

Utilidad de la presepsina en el diagnóstico y evaluación de la severidad de la sepsis

Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17: 764-769.

La sepsis se presenta como una complicación de cuadros clínicos severos, entre ellos los traumas múltiples, la pancreatitis, la peritonitis, las quemaduras severas, entre otros, por lo que su diagnóstico temprano impacta positivamente en el manejo de los pacientes. Durante la sepsis se presenta un incremento de biomarcadores como la procalcitonina, la interleucina 6 y la proteína C reactiva; sin embargo, éstos también pueden incrementar en traumas o en procesos inflamatorios no asociados a sepsis.

La presepsina es un subtipo soluble del CD14, la proteína unidora a lipopolisacárido, que se produce en asociación con procesos infecciosos, se encuentra presente desde fases tempranas de la sepsis y sus valores incrementan en proporción con la severidad de la enfermedad.

Shozushima y colaboradores desarrollaron un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente para la rápida determinación de la presepsina en plasma o en sangre total, la aplicaron en 128 individuos sanos y en seis muestras sanguíneas tomadas en diferentes tiempos de 41 pacientes que cumplían con mínimo dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; posteriormente, los pacientes se clasificaron como normales, con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con sepsis o con sepsis severa. A su vez, los resultados de dicha prueba se compararon con los de la procalcitonina, la interleucina 6 y la proteína C reactiva.

En el grupo control se obtuvo un valor promedio de presepsina de 190 pg/mL, mientras que en las muestras con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (n=41) se obtuvieron valores promedio de presepsina de 333,5 pg/mL, en las muestras con infección local (n=28) de 721,0 pg/mL, en las muestras con sepsis (n=87) de 817,9 pg/mL, y en muestras con sepsis severa (n=14) de 1.992,9 pg/mL. Cuando se estableció una concentración de 415 pg/mL como punto de corte, la presepsina presentó una sensibilidad de 80,1% y una especificidad de 81,0%; además en el análisis de las curvas ROC se obtuvo un área bajo la curva de 0,845 para la presepsina, valor superior a los obtenidos para la procalcitonina (0,652), la interleucina 6 (0,672) y la proteína C reactiva (0,815).

Adicionalmente, se obtuvo una correlación significativa entre los valores de la presepsina y la puntuación del sistema de clasificación de severidad de la enfermedad APACHE II (por *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*). También se observó que en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica y con posterior hemocultivo positivo, la presepsina aumentó antes que la procalcitonina (ver **figura 1**).

En conclusión, los valores de presepsina fueron mayores en pacientes con infección local, sepsis o sepsis severa; además, se correlacionaron con el índice de severidad de la enfermedad. Por lo anterior la determinación de presepsina se perfila como un biomarcador que se podría emplear en la práctica clínica en los pacientes con sospecha de sepsis.

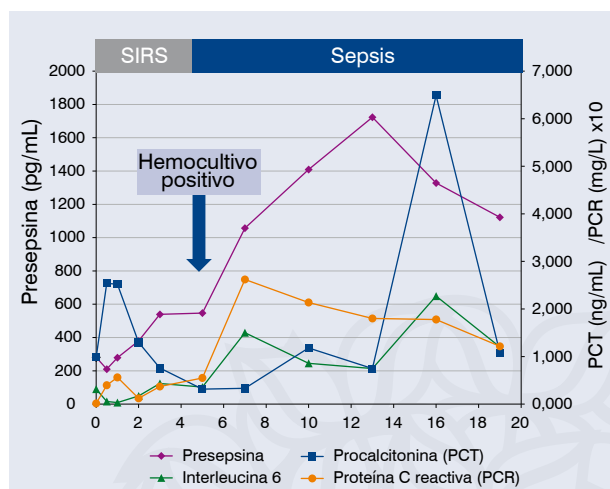


Figura 1. Curso de cada marcador de sepsis en un paciente que ingresó con quemaduras en el 76% de su cuerpo. En la admisión, se diagnosticó como inflamación sistémica severa, con leucocitosis (33.880/ μ L), procalcitonina normal (0,98 ng/mL), presepsina normal (281 pg/mL) y hemocultivos negativos. En el sexto día de hospitalización, se obtuvo crecimiento de estafilococo en el hemocultivo, por lo que se confirmó diagnóstico con sepsis. *Convenciones:* SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, (por Systemic Inflammatory Response Syndrome). Tomado con autorización de Tatsuyori Shozushima.

Comentario

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica excesiva que se produce como resultado de una infección microbiana. Este proceso puede conllevar a una disfunción orgánica e incluso a un choque séptico, caracterizado por una falla circulatoria aguda [1]. Entre los principales sitios de infección primaria se encuentran los pulmones, el tracto urinario, los tejidos blandos, el tracto gastrointestinal y la cavidad peritoneal [2].

A pesar de los avances para el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis severa, ésta aún presenta altas tasas de mortalidad y produce una disminución de la supervivencia a largo plazo de los pacientes que se recuperan

de la infección [2]; en Colombia las tasas de mortalidad reportadas varían entre el 7,3% y el 45,6% dependiendo de la severidad de la enfermedad [3].

