

Biomarcadores en la sepsis y su valor predictivo

Biomarkers in sepsis and their predictive value

Julio César Francisco Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3099-4339>

María de las Mercedes Llerena Mesa² <https://orcid.org/0000-0003-2933-9377>

Mileny Piedra Garcés^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6971-0575>

Elibet Concepción Pérez³ <https://orcid.org/0000-0001-5501-3827>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Borrás-Marfán. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Militar Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba.

³Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Cuba.

* Autor para la correspondencia: milenap@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La sepsis es una enfermedad causante de una alta mortalidad y es reconocida mundialmente. La incorporación de nuevos biomarcadores posibilita la obtención de un diagnóstico rápido y preciso.

Objetivo: Determinar la capacidad predictiva en un grupo de biomarcadores en pacientes con sepsis.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles con 70 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz, entre enero de 2015 y enero de 2017. La muestra quedó dividida en 51 pacientes (grupo de casos) y 19 (grupo control). Se emplearon variables demográficas, la estadía y la mortalidad; y se determinaron los

biomarcadores más sensibles para el diagnóstico inicial y de mejor valor predictivo. Se empleó la estadística descriptiva y se realizaron pruebas diagnósticas con más de dos resultados (Curva ROC).

Resultados: El grupo de edades más representativo fue el de 66-76 años, con un ligero predominio de varones. Se reportó incremento de la mortalidad en estadios más avanzados de la sepsis. El lactato fue el marcador con mayor sensibilidad.

Conclusiones: De los biomarcadores clásicos, el lactato, la proteína C reactiva, el hematocrito y tiempo de protrombina fueron los de mayor sensibilidad. A pesar de que tienen una baja especificidad, son útiles para el manejo del paciente séptico, pues poseen valores más elevados cuanto mayor es el estadio de la sepsis o el riesgo de fallecer.

Palabras clave: sepsis; shock séptico; biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a disease that causes high mortality and it is recognized worldwide. The incorporation of new biomarkers makes it possible to obtain a rapid and accurate diagnosis.

Objective: To determine the predictive capacity in a group of biomarkers in patients with sepsis.

Methods: A case-control study was conducted with 70 patients admitted to the Intensive Care Unit at Dr. Luis Díaz Central Military Hospital, from January 2015 to January 2017. The sample was divided into 51 patients (group of cases) and 19 (control group). The demographic variables considered were stay and mortality. Most sensitive biomarkers for the initial diagnosis and with the best predictive value were determined. Descriptive statistics were used and diagnostic tests were performed with more than two results (ROC Curve).

Results: The most representative age group was 66-76 years, with a slight predominance of males. Increased mortality was reported in more advanced stages of sepsis. Lactate was the marker with the highest sensitivity.

Conclusions: Lactate, C-reactive protein, hematocrit and prothrombin time were the most sensitive from the classic biomarkers. Despite having low specificity, they are useful for the management of the septic patient, since they have higher values as the stage of sepsis or the risk of dying are advanced.

Keywords: sepsis; septic shock; biomarker.

Recibido: 01/07/2019

Aprobado: 26/11/2019

Introducción

Actualmente, la sepsis es un problema de la sanidad pública a nivel mundial, es una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos de adultos y pediatría, debido a su compleja fisiopatología. Afecta a más de 750 000 personas por año, con una prevalencia de 3/1000 personas. Los adelantos en la farmacoterapia y la atención de soporte han mejorado las tasas de supervivencia.^(1,2,3)

Desde la antigüedad, la presencia de hipoperfusión tisular en pacientes afectados de una infección grave era un proceso conocido y de una gravedad manifiesta. Hipócrates de Cos, ya en el siglo VI a.C, describió con claridad en los “Aforismos” el cuadro de frialdad de extremidades y sudor frío que sigue a una enfermedad aguda febril. La denominada Peste de Atenas, causante de una terrible mortandad durante el sitio de esta ciudad por los espartanos, en el 404 a.C., fue descrita magistralmente por Tucídides en su Historia de la Guerra del Peloponeso. La dolencia, aunque denominada peste, fue debida a una enfermedad infecciosa febril, exantemática, que cursaba con sintomatología digestiva y respiratoria, probablemente una sepsis bacteriana, y por la cual fallecían los pacientes con un cuadro similar al “síndrome del shock tóxico”.^(4,5)

La palabra sepsis viene del griego *σηπειν* que significa “pudrir”, aunque esta palabra fue tomada en el siglo XIX, tras los estudios de Pasteur y Koch para definir el proceso de fermentación o putrefacción de la materia orgánica por microorganismos. En épocas anteriores existió gran confusión terminológica sobre los conceptos de infección bacteriana, sepsis, septicemia, síndrome séptico y estado de choque séptico; lo que creó gran dificultad para valorar la gravedad de los procesos infecciosos y diferenciar las etapas clínicas producidas por estos. Como es lógico, este hecho generó inconformidad en la comunidad médica en general.⁽⁶⁾

