

Sensibilidad y especificidad de la cuantificación de α -1-glicoproteína ácida en la predicción de sepsis

Sensitivity and specificity of the quantification of α -1-acid glycoprotein in the prediction of sepsis.

Yessika Motolinia-Muñoz,^{1,2} Guillermo J Ruiz-Argüelles^{1,3}

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el desempeño diagnóstico de α -1-glicoproteína ácida (AGP) sérica como un nuevo biomarcador de sepsis y comparar su rendimiento con el de las concentraciones séricas de procalcitonina (PCT), tomando al hemocultivo como el patrón de referencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo en el que de abril de 2016 a agosto de 2017 se incluyeron pacientes con sospecha diagnóstica de sepsis. Se comparó el desempeño diagnóstico de AGP sérica con el de las concentraciones séricas de procalcitonina mediante índices como sensibilidad, especificidad, área bajo la curva (AUC), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

RESULTADOS: Se incluyeron 35 pacientes en los que se encontró un valor p de 0.049774, que plantea la asociación entre el hemocultivo positivo y procalcitonina, así como un valor p de 0.612616 que plantea la no asociación entre hemocultivo positivo y AGP. Para procalcitonina se obtuvo un área bajo la curva de 0.804, sensibilidad de 58.8% y especificidad de 100%. Para AGP se obtuvo un área bajo la curva de 0.594, sensibilidad de 41.2% y especificidad de 100%.

CONCLUSIONES: Nuestros hallazgos sugieren que la medición de las concentraciones séricas del biomarcador AGP no es útil para establecer el diagnóstico de sepsis de forma precisa.

PALABRAS CLAVE: Sepsis; biomarcador; procalcitonina; sensibilidad; especificidad.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the diagnostic performance of serum α -1-acid glycoprotein (AGP) as a new biomarker of sepsis and compare its efficiency with serum levels of procalcitonin (PCT), taking blood culture as the gold standard.

MATERIAL AND METHOD: A prospective study was done from April 2016 to August 2017 including patients with suspected diagnosis of sepsis. The diagnostic performance of serum AGP was compared with serum levels of PCT through indexes such as sensitivity, specificity, area under the curve (AUC), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

RESULTS: Thirty five patients were included, a p value of 0.049774 was found, which raises the association between the positive blood culture and PCT, as well as a p value of 0.612616 that suggests the non-association between positive blood culture and AGP. For PCT an AUC of 0.804 was obtained, a sensitivity of 58.8% and a specificity of 100%. For AGP an AUC of 0.594 was obtained, a sensitivity of 41.2% and a specificity of 100%.

CONCLUSIONS: Our findings suggest that the measurement of serum levels of the AGP biomarker is not useful in order to establish the diagnosis of sepsis accurately.

KEYWORDS: Sepsis; Biomarker; Procalcitonin; Sensitivity; Specificity.

¹ Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

² Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Puebla, México.

Recibido: 13 de julio de 2018

Aceptado: 10 de octubre de 2018

Correspondencia

Guillermo J Ruiz Argüelles
gruiz1@hsctmexico.com

Este artículo debe citarse como

Motolinia-Muñoz Y, Ruiz-Argüelles GJ. Sensibilidad y especificidad de la cuantificación de α -1-glicoproteína ácida en la predicción de sepsis. Hematol Méx. 2019 enero-marzo;20(1):11-17.

ANTECEDENTES

En la actualidad la sepsis se define como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección;¹ es una enfermedad heterogénea y con frecuencia es difícil establecer el diagnóstico inequívoco y expedito, por lo que es una de las principales causas de ingreso y muerte del paciente crítico en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en México y en el resto del mundo.² El patrón de referencia actual para diagnosticar sepsis es el hemocultivo, pero el resultado sólo está disponible después de un retraso significativo. Se ha demostrado que el diagnóstico rápido y el comienzo de las terapias apropiadas reducen la mortalidad.³ Los biomarcadores podrían desempeñar un papel importante en el diagnóstico y la evaluación de la sepsis; sin embargo, el valor de éstos en el tratamiento de pacientes sépticos sigue siendo insatisfactorio.^{4,5} Las herramientas con buen desempeño diagnóstico para excluir sepsis son importantes para aumentar la rentabilidad de los exámenes microbiológicos y para evitar el tratamiento antibiótico inapropiado.⁶ La α -1-glicoproteína ácida (AGP) es una proteína sérica de fase aguda que se sintetiza en el hígado, regulada por la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral y se secreta en el suero en respuesta a la inflamación y la infección.⁷ Su concentración sérica aumenta dos a cinco veces durante una respuesta de fase aguda, como la sepsis.⁸ Hace poco se demostró que la AGP es necesaria para el mantenimiento de la permeabilidad capilar y para ser parcialmente protectora en varios modelos de choque en roedores, en los que actúa para mantener la perfusión de órganos vitales.⁹