De acuerdo con la Guía internacional para el manejo de la sepsis severa y el choque séptico, durante la primera hora del diagnóstico de choque séptico o de la sepsis severa se debe iniciar la administración de antibióticos de amplio espectro [4]. Para el diagnóstico, se recomienda la obtención de los cultivos apropiados si ello no indica un retraso significativo en el inicio del tratamiento. En el estudio microbiológico se debe incluir: dos o más hemocultivos, uno o más de éstos debe ser percutáneo, un hemocultivo de cada dispositivo de acceso vascular que lleve más de 48 horas de implantación, y los cultivos de otros sitios según las manifestaciones clínicas. El cultivo microbiológico permitirá tanto la identificación del microorganismo como la evaluación de la resistencia a los antibióticos [4].

Una de las posibles estrategias para favorecer la rápida instauración del tratamiento es la determinación analítica de un biomarcador que sea lo suficientemente sensible para detectar la presencia de un proceso infeccioso, lo suficientemente específico para discriminar entre una infección y una respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa, y que además, esté presente desde las etapas tempranas de la enfermedad, se pueda detectar rápidamente en el laboratorio y que sus resultados posean significancia pronóstica [1, 5].

En los últimos años la procalcitonina se ha evaluado como indicador temprano de sepsis; sin embargo, su aplicación es limitada en los pacientes con un proceso inflamatorio agudo no infeccioso [4, 6]. Por su parte, la presepsina es un biomarcador con resultados prometedores para la identificación temprana de la sepsis: al corresponder a la fracción soluble del CD14 (un receptor de alta afinidad específico de lipopolisacáridos), sus niveles plasmáticos aumentan desde fases tempranas de la infección, sin que se presenten alteraciones

de sus valores en las respuestas inflamatorias sistémicas de origen no infeccioso; además, presenta mayor sensibilidad y especificidad que la procalcitonina, la proteína C reactiva y la interleucina 6, y sus niveles aumentan unas horas después de que se instaura el proceso infeccioso [7].

En la actualidad, existe un sistema automatizado para la determinación de presepsina en sangre total, basado en el uso de partículas magnéticas cubiertas por anticuerpos monoclonales y de anticuerpos secundarios policlonales marcados con fosfatasa alcalina, los cuales forman un inmunocomplejo con la presepsina [8]. Este sistema se encuentra disponible en nuestro medio, tiene un límite de detección de 13,4 pg/mL, una linealidad de 94,7% a 104,6%, un coeficiente de variación intra-ensayo de 2,7% a 7,1% en muestras de sangre total y los resultados se obtienen en aproximadamente 17 minutos [8].

Adicional a los beneficios y características de la determinación de la presepsina, se debe tener en cuenta que para el diagnóstico de la sepsis, idealmente se deben obtener cultivos microbiológicos positivos previos al inicio del tratamiento, siempre que su obtención no cause un retraso significativo en la administración de la antibioticoterapia.

Bibliografía

1. Vincent JL. Clinical sepsis and septic shock- definition, diagnosis and management principles. *Langebecks Arch Surg* 2008; 393: 817-824.
2. Dreier J, Almog Y, Sprung CL, Codish S, Klein M, Einav S, et al. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: A multicenter analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40: 855-860.
3. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med* 2011; 39: 1675-1682.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.
5. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TE, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care*. 2004; 8: 12-20.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19: 152-157
7. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Endo S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005; 11: 234-238.
8. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) *Clinica Chimica Acta*, 2011 412: 2157-2161

Evaluación de la capacidad funcional del colesterol de alta densidad en la aterosclerosis

Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127-135.

El colesterol de alta densidad (colesterol HDL, por *high density lipoprotein*) se correlaciona inversamente con el riesgo de una enfermedad cardiovascular, por lo que se están desarrollando estrategias terapéuticas relacionadas con el metabolismo del colesterol de alta densidad para la disminución del riesgo de dichas enfermedades.

Uno de los mecanismos por los cuales el colesterol de alta densidad cumple su actividad ateroprotectora es el transporte reverso, en el que capta y transporta el colesterol que proviene de los macrófagos cargados de lípidos, propiedad conocida como la capacidad de flujo de colesterol.

Khera y colaboradores sugirieron que la capacidad del colesterol de alta densidad para aceptar colesterol de los macrófagos podría predecir la carga aterosclerótica y para demostrarlo, exploraron la relación entre los niveles de colesterol de alta densidad, la capacidad de flujo de colesterol, el grosor íntima-media carotídeo y la enfermedad arterial coronaria, en un grupo de casos y controles con cateterismo cardíaco (442 pacientes con enfermedad arterial coronaria confirmada por angiografía y 351 controles), como también en un grupo de 203 individuos voluntarios en quienes se evaluó el grosor íntima-media carotídeo como indicador de aterosclerosis subclínica.

En el grupo de voluntarios, se observó una correlación significativa entre la capacidad de flujo de colesterol, los niveles de colesterol de alta densidad y los niveles de apolipoproteína A-I, como también se observó una relación inversa entre el grosor íntima-media carotídeo y la capacidad de flujo, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado; pero no se observó relación entre el grosor y los niveles séricos de colesterol de alta densidad.

