

## INFECTOLOGÍA

# A COMPARABLE BIOMARCADORES EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO

Carolina Estrada R.\*

Sergio F. Vargas M.\*\*

**SUMMARY**

**Severe sepsis and septic shock have come to be a challenge in terms of early recognition and proper approach, clinically may exist confusion in differentiate a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis, which may result in a delay in the diagnosis and treatment, hence lies the importance of defining each term, because a patient can course with non-infectious SIRS and self-limited, in contradiction with severe sepsis which requires early and aggressive approach to improve survival. Currently the use of biomarkers represents a tool for diagnosis, prognosis and decision regarding antibioticotherapy (10, 12)**

**INTRODUCCIÓN**

El SRIS se define como la presencia de 2 o más de las siguientes condiciones: 1) Temperatura corporal por encima de 38 °C o por debajo de 36 °C, 2) Frecuencia cardíaca por encima de 90 latidos/minuto, 3) Frecuencia respiratoria por encima de 20 respiraciones / minuto (o una PaCO<sub>2</sub> <32 Torr), 4) Conteo de Leucocitos por encima de 12 000/mm<sup>3</sup> o por debajo de 4000 / mm<sup>3</sup> o un 10 % de células inmaduras en bandas. (10, 12) Se define como sepsis severa cuando existe SRIS asociado con uno o más datos de disfunción orgánica aguda como: insuficiencia renal,

anormalidades en la coagulación, trombocitopenia, alteración del estado mental, fallo cardiaco o hepático, hipoperfusión con acidosis láctica, o hipotensión que no responde a fluidoterapia. El shock séptico se presenta cuando a una sepsis severa se agrega; hipotensión con que no es reversible con una adecuada resuscitación con fluidos con una presión sistólica <90 mm Hg o una disminución de 40 mm Hg con respecto a la presión de base a pesar de una resuscitación con cristaloides a razón de 20 a 40 ml/kg, o que requiera la utilización de inotrópicos o vasopresores, o con una Presión Arterial Media

\* Licenciada en Medicina y Cirugía Universidad de Costa Rica, cédula 111290729

\*\* Licenciado en Medicina y Cirugía Universidad de Costa Rica, cédula 112970711

(PAM) < 65 mm Hg en adultos. (10) En las Guías Internacionales para el Tratamiento de Sepsis Severa y Shock Séptico, enfatiza la importancia de un abordaje temprano y agresivo, una resucitación inicial cuyos objetivos son: Presión Venosa Central (PVC) entre 8 y 12 mm Hg, PAM  $\geq 65$  mm Hg, Gasto urinario  $\geq 0.5$  mL/kg/hr y Saturación Venosa Central de Oxígeno (SVCO<sub>2</sub>)  $\geq 70\%$ . Además la recomendación de las guías establece dentro del protocolo iniciar cuanto antes e idealmente dentro de la primera hora del reconocimiento del shock séptico o sepsis severa el uso de antibióticos, con la toma de cultivos previos a la administración de la antibioticoterapia, sin que esto implique que la toma de los cultivos represente un retraso, debido a que se ha demostrado que por cada hora en que se demora la dosificación de antibióticos se da un aumento importante de la mortalidad. Dentro de las mismas recomendaciones se indica iniciar con terapia antibiótica con una o más drogas que tenga actividad de amplio espectro tanto para patógenos bacterianos y/o fúngicos, con una adecuada concentración de penetrancia dentro del foco sospechoso de infección. Esta terapia empírica debe ser evaluada día con día según sea la respuesta clínica del paciente y no debe mantenerse la combinación de drogas por

