



EDITORIAL

El paradigma de la sepsis: en busca del biomarcador perfecto



Sepsis paradigm: looking for the perfect biomarker

Pese a ser posiblemente la entidad clínica más antigua conocida por el ser humano, siendo ya prolijamente descrita por Hipócrates de Cos en el siglo V a.C., la sepsis sigue constituyendo un reto para el clínico en pleno siglo XXI. Aunque en los últimos años su definición, abordaje y tratamiento han variado sigue presentando una elevada mortalidad, que ronda el 30% y aumenta hasta el 50% si se acompaña de shock en muchas series. Se considera la principal causa de muerte en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) a pesar de los evidentes avances en el tratamiento antibiótico, en la microbiología y en las técnicas de soporte vital (respiratorio, hemodinámico, renal, etc.) de forma preocupante su incidencia va aumentando año tras año, tanto en Europa, donde se estima una prevalencia de 300 casos/100.000 habitantes al año como en España (104-140 casos/100.000 habitantes al año). En EE. UU., el Centro de Control de Enfermedades estima que 500.000 personas desarrollan sepsis y 200.000 mueren cada año¹.

Se trata de un problema sanitario de primera magnitud que además de implicaciones sanitarias también presenta implicaciones económicas: en el 2011 en el Proyecto de Costes y utilización de cuidados de salud se publicaron las 20 patologías que suponían el mayor gasto económico en EE. UU. La sepsis supuso un coste de 20.298 millones de € del gasto total que son 182.000 millones de €, es decir; supone un 5,2% del coste total de todas las hospitalizaciones, considerándose la patología más cara^{1,2}.

En 1980 Roger Bone definió por primera vez el síndrome séptico y posteriormente en la primera conferencia consenso celebrada en 1991, el propio Bone y otros 7 expertos consensuaron el concepto de sepsis (sepsis-1)³ que se ha mantenido vigente los últimos 25 años. Se diferenciaron cuatro estadios: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis (SIRS acompañado de un proceso infeccioso), sepsis grave (sepsis con fracaso de uno o más órganos) y shock séptico (sepsis con hipotensión arterial sostenida refractaria a fluidoterapia)³. Diez años más tarde, en el

segundo consenso celebrado en el 2001 establecen el nuevo concepto de sepsis (sepsis-2)⁴. En esta nueva definición se mantienen los cuatro estadios anteriores y se genera además el modelo predisposición, infección, respuesta, disfunción orgánica (PIRO) como herramienta de estratificación del riesgo con escasa aceptación⁴ por parte de los clínicos. Sin embargo, tras la publicación del reciente trabajo de Kauko-nen et al. publicado en NEJM en el que demuestran cómo hasta un 12% de pacientes sépticos no presentan ningún criterio de SIRS en el momento del diagnóstico⁵ surge la urgente necesidad de redefinir el concepto de sepsis, por lo que en 2016, un gran panel de expertos propone una nueva definición basada en un análisis Big-Data de tipo retrospectivo sobre una cohorte de un millón de pacientes recogida en varios centros hospitalarios de la costa este americana y Alemania. En esta nueva definición (sepsis-3) solo se distinguen dos estadios: sepsis y shock séptico. La sepsis se define como una disfunción de órgano causada por la respuesta disregulada del huésped a la infección. Esta disfunción de órgano puede identificarse como un incremento de más dos o más puntos en la puntuación de una escala de gravedad usada hasta entonces de forma casi exclusiva en las unidades de cuidados críticos, la escala SOFA. Por otro lado se entiende por shock séptico aquella situación de sepsis con hipotensión persistente que requiere la utilización de vasopresores y con un nivel de lactato sérico por encima de 2 mmol/l (18 mg/dl) a pesar de una reposición de líquidos adecuada^{6,7}.