En este contexto, en este trabajo se evaluó el desempeño diagnóstico de AGP sérica como nuevo biomarcador de sepsis, se comparó su rendimiento con un parámetro inflamatorio clásico, la

procalcitonina y con una prueba microbiológica (patrón de referencia), el hemocultivo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que de abril de 2016 a agosto de 2017 se incluyeron pacientes con sospecha diagnóstica de sepsis de la UCI de un hospital privado de la ciudad de Puebla. El diagnóstico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis se basó en los criterios de la Conferencia de Consenso de la *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*,¹⁰ propuestos por la Conferencia Internacional de Definición de Sepsis de 2001.¹¹

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se diagnosticaba cuando había dos o más de las siguientes manifestaciones: 1) temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C; 2) frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos/min; 3) frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones/min o PaCO₂ menor de 32 mmHg y 4) recuento de glóbulos blancos mayor de 12 x 10⁹/L o menor de 4 x 10⁹/L o la existencia de más de 10% de neutrófilos inmaduros (bandas).

La sepsis se definió como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con infección definida por hemocultivo positivo.

Muestreo y análisis de laboratorio

Se tomaron muestras de sangre periférica de cada paciente a su admisión a la UCI con sospecha diagnóstica de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis. Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción. La sangre venosa se recogió en tubos separadores de suero dorados, se centrifugaron y los sobrenadantes se transfirieron a tubos Eppendorf que finalmente se almacenaron a -20°C. Cuando se completó el número de pacientes requeridos para el estudio se comenzó el experimento.

α -1-glicoproteína ácida

Se midieron las concentraciones séricas de AGP usando un paquete comercial de ensayo turbidimétrico (*α -1-acid glycoprotein*, número de catálogo COD 31928; BioSystems, Barcelona, España), mediante el uso del protocolo del fabricante. La longitud de onda utilizada para la reacción turbidimétrica fue de 340 nm. El tiempo de ensayo fue de 10 minutos y el límite de detección fue de 0.9 mg/dL. Se elaboró una curva de calibración con el paquete comercial BioSystems Calibradores de Proteínas COD 31075 y se utilizaron tres niveles de control (alto, medio y bajo) Siemens N/T protein Control SL/M LOT 084748.

Procalcitonina

La determinación de procalcitonina se hizo con un inmunoanalizador multiparamétrico VIDAS® de BRAHMS mediante un método de enzimoimmunoensayo tipo sándwich en un solo paso, con detección final por fluorescencia (ELFA).

Hemocultivo

Se obtuvieron uno a dos conjuntos de hemocultivos por venopunción de sitios diferentes por cada paciente reclutado con sospecha clínica de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis antes de iniciar el tratamiento antibiótico, siempre y cuando la toma de éste no retrasara su inicio; el tiempo límite fue de 45 minutos. La toma y procesamiento de los hemocultivos se llevó a cabo de acuerdo con la Guía Aprobada M47-A del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés) denominada "Principios y procedimientos para hemocultivos".

Análisis estadístico

Se utilizaron los programas Minitab (versión 18), MedCalc (versión 17.9.7) y CATmaker

(versión 3.3). Se comprobó mediante la prueba de Anderson-Darling si las variables cuantitativas se ajustaban a una distribución normal. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como medias, con intervalos de confianza (IC) a 95%. Se analizó la asociación de hemocultivos positivos con las concentraciones de AGP y procalcitonina mediante la prueba exacta de Fisher. El valor de p se consideró significativo cuando se encontró por debajo de 0.05.

RESULTADOS

La serie estaba constituida por un total de 35 pacientes, con edad media de 59.83 años (IC95% 52.41-67.24 años), con mediana de 65, mínimo de 11 y máximo de 97 años; 23 pacientes eran varones (65.7%).