No fue hasta agosto de 1991 que miembros del American Collage of Chest Physicians (ACCP) celebraron en los EE. UU. una conferencia de consenso donde se delinearon los objetivos y acuerdos para una conceptualización uniforme que pudiera ser aplicada a la sepsis y sus trastornos relacionados. En el marco de dicha conferencia, Roger Bone resumió, en diferentes etapas evolutivas y con criterios clínicos simples, la relación sepsis-choque séptico. Posteriormente, se hicieron diferentes actualizaciones sucesivas con las aportaciones de distintas sociedades científicas hasta el año 2016, cuando el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) publicó el consenso SEPSIS-3 con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico, y dos reportes con evidencia para validar estas nuevas definiciones.^(7,8,9,10,11,12)

En la práctica clínica, guiarse por los cambios fisiológicos del paciente o por el resultado de hemocultivos para el diagnóstico de sepsis puede ser desconcertante. Hoy el uso de biomarcadores (molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicador de que un proceso es normal o patológico) para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis puede resolver en un alto porcentaje el manejo de esta enfermedad, así como la valoración de su severidad. Bajo el supuesto de que el diagnóstico y tratamiento precoz incrementa las posibilidades de éxito, se continúa en la búsqueda de un parámetro que sirva como regla de oro.^(13,14,15,16,17)

En la bibliografía consultada sobre estudios de la utilización de los biomarcadores, se proponen más de 178 de ellos que, si bien son más sensibles para el diagnóstico, por su elevado costo no son posibles de utilizar en nuestro medio. La posibilidad de disponer, por primera vez, de biomarcadores de referencia probada en la sepsis como la proteína C reactiva (PCR) y el lactato, en el laboratorio que presta servicio a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) e incorporarlos a la labor asistencial, de uso conjunto con los ya empleados y establecer un punto de corte, además de la valoración clínica integral, permitirá el diagnóstico temprano de la infección y su manejo, por lo que son fundamentales para el buen pronóstico y prevención de progresión a sepsis graves y *shock* sépticos.

El objetivo de este trabajo fue determinar el valor predictivo de mortalidad de un grupo de biomarcadores indicados en pacientes con sepsis.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles, donde el universo estuvo integrado por 87 pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Dr. Luis Díaz Soto (Naval), en el periodo de enero de 2015 a enero de 2017, con diagnóstico de sepsis, sepsis severa y *shock* séptico, según las definiciones de la Conferencia Internacional de Sepsis de 2001.⁽⁶⁾ Se tomó como muestra de estudio 70 pacientes. De ellos, 51 pacientes con diagnóstico de sepsis y 19 pacientes con otros diagnósticos como cetoacidosis diabética, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

Grupo: Casos

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis, sepsis severa o *shock* séptico.
- Consentimiento informado por parte de sus familiares.

Criterios de exclusión

- Pacientes oncológicos.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas.
- Pacientes que fallecieron el primer día de estudio.

Grupo: Control

Criterios de inclusión

- Pacientes que no presentan sepsis en cualquier estadio.
- Consentimiento informado por parte de sus familiares.

Criterios de exclusión

- Pacientes con proceso infeccioso de base.

- Pacientes oncológicos.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas.
- Pacientes que fallecieron el primer día de estudio.

De cada paciente se tomaron datos demográficos (edad y sexo), estadía hospitalaria, estadios de sepsis, estado al egreso, y diferentes biomarcadores como: variables gasométricas (pH, HCO₃, PO₂), hemoglobina, hematocrito, leucograma, velocidad de sedimentación globular, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, conteo de trombocitos, lactato, proteína C reactiva, creatinina, urea, glucosa, transaminasas, bilirrubina total y directa, proteínas totales y albúmina. Los biomarcadores se determinaron en tres momentos: al ingreso del paciente en la UCIA, al tercer día y al séptimo día en el servicio.