Si bien desde el punto de vista científico la definición sepsis-3 presenta evidentes fortalezas, esta ha sido criticada desde un punto de vista más práctico por la eliminación de la misma de un concepto bien asumido y definido como es el SIRS así como por la inclusión de una escala pronóstica, como es el SOFA, escasamente conocida por el clínico no experto en patología crítica y que requiere de numerosos datos analíticos y clínicos para su cálculo. Pese a todo, la sepsis sigue siendo una entidad con una prevalencia en aumento, con una elevada morbilidad y que presenta

un gran problema: la ausencia de síntomas o signos guía (a diferencia por ejemplo del ictus o del infarto) y la inespecificidad de los mismos hacen que su diagnóstico en ocasiones sea complejo y sobre todo que se infraestime la gravedad de la enfermedad. Este aspecto es clave, dado que se trata de una enfermedad tiempo dependiente, o dicho de otra forma, un diagnóstico y un tratamiento precoces inciden directamente en un descenso drástico de la mortalidad. Por estos motivos, durante las últimas décadas la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y/o pronósticos de sepsis han centrado los esfuerzos de numerosos grupos investigadores y sociedades científicas. Se han descrito más de 200 biomarcadores en sepsis y shock séptico, pero sin embargo ninguno de ellos ha conseguido alcanzar una eficacia diagnóstica y un valor pronóstico lo suficientemente adecuados como para ser utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica (100%)⁸⁻¹². Si bien el desarrollo de la PCT ha mejorado el rendimiento diagnóstico de otros biomarcadores clásicos, como la proteína C reactiva o la IL-1, es la molécula que ha demostrado mayor eficacia en el diagnóstico de la sepsis; su sensibilidad y sobre todo su especificidad distan mucho de ser las ideales y por otra parte su valor como marcador pronóstico precoz de sepsis es escaso. Por tanto seguimos aún en la búsqueda del «Santo Grial» de los biomarcadores, es decir aquel que sea rápido, altamente reproducible, coste-eficiente y que presente unas operaciones óptimas (alta sensibilidad y especificidad).

De entre todos los nuevos biomarcadores en estudio, surge como un prometedor marcador pronóstico en sepsis la región media de la proadrenomedulina (MR-ProADM)¹³. Este péptido vasoactivo descrito por Kitamura en 1993 aislado a partir de feocromocitoma humano¹⁴ se caracteriza por ser un potente vasodilatador, con propiedades diuréticas, natriuréticas y metabólicas¹⁵. Se sintetiza a partir de un precursor mayor, la preProADM (185 aa) que es procesado a ProADM (164 aa) mediante la escisión del péptido señal. La ProADM tiene dos péptidos vasoactivos: la ADM y el péptido N-terminal de proadrenomedulina (PAMP) en su porción N-terminal¹⁶. Sin embargo medir la concentración de ADM en plasma es complicado debido a su modo de acción autocrino/paracrino, a que en la circulación está específicamente unida a la AMBP-1 (proteína de unión a la ADM 1) o factor H del complemento y a que presenta una vida media muy corta de 22 min por lo en vez de cuantificar ADM se determina ProADM mediante tecnología TRACE, es un método de inmunoanálisis de tipo sándwich fluorescente¹⁷.

En este sentido, en un estudio recientemente publicado por Andaluz-Ojeda et al.¹⁸ analizando el papel pronóstico de diferentes biomarcadores en una cohorte de pacientes sépticos, encuentran como ProADM presenta el mejor valor. De forma interesante, los autores demuestran además cómo este biomarcador presenta un mejor comportamiento como predictor de mortalidad entre aquellos pacientes sépticos que presentan menor nivel de gravedad definido por la escala SOFA. Este hecho resulta clave ya que son precisamente este grupo de pacientes los que pueden generar más dudas al clínico sobre su correcto manejo y la actitud a seguir (ingreso, observación, planta de hospitalización, UCI, etc.). Los autores de este estudio introducen por primera vez un aspecto novedoso y es que el rendimiento de

