

Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis

Jéssica María Londoño Agudelo¹, César Daniel Niño Pulido¹,
Natalia Andrea Hoyos Vanegas², Fabián Alberto Jaimes Barragán³

RESUMEN

Introducción: la sepsis es un fenómeno clínico muy complejo tanto en su definición como en su fisiopatología. Hasta ahora su diagnóstico se ha basado solo en los síntomas y signos clínicos junto con los hallazgos de las pruebas de laboratorio. Por esta razón se ha tratado de encontrar biomarcadores que puedan identificar la sepsis o descartarla y servir como guía para el tratamiento.

Objetivos: esta revisión describe los biomarcadores más estudiados en sepsis y su uso potencial, junto con la experiencia lograda con la investigación al respecto en Medellín, Colombia.

Metodología: se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de *PubMed* y se hizo un análisis crítico de la literatura más relevante incluyendo los estudios publicados en Colombia sobre este asunto.

Resultados y conclusiones: se han estudiado más de 180 biomarcadores, la mayoría con fines de diagnóstico temprano y de pronóstico. Ninguno ha sido lo suficientemente sensible y específico como para recomendarlo de rutina en la práctica clínica. La procalcitonina es, probablemente, el biomarcador más promisorio hasta ahora; es indudable que esta línea de investigación debe continuar abierta y en crecimiento.

PALABRAS CLAVE

Choque Séptico; Diagnóstico; Pronóstico; Sepsis

SUMMARY

Use of biomarkers for diagnosis and treatment of sepsis

Background: Sepsis is a very complex clinical phenomenon in both its definition and pathophysiology. So far its diagnosis has been based only on clinical symptoms and signs together with

¹ Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² MD. Universidad de Antioquia

³ MD, Internista. Profesor del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Correspondencia: Jéssica María Londoño Agudelo; jessi558@gmail.com

Recibido: agosto 06 de 2012

Aceptado: noviembre 21 de 2012

the results of some laboratory tests. However, efforts are being done to find biomarkers that are able to identify sepsis or rule it out, and to serve as guide for treatment.

Objective: This review describes the most thoroughly studied biomarkers of sepsis and their potential use, as well as the experience achieved in Medellín, Colombia, with research in this field.

Methods: A search on this subject matter was carried out in PubMed, and a critical analysis was done of the most relevant papers found including those published in Colombia.

Results and conclusions: More than 180 biomarkers have been studied, most of them for diagnostic and prognostic purposes. Unfortunately, none of them has exhibited the sensitivity and specificity required to be recommended for routine clinical practice. So far, procalcitonin has been the most promising biomarker. Doubtless, this line of research should be continued and reinforced.

KEY WORDS

Diagnosis; Prognosis; Sepsis; Septic Shock

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un fenómeno clínico con signos y síntomas de naturaleza inespecífica y con una fisiopatología muy compleja, que involucra múltiples células y vías celulares tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, procoagulantes y anticoagulantes, del complemento y de la apoptosis. Las diversas definiciones de la sepsis utilizadas clínicamente dan cuenta apenas en parte de la heterogeneidad del fenómeno. La sepsis se define como una manifestación sistémica de una infección (sospechada o confirmada) que incluye criterios clínicos y/o de laboratorio (1). La sepsis grave incluye disfunción orgánica o hipoperfusión de tejidos (1), y el choque séptico está determinado por hipotensión refractaria (tabla 1) (2).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis

Sospecha de infección o infección documentada y algunas de las siguientes variables:

Variables generales

- Fiebre ($> 38,3$ °C)
- Hipotermia (< 36 °C)
- Frecuencia cardíaca (> 90 lpm) o > 2 DE* del valor normal para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance hídrico positivo (> 20 mL/kg en 24 horas)
- Hiperglicemia (glicemia > 140 mg/dL o $7,7$ mmol/L) en ausencia de diabetes

Variables inflamatorias

- Leucocitosis (leucocitos $> 12.000/\mu\text{L}$)
- Leucopenia (leucocitos $< 4.000/\mu\text{L}$)
- Leucocitos en el rango normal con más de 10% de formas inmaduras (bandas)
- Proteína C reactiva > 2 DE* por encima del valor normal
- Procalcitonina > 2 DE* por encima del valor normal

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mm Hg; presión arterial media > 70 mm Hg; o disminución de > 40 mm Hg de la presión arterial sistólica en adultos o < 2 DE* por debajo del valor normal para la edad)