Por su parte, los pacientes con enfermedad arterial coronaria presentaron niveles de colesterol de alta densidad, de apolipoproteína A-1 y de capacidad de flujo de colesterol más bajos que los controles. También se observó que la concentración de colesterol de alta densidad fue el principal predictor de los valores de la capacidad de flujo de colesterol y tanto el sexo masculino como el tabaquismo se asociaron con una disminución de la capacidad de flujo de colesterol.

Cuando se aplicó un modelo de regresión logística ajustado por la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, se encontró que el aumento de la capacidad de flujo de colesterol permaneció como un predictor altamente significativo del estado de la enfermedad; la diabetes y la hipertensión también se asociaron con el aumento de riesgo cardiovascular.

En conclusión, se demostró la relación entre la capacidad de flujo de colesterol y la presencia y la extensión de la aterosclerosis, por lo que la medición de la capacidad de flujo es de gran importancia en el estudio de los medicamentos dirigidos hacia el metabolismo del colesterol de alta densidad y hacia el transporte reverso.

Comentario

Con excepción de los hepatocitos y en menor proporción de las células adrenocorticales, las células son incapaces de degradar el colesterol, por lo que lo convierten a ésteres de colesterol o lo transfieren a las moléculas de colesterol de alta densidad. El proceso de transferencia (o flujo de colesterol) está regulado por transportadores intracelulares como las proteínas A1 y B1 con dominio de unión tipo casset a ATP (ABCA1 y ABCG1, respectivamente) y por los receptores *scavenger* tipo B1 [1, 2]. Este proceso permite el transporte reverso del colesterol, y se convierte en un mecanismo ateroprotector, en especial cuando el flujo inicia en los macrófagos presentes en la pared arterial [2].

Con base en este mecanismo fisiológico, de la Llera-Moya y colaboradores [3] diseñaron un ensayo para medir la capacidad de flujo de colesterol a partir de la integración de las vías ABCA1, ABCG1, los receptores B1 y la difusión acuosa. Para ello, el colesterol marcado se adiciona a un medio que contiene suero y se cultiva con macrófagos murinos; posteriormente al cultivo se le adiciona medio libre de suero para equilibrar la concentración intracelular de lípidos y si se desea, se induce la activación de los transportadores celulares de colesterol. A continuación, las células se incuban con un aceptor extracelular de colesterol y se cuantifica el transporte extracelular de colesterol marcado [1, 3].

Algunas de las razones que fundamentan la gran predicción de la capacidad de flujo de colesterol para el grosor íntima-media carotídeo y para la enfermedad coronaria arterial, a diferencia de la ausencia de significancia de los niveles séricos de colesterol de alta densidad para la predicción de dichos desenlaces, son la función estimulante de la apolipoproteína A-I (componente del colesterol de alta densidad) pobre en lípidos para la liberación de colesterol y de fosfolípidos de macrófagos a partir de la proteína A1 con dominio de unión tipo caset a ATP [4], el cual es uno de mecanismos que se evalúa durante el ensayo de la capacidad funcional del colesterol [3]; además, la producción adecuada de la apoproteína E por los macrófagos de la pared arterial favorece el flujo de colesterol [5], condición que se relaciona directamente con la capacidad funcional del colesterol de alta densidad.

Es probable que la heterogeneidad en el tamaño, la carga y la composición proteica del colesterol de alta densidad, sean las razones por las cuales sus niveles séricos no sean un fiel indicador de su capacidad funcional y de su protección aterosclerótica, ya que las fracciones pueden presentar diferencias en la capacidad para remover colesterol de los macrófagos [3] y por lo tanto, se pueden presentar diferencias en la capacidad funcional entre los individuos con niveles similares de colesterol de alta densidad. Además, la capacidad de flujo de colesterol es una medición integral, tanto de la cantidad como del funcionamiento del colesterol de alta densidad, por lo que representa con mayor certeza el papel de esta molécula en los mecanismos de ateroprotección.

Los resultados de Khera y colaboradores son de gran importancia para la evaluación de nuevas terapias que posean como blanco farmacológico el metabolismo del colesterol de alta densidad; sin embargo, para la aplicación del ensayo de capacidad de flujo de colesterol en la evaluación del riesgo de enfermedad arterial coronaria, se requiere que esta prueba sea menos compleja o se automatice, de forma que facilite su aplicación rutinaria. Mientras ello se logra, la cuantificación sérica del colesterol de alta densidad se seguirá empleando en la práctica clínica como indicador de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Low H, Hoang A, Sviridov D. Cholesterol efflux assay. *J Vis Exp* 2012; (61): e3810.
2. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation* 2006; 113: 2548-2555.
3. De la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF, Cuchel M, Rader DJ, Rothblat GH. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 796-801.
4. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 712-719.
5. Thorngate FE, Yancey PG, Kellner-Weibel G, Rudel LL, Rothblat GH, Williams DL. Testing the role of apoA-I, HDL, and cholesterol efflux in the atheroprotective action of low-level apoE expression. *J Lipid Res* 2003; 44: 2331-2338.