Análisis de asociación hemocultivo positivo y procalcitonina

Para explorar la hipótesis que plantea la asociación entre los hemocultivos positivos y procalcitonina se utilizó la prueba exacta de Fisher obteniéndose un valor de p de 0.049774. Se calculó un valor predictivo positivo de procalcitonina para hemocultivos positivos de 63% (IC95% 29-96) y un valor predictivo negativo de 89% (IC95% 68-100).

Análisis de asociación hemocultivo positivo y AGP

Para explorar la hipótesis que plantea la asociación entre los hemocultivos positivos y AGP se utilizó la prueba exacta de Fisher, y se obtuvo un valor de p de 0.612616. Se calculó un valor predictivo positivo de AGP para hemocultivos positivos de 36% (IC95% 11-61) y un valor predictivo negativo de 83% (IC95% 54-100).

Cuadro 1

Cuadro 1. Valor de p, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de procalcitonina y AGP en asociación con un resultado de hemocultivo positivo

	Hemocultivo positivo/procalcitonina	Hemocultivo positivo/AGP
p	0.049774	0.612616 ^a
Valor predictivo positivo	63% (IC 95% 29-96)	36% (IC 95% 11-61)
Valor predictivo negativo	89% (IC 95% 68-100)	83% (IC 95% 54-100)

^a Representa un valor de p > 0.05.

Análisis de sensibilidad y especificidad

Procalcitonina

La curva ROC para procalcitonina (**Figura 1**) muestra un área bajo la curva de 0.804 (IC95% 0.568- 0.945) y un valor p de 0.0193. En el **Cuadro 2** se muestra la sensibilidad y especificidad de acuerdo con el valor de corte elegido de

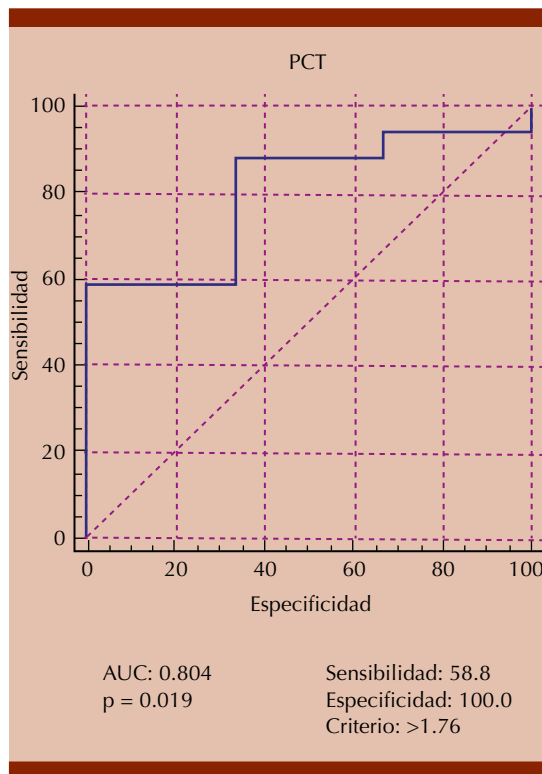


Figura 1. Curva ROC de procalcitonina (PCT) para el diagnóstico de sepsis.

Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad para el valor de corte elegido de procalcitonina según su poder de discriminación para el diagnóstico de sepsis

Criterio	Procalcitonina > 1.76 ng/mL
Sensibilidad	58.8% (32.9-81.6)
Especificidad	100% (29.2-100)

procalcitonina según su poder de discriminación para el diagnóstico de sepsis.