Variables de disfunción de órganos

- Hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{\dagger} < 300$)
- Oliguria (gasto urinario $< 0,5$ mL/kg/h o 45 mmol/L durante las últimas dos horas, después de una resucitación adecuada con líquidos)

Continuación. Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis

Variables de disfunción de órganos (continuación)

- Aumento en la creatinina > 0,5 mg/dL
- Anormalidades en la coagulación (INR[‡] > 1,5 o TTP > 60 segundos)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/ μ L)
- Hiperbilirrubinemia (bilirubina total > 4 mg/dL o 70 μ mol/L)

Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia (por encima del límite normal del laboratorio)
- Disminución en el flujo capilar o piel moteada

*DE: desviaciones estándar; [‡]PaO₂/FiO₂: razón entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; [‡]INR: *international normalized ratio*

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, se han hecho múltiples intentos para propiciar el diagnóstico temprano y certero, uno de los cuales ha sido la búsqueda de biomarcadores sensibles y específicos. Un biomarcador es una característica medible de manera objetiva y es un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.

En otras palabras, es una medida cuantificable de la homeostasis biológica que define lo que es normal, dando un marco de referencia para predecir o detectar lo que es anormal (3).

Los biomarcadores en la sepsis se han propuesto para establecer el diagnóstico temprano, el pronóstico y la respuesta al tratamiento; para diferenciar entre infección bacteriana o por otro microorganismo, o entre gérmenes gramnegativos y grampositivos y, finalmente, para tomar y guiar las decisiones terapéuticas. Sin embargo, la ardua tarea de la búsqueda de un biomarcador ha tenido escasos resultados, ya que se han encontrado muy pocos con alguna utilidad clínica demostrable. Hasta la fecha se han evaluado alrededor de 178 biomarcadores diferentes en la sepsis, 101 en escenarios clínicos, con más de 3.370 estudios realizados (4), pero ninguno de ellos con resultados lo suficientemente válidos, relevantes y aplicables como para recomendar de manera inequívoca un marcador de uso generalizado.

Existen ciertas consideraciones importantes para la discusión sobre los biomarcadores en sepsis (3):

- La discordancia entre los estudios observacionales que investigan biomarcadores se debe, entre otros factores, a la alta variabilidad de las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas, a los distintos períodos en el curso clínico del cuadro durante los cuales se toman las muestras (especialmente urgencias frente a cuidado intensivo) y a factores de confusión adicionales como las proteínas transportadoras y los inhibidores circulantes que interaccionan con los biomarcadores.
- Para estudiar un biomarcador se requiere tener un diagnóstico certero de la enfermedad, es decir, una prueba de oro contra la cual se pueda comparar el biomarcador y elegir adecuadamente los "controles" asegurando que no tengan la enfermedad.
- No existe una prueba de oro para el diagnóstico temprano de la sepsis (5,6), por lo cual la prueba para comparar el biomarcador se deberá definir según el desenlace clínico que se quiera estudiar, y en general estará constituida por un conjunto de variables clínicas y de ayudas diagnósticas.

A continuación se presenta una síntesis de los biomarcadores más explorados y con más literatura en la actualidad (tabla 2).

Tabla 2. Biomarcadores más estudiados

Biomarcador (referencias)	Uso
Conteo de glóbulos blancos (12)	No se considera marcador diagnóstico ni pronóstico
Proteína C reactiva (9,38-40)	Predice la respuesta a la terapia Apoya el diagnóstico de sepsis con valores por encima de 5 a 10 mg/dL
Interleucina 8 (16,17,41,42)	Predicador de falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada Efecto discriminatorio modesto Se correlaciona moderadamente con la gravedad
Procalcitonina (28-30,32,43)	Distinción de un proceso inflamatorio por infección o por otra causa Diagnóstico de sepsis Estratificación del riesgo de progresión de la sepsis grave o el choque séptico Guía de la terapia con antibióticos
Interleucina 6 (16-18;28;44;45)	Marcador de la intensidad de la respuesta inflamatoria Diagnóstico de sepsis neonatal Distingue entre supervivientes y no supervivientes al día 28
Factor de necrosis tumoral α (19,25,36,46)	Distingue entre supervivientes y no supervivientes al día 28 en pacientes con choque séptico Se correlaciona con el APACHE II [†]
Endotoxina (17,20-22)	Diagnóstico de infección
sTREM-1* (22-24,47)	No está claro su papel en el diagnóstico Distingue entre supervivientes y no supervivientes al día 28
Dímero D (5,25,26)	Distingue entre supervivientes y no supervivientes al día 28; además, se correlaciona con el APACHE II [†] y la disfunción orgánica No está claro su papel en el diagnóstico

*sTREM-1: Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells; [†]APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.