más de 3 a 5 días o hasta conocer el perfil de susceptibilidad del patógeno, con excepción de aquellos pacientes que muestre un respuesta clínica lenta, un foco no drenable de infección o deficiencias inmunológicas como neutropenia. Por tanto, según las recomendaciones de las guías, la decisión de continuar, ampliar o detener la terapia antibiótica debe ser basada por el juicio clínico del tratante como la información clínica obtenida en la evolución de la enfermedad (2). Los biomarcadores son definidos como un indicador objetivamente medible de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico temprano de sepsis, así como predictores pronósticos y para evaluación de la respuesta a antibióticos. Se han descrito 178 biomarcadores en la literatura. Un biomarcador ideal en sepsis debe ser fácilmente medible, con disponibilidad inmediata, con costos bajos y con capacidad de tener una alta especificidad y sensibilidad (1, 9). La sepsis es un proceso complejo de activación celular de neutrófilos, monocitos y células endoteliales microvasculares, lo que activa diferentes mecanismos neuroendocrinos del complemento, sistema de coagulación e igualmente el sistema

fibrinolítico. La respuesta inmune innata reconoce la presencia de patógenos invasores y actúa con una contención inicial, recluta células adicionales para eliminar el patógeno y se envuelve en un mecanismos de retroalimentación a fin de limitar y restringir los componentes proinflamatorios como restablecer el equilibrio dinámico. (7) Se han estudiado muchos biomarcadores para diagnóstico y pronóstico de sepsis, sin llegar a establecer ninguno de ellos de forma individual o conjunta como protocolo en el abordaje de sepsis severa o shock séptico, sin embargo entre los más estudiados y que se han propuesto específicos para sepsis se encuentran la Procalcitonina (PCT), la Proteína C Reactiva (PCR), varias Interleukinas (IL-1, 1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13 y 18) conteo de eosinófilos, adrenomédulina (ADM) y pro-ADM, Péptido Atrial Natriurético (PAN) y pro-PAN, pro-vasopresina (copeptina), interferón  $^9$  (INF $^9$ ), Receptor activador expresado sobre células mieloides-1 (TREM-1 en sus siglas en inglés Triggering receptor expressed on myeloid cells -1) y resistina.(4, 8)

## PROCALCITONINA (PCT)

PCT es un péptido de 116 aminoácidos, precursor de la hormona calcitonina la cual está asociada con la homeostasis

del calcio y es sintetizada fisiológicamente en las células C de la tiroides. En condiciones fisiológicas normales los niveles séricos se encuentran por debajo de 0,1 ng/mL. Sin embargo en infecciones bacterianas la PCT es sintetizada en varios tejidos extratiroideos como parte de la respuesta inflamatoria específica, se utiliza para diferenciar entre sepsis y otras causas no infecciosas de SRIS.(4, 11)

## **PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO EN SEPSIS**

Los niveles de PCT comienzan a elevarse 4 horas después del inicio de la infección sistémica y llegan a un pico entre las 8 y 24 horas. Niveles  $\geq 0,25$  ng/mL están asociados con infección, se observan elevaciones prominentes especialmente con bacteremias por Gram-negativos, por debajo de estos niveles la infección es menos probable o puede ser causada por infecciones virales o por micoplasma. Existen falsos positivos asociados a estrés respiratorio agudo, enfermedad contra injerto, malaria, infecciones sistémicas fúngicas, trauma mecánico o quirúrgico, neumonitis química, quemaduras severas o shock por calor, pancreatitis, fiebre familiar del mediterráneo, malignidades

como cáncer medular tiroideo, cáncer de células pequeñas pulmonar, metástasis hepáticas, tumores carcinoides y síndromes paraneoplásicos, además en tratamientos con anticuerpos células T, transfusiones de granulocitos, administración de globulinas anti-timocitos, administración de Factor de Necrosis Tumoral-  $\alpha$ (FNT- $\alpha$ ) para melanoma y en recién nacidos; se observa además falsos negativos en infecciones tempranas, localizadas o endocarditis bacteriana subaguda (9)

## **PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN SEPSIS**

Si existe una disminución de los niveles de PCT durante las primeras 48 horas del 30%

o los niveles son menores a 0.25 ng/mL es un indicador de un resultado favorable. Por el contrario, cualquier incremento de los niveles séricos de PCT o disminución de los mismos menor al 30% puede ser una alarma acerca de la necesidad de un cambio en la estrategia terapéutica, incrementos o niveles estables de PCT indican un tratamiento antibiótico inapropiado. (3)