α-1-glicoproteína ácida

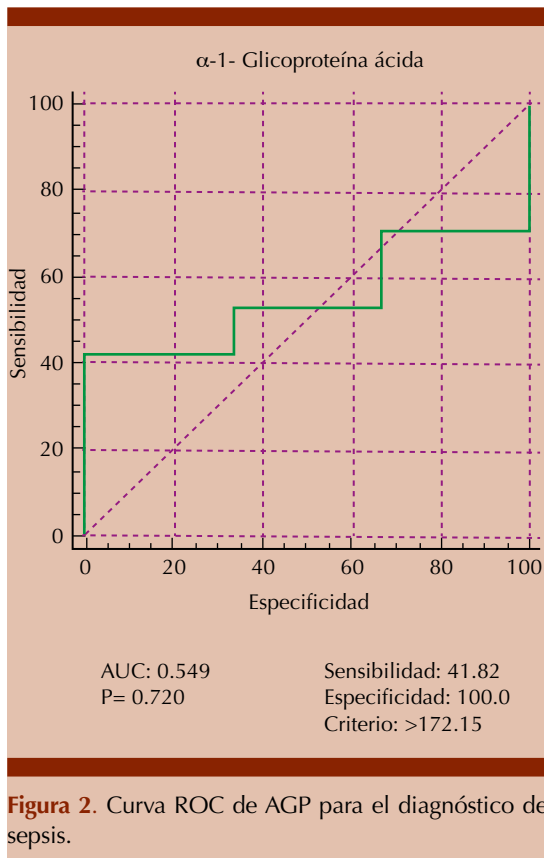
La curva ROC para AGP (**Figura 2**) muestra un área bajo la curva de 0.549 (IC95% 0.314- 0.769) y un valor p de 0.7200. En el **Cuadro 3** se muestra la sensibilidad y especificidad para el valor de corte elegido de AGP según su poder de discriminación para el diagnóstico de sepsis.

Comparación de curvas ROC

La **Figura 3** muestra la comparación de curvas ROC de ambos biomarcadores procalcitonina ~ AGP. Se obtuvieron cuatro parámetros principales que se resumen en el **Cuadro 4**.

DISCUSIÓN

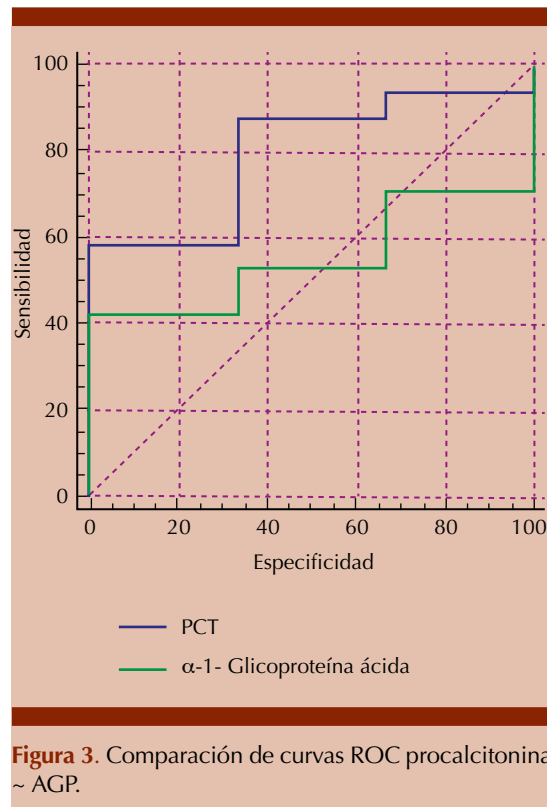
La sepsis es una de las principales causas de muerte en el paciente crítico. Es una enfermedad heterogénea y con frecuencia es difícil establecer el diagnóstico inequívoco y expe-



Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad para el valor de corte elegido de AGP según su poder de discriminación para el diagnóstico de sepsis

Criterio	AGP > 172.15 mg/dL
Sensibilidad	41.2% (18.4-67.1)
Especificidad	100% (29.2-100)

ditto. En ausencia de un patrón de referencia adecuado para diagnosticar sepsis, ha habido un considerable y creciente interés en tratar de identificar biomarcadores adecuados; las herramientas con buen desempeño diagnóstico para excluir sepsis son importantes para aumentar la rentabilidad de los exámenes microbiológicos y para evitar un tratamiento antibiótico inapropiado.⁶



Cuadro 4. Lista de parámetros obtenidos tras la comparación de las curvas ROC procalcitonina ~ AGP

Procalcitonina ~ AGP	
Diferencia entre áreas	0.255
Error estándar	0.127
Intervalo de confianza a 95%	0.00547-0.504
Nivel de significación	p = 0.0452