Biomarcadores tradicionales

En esta categoría se encuentran la proteína C reactiva (PCR) y el conteo de glóbulos blancos (GB). La PCR es un reactante de fase aguda muy sensible para el diagnóstico de inflamación de cualquier causa y por lo tanto poco específico para el diagnóstico de infección. En el estudio de Sierra y colaboradores (7) los niveles de PCR fueron significativamente más altos en los pacientes con sepsis que en aquellos con otras condiciones inflamatorias o en los controles (18,9 mg/dL frente a 1,7 mg/dL y 0,21 mg/dL, respectivamente), y hubo correlación de sus niveles con el puntaje SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) y el lactato

sérico. En el estudio de Povoia y colaboradores (8) un nivel por encima de 5 mg/dL tuvo sensibilidad del 98,5% y especificidad del 75% para el diagnóstico de sepsis. En general, los estudios de PCR apoyan el diagnóstico temprano de sepsis con valores entre 5 y 10 mg/dL (9), pero está claro que no es posible descartar ni confirmar ningún diagnóstico únicamente con un valor aislado de PCR (10). Estudios más recientes (11,12) no han logrado demostrar una correlación entre los niveles de PCR iniciales y la gravedad de la enfermedad en los pacientes sépticos. Sin embargo, parece que la disminución de los valores de PCR en el tiempo se corresponde con el pronóstico a corto plazo en pacientes de unidades de cuidado intensivo

(UCI), como lo demuestra un estudio de 891 pacientes sépticos en el que la disminución de los valores de PCR fue significativamente más marcada en los supervivientes en comparación con los fallecidos, y la ausencia o lentitud de la disminución de la PCR se asoció con un riesgo de muerte tres veces mayor (13). De esta manera, si bien la PCR inicial puede ayudar a orientar el diagnóstico en presencia de un contexto clínico determinado, su valor aislado no es un buen marcador de gravedad, pero la determinación seriada podría dar algún indicio de la respuesta a la terapia.

Algo similar sucede con el conteo de GB, que actualmente no se considera marcador pronóstico ni diagnóstico de sepsis (12). En un estudio reciente no se halló diferencia en el conteo de GB de los pacientes con sospecha de infección y hemocultivos positivos y el de los que tenían hemocultivos negativos. Un conteo anormal en cualquier paciente con sospecha de infección tuvo 48% de sensibilidad para bacteriemia, y en el subgrupo de pacientes con hipotensión y sospecha de infección tuvo 79% de sensibilidad, pero es de resaltar que 21% de los pacientes hipotensos tenían un conteo normal (14).

Biomarcadores inmunológicos

Entre las citocinas, la IL-8 ha sido la única reportada con sensibilidad y especificidad por encima del 90%, pero en estudios con muy pocos pacientes (15). En una investigación con muestra de mayor tamaño se reportó sensibilidad del 63%, especificidad del 78% y área bajo la curva (AUC) de 0,71 (IC 95%: 0,59-0,83) para el diagnóstico temprano de sepsis, lo cual refieren como un efecto discriminatorio modesto (16). Igualmente, aunque hay una diferencia significativa entre los niveles de los pacientes con sepsis, sepsis grave o choque séptico, la capacidad de estratificar la gravedad no es clínicamente tan eficaz como la de otros biomarcadores como la procalcitonina (PCT) (16).

La IL-6 es un marcador de la intensidad de la respuesta inflamatoria, y como tal no es específica de las infecciones bacterianas. También aumenta en procesos autoinmunes, cirugías, infecciones virales y rechazo del trasplante (17). No es mejor que la PCT para el diagnóstico temprano de sepsis, y de forma similar a la IL-8 tiene sensibilidad del 67%, especificidad del 72% y AUC de 0,75 (IC 95%: 0,63-0,87) (16). Un campo en el que ha sido muy utilizada es el diagnóstico de

sepsis neonatal, ya que sus concentraciones aumentan y caen rápidamente, lo que permite un diagnóstico muy temprano (18).