## **PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS**

El estudio más largo y discutido acerca del uso antibiótico guiado por los niveles de PCT es el PRORATA, el cual da las siguientes recomendaciones en la tabla 1:

Guía para el inicio del uso de antibióticos según estudio PRORATA			
Obtener una muestra de sangre para PCT en una etapa temprana y obtenga una segunda toma a las 6 y 12 horas			
Concentración sérica $<0,25$ ng/mL	Concentración sérica $\geq 0,25$ a $<0,50$ ng/mL	Concentración sérica $\geq 0,50$ a $<1$ ng/mL	Concentración sérica $\geq 1$ ng/mL
Se recomienda altamente el no uso de antibióticos	No se recomienda el uso de antibióticos	Se recomienda el uso de antibióticos	El uso de antibióticos es altamente recomendado
Guía para continuar o detener el uso de antibióticos			
Concentración sérica $<0,25$ ng/mL	Disminución de la concentración $\geq 80\%$ del pico o $\geq 0,25$ a $<0,50$ ng/mL	Disminución de la concentración $<80\%$ del pico y $\geq 0,50$ ng/mL	Incremento de la concentración comparado con el pico y $\geq 0,50$ ng/mL
Detener el uso de antibióticos es altamente recomendado	Detener el uso de antibióticos es recomendado	Continuar el uso de antibiótico es recomendado	Cambiar el uso de antibióticos el altamente recomendado

Tabla 1. Guías para el inicio, continuidad o detener el uso de antibióticos según los niveles séricos de Procalcitonina según estudio PRORATA. PCT: Procalcitonina. (4)

## **PROTEÍNA C REATIVA (PCR)**

PCR es miembro de la familia de las pentraxinas, proteínas plasmáticas estructurales calcio ligando dependiente, sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a la estimulación por citoquinas tales como IL-6, sin embargo también puede ser sintetizada por macrófagos alveolares. Tiene una vida media plasmática de 19 horas. Las concentraciones normales son de aproximadamente 0.8 mg/L pero puede estar aumentada en adultos mayores. Estudios relacionan el aumento en las concentraciones plasmáticas con incremento del riesgo de falla orgánica o muerte (5,6,9)

## **PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO EN SEPSIS**

PCR es una proteína de fase aguda y sus niveles en plasma se pueden incrementar principalmente en estados inflamatorios tanto agudos como crónicos. Se utiliza para diferenciar las infecciones de otras causas de inflamación, sin lograr separar entre los tipos de infección, sin embargo sus concentraciones son mayores en infecciones bacterianas. (13) Existen diferentes estudios en que varía tanto la especificidad

como la sensibilidad de PCR como biomarcador diagnóstico en sepsis, se toma un valor corte de 80 mg/L sobre el cual la sensibilidad puede variar de 67,6 a 93,4% en diferentes estudios y una especificidad de 61,3 a 86,3 %. Cuando se combina los valores elevados de PCR con aumento de la temperatura corporal mayor a 38 °C la especificidad incrementa a 100%. (9, 13)

## **PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN SEPSIS**

Sus concentraciones séricas poseen un menor valor clínico a la hora de medir la severidad de la sepsis, en el estudio de Lobo y colaboradores, los pacientes que fueron admitidos en unidades de cuidados intensivos con valores >100 mg/L tienen una mayor incidencia de fallo orgánico y muerte que aquellos que ingresaron con niveles <10mg/L. Igualmente se observó que en pacientes que tienen altas concentraciones de PCR y disminuyen su concentración a las 48 horas, la mortalidad se ve disminuida en 15%, mientras que en los que mantienen las concentraciones PCR la mortalidad es de 63%. (9, 13)

## **PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS**

La disminución del 25% o más en los niveles de PCR se considera un buen indicador de resolución de sepsis con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97%, contrario a los niveles persistentemente elevados de PCR después de 48 horas de antibioticoterapia, los cuales sugieren una terapia inefectiva. (9, 13)