En un estudio publicado en 2015 por Kun Xiao y colaboradores del Departamento de Medicina de Terapia Intensiva del Hospital General de Beijing, China, se exploró el valor de la AGP para el diagnóstico temprano y la evaluación pronóstica de pacientes con sepsis obteniendo un área bajo la curva de 0.869 y especificidad de 90.2%.¹² Asimismo, en un estudio de cohorte prospectivo publicado

en 2015 por Ratzinger del Departamento de Medicina de Laboratorio de la Universidad Médica de Viena, Austria, se encontró que para la predicción de la infección en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la procalcitonina fue el mejor discriminador con área bajo la curva de 0.78, 86.3% de sensibilidad, 59.6% de especificidad y 92.9% de valor predictivo negativo.⁶

En este estudio se evidenció un desempeño diagnóstico superior del biomarcador procalcitonina en comparación con AGP según su poder de discriminación para el diagnóstico de sepsis. Las curvas ROC son apropiadas para determinar la utilidad diagnóstica de una prueba, lo que en la práctica se refleja con valores de área bajo la curva mayores a 0.80; en este estudio se obtuvo para procalcitonina un área bajo la curva de 0.804, lo que se correlaciona directamente con sus niveles de sensibilidad y especificidad (58.8 y 100%, respectivamente); en comparación con AGP, la procalcitonina resulta ser evidentemente superior en su desempeño (área bajo la curva de 0.594, sensibilidad 41.2% y especificidad 100%). Estos resultados coinciden con los de diferentes estudios realizados que también han evaluado el desempeño diagnóstico de la procalcitonina en pacientes con sepsis.¹³

Un dato importante que hay que tener en cuenta al evaluar la validez de la determinación de procalcitonina para el diagnóstico de sepsis son sus valores predictivos. La probabilidad de que un paciente con concentraciones séricas de procalcitonina superiores al punto de corte sufra sepsis es alta (valor predictivo positivo: 63%), en contraste con AGP cuyo valor predictivo positivo fue muy bajo (36%). A la luz de los resultados obtenidos podemos inferir que AGP no se consideraría un biomarcador óptimo para establecer el diagnóstico de sepsis.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio no avalan la utilización de la procalcitonina y AGP como prueba única de diagnóstico temprano de sepsis; sin embargo, la procalcitonina mostró un rendimiento evidentemente superior a AGP para sospechar esa posibilidad, lo que coincide con los resultados de investigaciones previas, que debido a sus altos índices de sensibilidad y especificidad, sugieren la adopción temprana de ciertas medidas terapéuticas, como la administración de antibióticos en pacientes con sospecha de sepsis tras un resultado de procalcitonina elevada.¹⁴

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
2. Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A, Vázquez-Flores AD. Sepsis. *Med Int Méx* 2014;30:159-175.
3. Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, et al. Biomarkers for the differentiation of sepsis and SIRS: the need for the standardization of diagnostic studies. *Ir J Med Sci* 2011;180:793-798.
4. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95.
5. Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis F. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(7):2290-8.
6. Ratzinger F, Schuardt M, Eichbichler K, Tsirkinidou I, Bauer M, Haslacher H, Mitteregger D, Binder M, Burgmann H. Utility of sepsis biomarkers and the infection probability score to discriminate sepsis and systemic inflammatory response syndrome in standard care patients. *PLoS One* 8 2013;e82946.
7. Moore DF, Rosenfeld MR, Gribbon PM, Winlove CP, Tsai CM. Alpha-1-acid (AAG, orosomucoid) glycoprotein: interaction with bacterial lipopolysaccharide and protection from sepsis. *Inflammation* 1997;21(1):69-82.
8. Fournier T, Medjoubi NN, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:157-71.
9. Muchitsch EM, Auer W, Pichler L. Effects of alpha 1-acid glycoprotein in different rodent models of shock. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12(2):173-81.
10. Julián-Jiménez A, et al. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(3):177-190.

11. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin-- a new indicator of the systemic response to severe infection. *Infection* 1997;6:329-334.
12. Xiao K, Su L, Yan P, Han B, Li J, Wang H, et al. Alpha-1-acid glycoprotein as a biomarker for the early diagnosis and monitoring the prognosis of sepsis. *J Crit Care* 2015;30:744-51.
13. Wu CC, Lan HM, Han ST, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017;7:91.
14. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4(1):ofw249.