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina producida por los macrófagos activados, que en estudios experimentales ha mostrado ser un mediador primario de los efectos deletéreos de las endotoxinas; no obstante, ha sido evaluado en estudios en humanos con resultados no muy alentadores (19). Lo anterior probablemente se deba a su vida media en el plasma extremadamente corta y al modo de liberación en "pulsos" de acuerdo con los estímulos inflamatorios e infecciosos.

La endotoxina ha sido un biomarcador muy investigado por varias décadas, aunque sin una utilidad clínica clara. El principal uso que se le ha dado es en el diagnóstico de infección y sepsis, pero ha mostrado niveles incrementados de manera inconsistente, diferentes tasas de sensibilidad y especificidad en distintos grupos de pacientes, y una falta de correlación entre los niveles circulantes y la gravedad de la infección y de la respuesta del hospedero (17). Sin embargo, en los últimos años se han hecho estudios con un nuevo ensayo aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) denominado *endotoxin activity assay* (EAA), en los que se ha demostrado un alto valor predictivo negativo (VPN) de la prueba en pacientes en UCI, lo que en individuos en riesgo de sepsis tendría algún grado de utilidad: VPN para infección por gramnegativos de 98,6% (IC 95%: 97,5-99,8%), con sensibilidad del 85% y especificidad del 44%, y VPN para cualquier infección de 94,8% (IC 95%: 93,6-97,1) (20,21).

El TREM-1 es un receptor de la membrana celular de los neutrófilos y monocitos cuyas concentraciones aumentan ante el contacto con componentes microbianos. Específicamente, se ha estudiado el TREM-1 soluble (sTREM-1) como un mejor marcador ya que se encontraron concentraciones muy elevadas en pacientes con sepsis (22) y se ha demostrado un buen valor discriminatorio (AUC de 0,97; IC 95%: 0,94-1,0; sensibilidad 96% y especificidad 89%) (23). No obstante, en otro estudio realizado en la Universidad de Antioquia en el que se incluyeron 616 pacientes que ingresaron por urgencias con sospecha de infección, el sTREM-1 no demostró tal utilidad diagnóstica ya que su AUC fue de 0,61 (24).

Biomarcadores de la cascada de la coagulación

La coagulación también ha sido objeto de estudio ya que su alteración es un fenómeno frecuente en la fisiopatología de la sepsis, y que ocurre incluso antes de las manifestaciones clínicas de gravedad. Se han encontrado alteraciones en aproximadamente 13 marcadores de la coagulación (dímero D, TP, TTP, PAI-1, sTM, IL-6, IL-10, IL-8, proteína C, TAFI (inhibidor del factor activador de la trombina), proteína S, antitrombina, TNF- α) (25), y es probable que esto influya en el pronóstico de los pacientes.

Kinasewitz (25) hizo un análisis basado en los datos del estudio PROWESS, un ensayo clínico con asignación aleatoria para probar la efectividad del drotrecogin alfa (proteína C activada recombinante) con 1.690 pacientes. En dicho estudio describieron el nivel basal de los biomarcadores en todos los pacientes y su evolución en los primeros siete días. Encontraron que los valores basales de dímero D (DD), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), trombosmodulina soluble (sTM), IL-6, IL-10, IL-8, proteínas C y S, inhibidor del factor activador de la trombina (TAFI), antitrombina y TNF- α mostraban una correlación significativa con el APACHE II ($p < 0,03$).

El DD es una proteína producida por la destrucción de la fibrina en múltiples situaciones. En el estudio mencionado (25), 99,7% de los pacientes con sepsis grave tenían elevación del DD y 93,4% tenían el TP prolongado, lo que evidencia la disfunción del sistema de coagulación presente en la sepsis. Asimismo, el DD se correlacionó con los cuartiles más altos del APACHE II ($p \leq 0,006$); con el síndrome de disfunción multiorgánica, que estaba presente en 6,7% de los pacientes con elevaciones leves del DD en comparación con 29,6% de los que tenían valores elevados ($p < 0,001$); y con mayor mortalidad intrahospitalaria: 55,6% de muertes en los pacientes con niveles altos en comparación con quienes no elevaron este marcador ($p < 0,001$).