los biomarcadores para predecir la mortalidad en la sepsis es dependiente del fracaso de órganos en el momento del ingreso en la UCI. Por otra parte, Andaluz-Ojeda et al. demuestran además cómo la adición de ProADM a la escala SOFA mejora de forma estadísticamente significativa el poder predictor pronóstico de mortalidad de esta escala evaluado mediante área bajo la curva ROC (AUROC). De forma paralela, otros estudios previos en neumonía comunitaria encuentran también que esta molécula presenta mejor poder pronóstico que otros biomarcadores rutinarios y su inclusión a escalas clínicas de gravedad empleadas en esta patología (como el Pneumonia Severity Index o el CURB-65) mejoran una vez más de forma significativa su capacidad pronóstica. Dos estudios recientes merecen también nuestra atención. En uno de ellos, publicado por Angeletti et al.¹⁹ los autores demuestran cómo la combinación de diferentes cut offs de ProADM y PCT en una población de 400 pacientes con sospecha de sepsis, sepsis grave o shock séptico, consiguen mejorar de forma muy significativa el diagnóstico de sepsis llegando a alcanzar un AUROC= 0,95. En otro interesante trabajo publicado recientemente por Vigue et al.²⁰ los autores demuestran cómo la molécula posee también un fuerte poder predictor de la necesidad de aporte de fluidos (evaluado mediante el balance de sodio y agua en los primeros días de la enfermedad). Estamos pues ante un interesante biomarcador que ha levantado grandes expectativas entre la comunidad científica por su poder predictor, no solo de mortalidad, sino también de disfunción vascular asociada a la sepsis y su potencial valor diagnóstico que sin duda merece la pena ser analizado en estudios más amplios. Su determinación quizás podría ayudar a una mejor y más precoz estratificación del nivel de gravedad del paciente séptico y con ello a una mejoría en el pronóstico de esta grave enfermedad²¹.

Esperamos con verdadero interés la llegada de los primeros metaanálisis y de estudios más amplios de tipo intervencional que nos ayuden a conocer el verdadero valor de esta molécula con la esperanza de que finalmente exista luz al final del túnel.

Bibliografía

1. Vincent J-L. Clinical sepsis and septic shock-definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:817-24.
2. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2011 Statistical Brief #160. En: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*,. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra B, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-55.
4. 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;31:1250-6.
5. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1629-38.

6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA*. 2016;315:762–74.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour Ch W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
8. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care*. 2010;14:R15.
9. Vera S, Martínez R, Gormaz JG, Gajardo A, Galleguillos F, Rodrigo R. Novel relationships between oxidative stress and angiogenesis-related factors in sepsis: New biomarkers and therapies. *Ann. Med.* 2015;47:289–300.
10. Wang M, Zhang Q, Zhao X, Dong G, Li C. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study. *Crit. Care*. 2014;18.
11. Linder A, Arnold R, Boyd JH, Zindovic M, Zindovic I, Lange A, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department. *Crit. Care Med.* 2015;43:2378–86.
12. Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Ann. Lab. Med.* 2015;35:570–7.
13. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:1512–25.
14. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993;192:553–60.
15. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:1449–53.
16. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul. Pept.* 2003;112(1-3):61–9.
17. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004;25:1369–72.
18. Andaluz-Ojeda D, Bryant Nguyen H, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann. Intensive Care*. 2017;7.
19. Angeletti S, Ciccozi M, Fogolari M, Spoto S, Lo Presti A, Costantino S, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J. Infect.* 2016;72:395–8.
20. Vigué B, Leblanc PE, Moati F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit. Care*. 2016;20.
21. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann. Transl. Med.* 2016;4:329.

Cristina Andrés Ledesma^{a,*}, María Dolores Calvo Nieves^a
y David Andaluz-Ojeda^b

^a *Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España*

^b *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: candresl@saludcastillayleon.es
(C. Andrés Ledesma).