracción media de la proadrenomedulina.

La ADM presenta una amplia distribución tisular y se ha descrito un incremento de sus niveles asociados a la enfermedad infecciosa, pero también a otras enfermedades como la patología cardiovascular o la cirrosis. Su posible utilidad como biomarcador presenta limitaciones derivadas de su corta vida media, la unión a proteínas plasmáticas y su inestabilidad. Es por ello por lo que se recurre a la medida de la fracción MR-proAMP (45-92), que presenta una mayor estabilidad y se sintetiza en cantidades estequiométricas, por lo que su concentración es una medida indirecta de la concentración de la adrenomedulina.

Las principales utilidades de la medida de MR-proAMP son la estratificación del riesgo en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la estimación del pronóstico y supervivencia del paciente crítico.

En los SUH de nuestro país, el foco respiratorio es la localización principal de infección, representando la NAC un 29,4 % del total de la patología infecciosa respiratoria. Así, el MR-proADM es un marcador útil como predictor independiente de complicaciones asociadas y de mortalidad a corto y largo plazo, mejorando su capacidad predictiva en combinación con escalas como CURB-65 o PSI. Precisamente esta característica puede ser útil para la toma de decisiones sobre la necesidad de ingreso o tratamiento ambulatorio de pacientes con NAC.



En el paciente crítico, el valor pronóstico de la determinación al ingreso de MR-proADM es controvertido, especialmente cuando se compara con el de las escalas SOFA o APACHE II. Estudios recientes sugieren que la medida inicial de MR-proADM es más útil como marcador pronóstico que la de otros biomarcadores, es independiente del grado de severidad de la disfunción orgánica, de la etiología y foco de la infección y de la presencia de insuficiencia renal aguda al ingreso, y mejora el rendimiento de las escalas clínicas de gravedad habitualmente utilizadas en la UCI.

- **Otros biomarcadores de infección/sepsis**

#### **Recuento de granulocitos inmaduros**

Clásicamente un recuento de formas bandas o cayados > 10 % del recuento diferencial leucocitario era considerado como uno de los criterios de identificación de SRIS en las definiciones Sepsis-1 y Sepsis-2. La disponibilidad en los contadores hematológicos de nuevas tecnologías permite la obtención del recuento de granulocitos inmaduros, que incluye a su vez el recuento de promielocitos, mielocitos y metamielocitos, todas ellos precursores de los neutrófilos polimorfonucleares. Es el caso del *Delta Neutrophil Index* (DNI) en los analizadores ADVIA o el *Granulocytes Immatures* (GI) en los equipos Sysmex. Su determinación ha demostrado un rendimiento superior al de otros biomarcadores clásicos para diferenciar el origen infeccioso o no infeccioso del SRIS. Se deben realizar más estudios que ayuden a clarificar el posible valor de este biomarcador.

## **4. OTROS BIOMARCADORES ÚTILES EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON SEPSIS: LACTATO**

A diferencia de la PCT o la PCR, el lactato no es un biomarcador de infección y por lo tanto tradicionalmente no ha sido utilizado como herramienta para el diagnóstico de sepsis, aunque una concentración  $\geq 2$  mmol/L es considerada como criterio diagnóstico de shock séptico en la reciente definición Sepsis-3.

La producción de lactato es consecuencia de la respiración anaeróbica en condiciones de hipoperfusión, por lo que la concentración de lactato en sangre es el mejor marcador de hipoxia tisular. Refleja la gravedad de la hipoperfusión, que contribuye a la disfunción orgánica y, por tanto, está asociada directamente con la mortalidad.

Aunque un lactato  $\geq 4$  mmol/L es recogido en las recomendaciones de SSC como marcador de hipoperfusión tisular asociado a un incremento del riesgo de mortalidad, algunos estudios concluyen que el punto de corte óptimo del lactato al ingreso en UCI como predictor de mortalidad es el valor de 2,5 mmol/L, aunque este hallazgo no ha sido confirmado por otros autores. Otros recomiendan utilizar como factor predictor el *aclaramiento de lactato*, definido como el descenso de la concentración de lactato tras el tratamiento respecto a la concentración inicial, aunque no existe acuerdo sobre el punto de corte más adecuado

como predictor de supervivencia. En cualquier caso, la normalización de sus niveles es uno de los objetivos en la reanimación inicial del paciente con sepsis.

## CONCLUSIONES

- En este tema se revisan los biomarcadores más utilizados en la actualidad en la práctica clínica (PCR y PCT), así como otros que podrían ser denominados como “emergentes”, algunos de ellos ya medibles mediante ensayos automatizados que podrían permitir su incorporación a la práctica clínica (presepsina, LBP,...).
- A pesar del amplio número de biomarcadores con un posible valor en el manejo de la patología infecciosa, se puede concluir que ninguno de ellos puede ser considerado como un biomarcador de infección “ideal”, y por lo tanto la investigación de nuevos marcadores es un área de investigación abierta y de plena actualidad. Probablemente, y debido a la complejidad de la respuesta del organismo humano frente a la infección, la estrategia más útil sea la combinación de los biomarcadores con escalas que integren otros datos, fundamentalmente de tipo clínico. Sin embargo, algunos autores han sugerido recientemente que *“continuar en la búsqueda del biomarcador “mágico” para el diagnóstico de sepsis puede resultar infructuoso”*.
- Respecto al futuro, existe un creciente interés por los sistemas de identificación rápida y directa en sangre u otros sistemas biológicos, tales como la reacción en cadena de la polimerasa o los sistemas MALDI-TOF o más recientemente IRIDICA, la detección de ADN circulante y la identificación de los polimorfismos genéticos asociados a una mayor susceptibilidad a la sepsis.

## BIBLIOGRAFÍA

**Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al.** Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect* 2015;71:136–9.

**de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al.** Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819-27.

**Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ.** suPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:S33-4.

**Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J.** [Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32:177–90.

**Julián-Jiménez A, Candel F, González del Castillo J, en representación del Grupo INFURG-SEMES.** Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30: 245-256.

**Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L.** Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0129450.

**Pierrakos C, Vincent JL.** Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.

**Salinas M, López-Garrigós M, Uris J, Leiva-Salinas C, Resto de Miembros del Grupo Piloto para la Adecuación de la Demanda de Pruebas de Laboratorio (REDCONLAB).** Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2014;26:450-8.

**Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al.** [Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: The INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES)]. *Emergencias* 2013;25:368–78.

**Perner A, Gordon A, De Backer, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al.** Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med*. 2016;42:1958-1969.

**Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552.

**Vincent JL.** The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. *PLoS Med* 2016; 13: e1002022.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4017-0 – Mayo 2018 (recibido para publicación Junio 2017).