Estos hallazgos se pudieron corroborar en nuestro medio con el estudio de HETRASE (26), un ensayo clínico controlado hecho en la Universidad de Antioquia sobre el uso de heparina no fraccionada para el tratamiento de la sepsis. En dicho estudio, la mortalidad por cualquier causa fue claramente mayor en los pacientes que tenían el DD por encima de 500 ng/mL en

comparación con los que lo tenían por debajo de este valor (21% frente a 2%, respectivamente, en el grupo de placebo; y 16% frente a 6%, respectivamente, en el grupo de heparina). En un estudio posterior de Rodeño y colaboradores (27) se encontró que la mortalidad también era significativamente diferente entre los terciles del DD; y en el análisis multivariado el dímero D se comportó como un factor pronóstico importante para mortalidad cuando los valores estaban por encima de 2.464 ng/mL (OR 3,45; IC 95%: 1,2-9,92).

En el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín se llevó a cabo un estudio para estimar las características operativas de tres biomarcadores (PCT, PCR y DD) para el diagnóstico de sepsis, por medio de un modelo estadístico innovador en el campo de la medicina: el análisis de clases latentes (ACL) (5). Dicho análisis intenta superar el inconveniente que tienen en común todos los estudios de diagnóstico en sepsis: la ausencia de una "prueba de oro", 100% sensible y específica para hacer comparaciones con mayor precisión. Se incluyeron 765 pacientes que ingresaron por urgencias con sospecha de infección, a saber: 505 con diagnóstico de sepsis (de los cuales 67% tenían sepsis grave), 148 sin infección y 112 con infección, pero sin sepsis. La infección más común fue la neumonía (23%), seguida de la infección del tracto urinario (17%) y la de tejidos blandos (16%). Se encontró que la AUC era de 0,55 para el DD; de 0,71 para la PCR y de 0,7 para la PCT (5). Lo anterior sugiere que, en términos de utilidad diagnóstica, la evidencia parece beneficiar más a la PCT y a la PCR que al DD.

Procalcitonina

La PCT ha sido estudiada principalmente para el diagnóstico de infección, sepsis, sepsis grave y choque séptico (12,28,29); e incluso se ha propuesto como un mejor biomarcador de sepsis que los demás signos clínicos y de laboratorio actualmente utilizados. También se ha ampliado su uso a otros propósitos, tales como guiar la terapia antibiótica y diagnosticar endocarditis, meningitis, cistitis y pielonefritis (17,30,31). La PCT es una prohormona de la calcitonina secretada por las células C de la glándula tiroides en respuesta a la hipercalcemia, y sus niveles en sangre son casi indetectables bajo estas condiciones. Además, en infecciones bacterianas se encuentra aumentada, pero

se origina en el hígado (32), los monocitos y diversas células tisulares (concretamente se han estudiado los adipocitos) (33), y se comporta como una citocina quimiotáctica. Así, la PCT también se puede aumentar ante cualquier proceso de destrucción tisular que active los monocitos, tal como un trauma. La FDA aprobó el uso de la PCT, junto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio, en la estratificación del riesgo de progresión de la sepsis grave o el choque séptico en los pacientes críticamente enfermos en el primer día de estancia en la UCI (17). La medición seriada tiene utilidad pronóstica, pero la toma de decisiones no debe basarse únicamente en los valores de PCT, sino también en la situación clínica y la probabilidad previa del paciente de tener una infección bacteriana (34,35).

Tang y colaboradores (36) hicieron un metaanálisis acerca de la exactitud diagnóstica de la PCT en la sepsis. Se incluyeron todos los estudios que evaluaban la PCT como herramienta para diferenciar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de origen infeccioso del no infeccioso en pacientes adultos críticamente enfermos. Se incluyeron 18 artículos, de los cuales 14 evaluaban la capacidad discriminadora de la prueba y cuatro, su desempeño en el ambiente hospitalario real. Este último grupo de estudios tuvo una alta heterogeneidad, por lo cual no se realizó una síntesis estadística de los mismos. El primer grupo, con un total de 1.614 pacientes, tuvo baja heterogeneidad luego de excluir una de las publicaciones. Así, se hizo un metaanálisis de los datos de 13 investigaciones en el que la PCT obtuvo sensibilidad y especificidad máximas del 71% y AUC de 0,78, la razón de probabilidades positiva (LR+) fue de 3,03 (IC 95%: 2,51-3,65), la LR negativa de 0,43 (IC 95%: 0,37-0,48) y el OR de diagnóstico fue de 7,79 (IC 95%: 5,86-10,35). Los autores concluyeron que, aunque significativos, los resultados del metaanálisis no permiten recomendar la generalización del uso de la PCT para diferenciar el SIRS infeccioso del no infeccioso, ya que la prueba no es lo suficientemente exacta y los estudios que evalúan su utilidad clínica real son pocos y heterogéneos.