## **OTROS BIOMARCADORES**

Interleuquinas: La IL-6 se asocia con niveles aumentados en etapas tempranas de infecciones severas, aumenta la liberación de proteínas de fase aguda y se correlaciona con la severidad de la sepsis. La IL-8 tiene un valor predictivo en cuanto a fallo orgánico asociado a sepsis y mortalidad. La IL-10 se ha utilizado para distinguir entre sobrevivientes y no sobrevivientes en sepsis severa o shock séptico a los 28 días (5)

## **RECEPTOR ACTIVADOR EXPRESADO SOBRE CÉLULAS MIELOIDES-1 (TREM-1)**

Su expresión aumenta dramáticamente en tejidos

infectados por bacterias u hongos. Existe una forma soluble identificada como sTREM-1 encontrado en pacientes sépticos. Sus niveles elevados como único biomarcador no son prometedores para el diagnóstico, sin embargo, la combinación con otros biomarcadores como PCT o PCR aumenta su especificidad y sensibilidad. Además se ha encontrado que los niveles de sTREM-1 en pacientes sépticos pueden discriminar entre sobrevivientes y no sobrevivientes, altos niveles disminuye progresivamente la sobrevida. (9)

## CONCLUSIONES

Es importante hacer el reconocimiento y diferenciación entre Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Sepsis severa y Shock séptico.

Un abordaje temprano y adecuada resucitación de la sepsis severa y shock séptico mejora la sobrevida, dentro de lo cual incluye, según las recomendaciones internacionales la utilización empírica de antibióticos dentro de la primera hora, sin embargo, queda bajo juicio médico y evolución clínica del paciente la determinación de continuar, cambiar o detener la utilización de antibioticoterapia. Existen estudios que han permitido descubrir biomarcadores como la Procalcitonina, la Proteína

C reactiva, citoquinas y otras moléculas, las cuales son herramientas para el clínico en cuanto a diagnóstico, pronóstico de sepsis y valoración de uso beneficioso de antibióticos, a fin de tomar decisiones terapéuticas que mejoren la sobrevida del paciente. Aún no se ha llegado a un uso protocolario de estos biomarcadores, sin embargo existen constantemente estudios que respaldan su uso, quedando a criterio del tratante el apoyo en este tipo de recursos.

## RESUMEN

La sepsis severa y el shock séptico constituyen un reto en cuanto a reconocimiento temprano y abordaje adecuado, clínicamente puede existir confusión a la hora de diferenciar entre Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y sepsis lo cual puede traer como consecuencia un retraso en el diagnóstico y tratamiento, en esto radica la importancia de definir cada uno de ellos, debido a que un paciente puede cursar con un SIRS de causa no infecciosa y autolimitada, en contradicción con sepsis severa la cual requiere un abordaje agresivo y temprano para mejorar la supervivencia. Actualmente la utilización de biomarcadores representa una herramienta para el diagnóstico, pronóstico y toma de decisiones en cuanto a antibioticoterapia.

(10,12)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adams, CA. Sepsis Biomarkers in Polytrauma Patients. *Crit Care Clin* 27 (2011) 345–354
2. Dellinger, RP y colaboradores. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1
3. Georgopoulos, AP y colaboradores. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care* (2011) 26, 331.e1–331.e7
4. Kibe, S y colaboradores. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 2: ii33–ii40.
5. Lichtenstein, C y colaboradores. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure?. *Curr Opin Infect Dis* 2012, 25:328–336
6. Memis, D y colaboradores. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. *Journal of Clinical Anesthesia* (2007) 19, 186–191
7. Namas, R y colaboradores. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *Journal of Critical Care* (2012) 27, 314.e1–314.e11
8. Pierrick, C y Vicent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14:R15
9. Sankar, V. Clinical application of sepsis biomarkers. *Journal of Anesthesia*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
10. Talan, DA y colaboradores. Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am* 22 (2008) 1–31
11. Tang, BTP y colaboradores. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Disease* 2007; 7: 210–17.
12. Tschaikowsky, S y colaboradores. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for

- survival in postoperative patients with severe sepsis. *Journal of Critical Care* (2011) 26, 54–64.
13. Vincent, JL y colaboradores. Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-reactive Protein. *Critical Care The Clinics* 27 (2011) 241–251