En otro metaanálisis, Simon y colaboradores (37) evaluaron la exactitud diagnóstica para infección bacteriana de la PCR y la PCT, para lo cual se incluyeron todos los estudios que usaron ambos biomarcadores en pacientes de todas las edades. En total se analizaron 12 estudios y se concluyó que la PCT es

mejor que la PCR para discriminar la infección bacteriana de otras causas de inflamación (sensibilidad 88% y 75%, respectivamente; especificidad 81% y 67%, respectivamente y AUC 0,82 y 0,73, respectivamente), y para discriminar la infección bacteriana de la viral (sensibilidad 92% y 86%, respectivamente; especificidad 73% y 70%, respectivamente y AUC 0,89 y 0,83, respectivamente). Los autores sugirieron además que los LR positivo y negativo de la PCT para diferenciar la infección bacteriana de la viral indican la utilidad clínica de la prueba (LR+ 6,05; IC 95%: 4,67-7,82; LR- 0,10; IC 95%: 0,06-0,15), en comparación con los valores de la PCR (LR+ 3,75; IC 95%: 3,06-4,59; LR- 0,20; IC 95%: 0,15-0,27).

En el estudio de las características operativas de la PCR, la PCT y el DD (5) llevado a cabo en nuestra institución, para la PCT se halló AUC de 0,69 y para la PCR de, 0,71. Sin embargo, con el ACL se identificó un grupo de pacientes con mayor gravedad medida por los puntajes de APACHE II y SOFA, mayor frecuencia de hemocultivos positivos y más alta mortalidad. Con este agregado de pacientes de mayor gravedad considerado como el grupo con "sepsis verdadera", la PCT con un punto de corte de 2 ng/mL tuvo AUC de 0,95, sensibilidad y especificidad de 91%, LR+ de 10,6 y LR- de 0,09. De esta manera se concluyó que hay un grupo de pacientes de mayor gravedad entre los cuales un valor de PCT de 2 ng/mL, un poco mayor de lo que tradicionalmente se ha recomendado como punto de corte, puede ser de utilidad en el diagnóstico de sepsis.

En cuanto a los demás usos de la PCT, en una revisión sistemática la evaluaron dentro de un protocolo para guiar el inicio o la suspensión de la terapia antibiótica en pacientes de UCI (30). Se encontraron siete estudios que cumplían con los criterios de inclusión, la proporción de infecciones nosocomiales era del 60% y la neumonía fue la infección más común en el total de los pacientes. Para el metaanálisis incluyeron cinco estudios que mostraron un promedio de reducción de dos días en la terapia antibiótica con el uso de PCT para la primera infección y una reducción de cuatro días en el total de la terapia antibiótica. Aunque eran estudios heterogéneos (valoración por varios períodos de tiempo, con distintas técnicas de laboratorio y con diferentes puntos de corte), los análisis de sensibilidad corroboraron estos hallazgos. La conclusión de este estudio es que un algoritmo con PCT para guiar

la terapia antibiótica se asocia con menos exposición a antibióticos, pero con similares tasas de mortalidad, sobreinfección y recaídas e iguales días de estancia hospitalaria. Sin embargo, con este estudio es difícil determinar el impacto clínico completo de la disminución en el uso de antibióticos y la evidencia aún es insuficiente para sustentar el uso sistemático de la PCT como guía para la continuación de dicha terapia. Otra revisión sistemática muestra resultados similares, con disminución significativa en la exposición a antibióticos y sin cambios significativos o repercusión en los desenlaces clínicos (31).

CONCLUSIÓN

Después de analizar a grandes rasgos el estado actual de los biomarcadores en sepsis, podemos concluir que la situación aún no está resuelta y su papel permanece indefinido. Con la evidencia actual vemos que algunas moléculas como la PCR y la PCT podrían ser de utilidad en el diagnóstico temprano de la sepsis y por lo tanto en el inicio oportuno de los antibióticos, pero el estándar diagnóstico final siempre debe corresponder a la evolución clínica junto con la evidencia microbiológica de infección. Aún faltan investigaciones que concreten la utilidad de los marcadores que más eficacia han mostrado hasta el momento y que confirmen la utilidad pronóstica del DD. Es importante que en el futuro se evalúe el uso y el desempeño de los biomarcadores como parte de una valoración integral de los pacientes, como apoyo al diagnóstico y el pronóstico juntamente con otros signos y pruebas, debido a que claramente el problema de la sepsis es extremadamente complejo como para reducirlo a una sola molécula.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;29(4):1250–6.
2. Rodríguez FA, Henao AI, Osorno SC, Jaimes FA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en el servicio de urgencias de adultos. *Acta Med Colomb*. 2008;33(3):139–49.
3. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2290–8.
4. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010 Jan;14(1):R15.
5. De La Rosa GD, Valencia ML, Arango CM, Gomez CI, Garcia A, Ospina S, et al. Toward an operative diagnosis in sepsis: a latent class approach. *BMC Infect Dis*. 2008 Jan;8(18).
6. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1996–2003.
7. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004 Nov;30(11):2038–45.
8. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998 Oct;24(10):1052–6.
9. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Mar;28(3):235–43.
10. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019–25.
11. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):909–13.
12. Pettilä V, Hynninen M, Takkinen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Oct;28(9):1220–5.
13. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*. 2011 Jan;15(4):R169.
14. Seigel TA, Cocchi MN, Salciccioli J, Shapiro NI, Howell M, Tang A, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med*. 2012 Mar;42(3):254–9.
15. Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, Dimopoulou I, Sotiropoulou C, Augustatou K, et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine*. 2006 Dec;36(5-6):283–90.

16. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):396–402.
17. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care.* 2005 Oct;11(5):473–80.
18. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet.* 1998 Oct 17;352(9136):1271–7.
19. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch I5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis.* 1990 May;161(5):982–7.
20. Marshall JC, Foster D, Vincent J-L, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):527–34.
21. Marshall JC, Walker PM, Foster DM, Harris D, Ribeiro M, Paice J, et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care.* 2002 Aug;6(4):342–8.
22. Gibot S, Le Renard P-E, Bollaert P-E, Kolopp-Sarda M-N, Béné M-C, Faure GC, et al. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005 May;31(4):594–7.
23. Gibot S, Kolopp-Sarda M-N, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004 Jul 6;141(1):9–15.
24. Gámez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, Velásquez S, Gómez ID, Toro F, et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011 Aug;18(8):807–15.
25. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care.* 2004 Apr;8(2):R82–90.
26. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, Fortich F, Arango C, Aguirre D, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1185–96.
27. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012 Nov;30(9):1991–9.
28. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):941–52.
29. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999 Mar;27(3):498–504.
30. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armanidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229–41.
31. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011 Aug 8;171(15):1322–31.
32. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000 Mar;28(2):458–61.
33. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1715–21.
34. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest.* 2012 May;141(4):1063–73.
35. Kopterides P, Tsangaris I. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. *Minerva Anestesiol.* 2012 Jul;78(7):823–35.
36. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically

- ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Mar;7(3):210–7.
37. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206–17.
 38. Couto RC, Barbosa JAA, Pedrosa TMG, Biscione FM. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis*. 2007 Apr;11(2):240–5.
 39. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*. 2008 Jul;36(3):213–9.
 40. Kopterides P, Tsangaris I. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jul;78(7):823–35.
 41. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Mar;29(3):131–6.
 42. Fujishima S, Sasaki J, Shinozawa Y, Takuma K, Kimura H, Suzuki M, et al. Serum MIP-1 alpha and IL-8 in septic patients. *Intensive Care Med*. 1996 Nov;22(11):1169–75.
 43. Redl H, Schlag G, Tögel E, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin. *Crit Care Med*. 2000 Nov;28(11):3659–63.
 44. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2173–82.
 45. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 1994 Oct;81(9):1306–8.
 46. Riché F, Panis Y, Laisné MJ, Briard C, Cholley B, Bernard-Poenaru O, et al. High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients. *Surgery*. 1996 Nov;120(5):801–7.