Los datos del presente estudio se obtuvieron de los informes generados por el programa GalenLab del laboratorio clínico (sistema de información del laboratorio), de los datos aportados en las historias clínicas, y del sistema de información de la UCIA (registro de pacientes), exportados a una base de datos de Microsoft Excel para análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó mediante el software Epidat 3.1 y SPSS para Windows versión 20.0. Se consideró un valor significativo de $p < 0,05$. Se realizó un análisis descriptivo, comparación de las variables cualitativas y cuantitativas, análisis multivariantes con variables dependientes sepsis y mortalidad. Basándonos en el modelo de regresión logística multivariante paso a paso, se realizó una fórmula de probabilidad individual de la mortalidad en los pacientes con sepsis severa y *shock* séptico que se aplicó en el tercer y séptimo día de evolución. De las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis multivariante y para reafirmar la validez de la significación, se realizó el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), calculando su área bajo la curva, punto de corte óptimo, sensibilidad y especificidad. El análisis multivariante de mortalidad mostró su mejor significación al tercer día de estancia, por lo que se empleó el modelo de regresión logística multivariante con todas las variables explicativas en el tercer día, con lo que se obtuvo un índice de probabilidad de mortalidad.

Principios éticos

El estudio fue aprobado por el Consejo Científico del hospital. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes y a los principios de la Declaración de Helsinki. Se firmó el consentimiento informado por un familiar de cada uno de los pacientes.

Resultados

De los 70 pacientes estudiados, la mayoría presentaron edades entre los 40 y 87 años. La edad mínima fue de 22 años; y la mayor, de 87 años. El grupo de edades más representativo fue entre 66-76 años (27,14 %). Se observó una distribución de los pacientes de 50 % para ambos sexos.

En la [tabla 1](#) se muestra la distribución de los pacientes con sepsis, según sexo y edad. En los 51 pacientes con estadios de sepsis, se observó un ligero predominio de los hombres (56,86 %) sobre las mujeres (43,14 %), mientras estas tuvieron una edad media ligeramente superior a los varones, aunque no se observaron diferencias significativas al respecto.

Tabla 1 - Distribución de los pacientes con sepsis, según sexo y edad

Edad	Masculino		Femenino	
	No.	%	No.	%
22 -32 años			1	1,96
33-43 años			1	1,96
44-54 años	3	5,90	1	1,96
55-65 años	5	9,80	4	7,85
66-76 años	11	21,56	6	11,76
77-87 años	10	19,60	9	17,65
Total	29	56,86	22	43,14

En la [tabla 2](#) se aprecia la distribución del grupo casos (51 pacientes) según los estadios de la sepsis y estadía hospitalaria. Este grupo representó un 72,85 %. Hubo un 48,57 % de pacientes

con *shock* séptico y un 24,28 % con elementos clínicos compatibles con una sepsis severa. Existe una diferencia en cuanto al número de casos al tercer y séptimo día con respecto al día inicial del estudio, esto se debe a que dichos pacientes fallecieron o salieron del servicio antes de cumplir el séptimo día de estadía en la sala. Al concluir el séptimo día habían fallecido 13 pacientes del grupo casos, lo que representó un 18,57 %. El resto de la población que forma el grupo de los controles (19 pacientes no sépticos), aportó 5 fallecidos. Se observó que la mortalidad aumenta en la medida que se llega a estadios más avanzados de la sepsis. En el grupo del *shock* séptico se evidenció un 14,27 % de fallecidos.

Tabla 2 - Distribución de los casos según estadios de la sepsis y estadía hospitalaria

Estadio de la sepsis	No. de casos por día					
	1er día		3er día		7mo día	
	No	%	No	%	No	%
Sepsis severa	17	24,28	16	22,85	14	20,00
Shock séptico	34	48,57	28	40,00	19	27,14
Total	51	72,85	44	62,85	33	47,14

De los 23 biomarcadores analizados, 10 tuvieron una significación estadística de más de un 90 % (Tabla 3). Se realizaron determinaciones de estos de forma secuencial al ingreso, tercer y séptimo día, en un análisis descriptivo, en comparación con los grupos de estudio. Los biomarcadores más significativos para el diagnóstico inicial de la sepsis fueron: proteína C reactiva (PCR) y lactato.

Tabla 3 -Biomarcadores más significativos para el diagnóstico inicial de la sepsis

Biomarcador (IR)	Grupo (valor promedio)	Clasificación (normal/bajo/elevado)	p / significación de la prueba T (NS: no significativo, S: significativo)
PCR (≤ 8)	Grupo control (98,4988)	elevado	p= 0,001 / S
	Sepsis grave (122,2585)	elevado	p= 0,000 / S
	Shock séptico (140,7748)	elevado	p= 0,000 / S
Lactato (0,5 – 2,0)	Grupo control (1,9294)	normal	-
	Sepsis grave (2,5450)	elevado	p= 0,004 / S
	Shock séptico (2,6091)	elevado	p= 0,005 / S

TP (15 ± 3)	Grupo control (15,2000)	normal	-
	Sepsis grave (22,4800)	elevado	p= 0,419 / NS
	Shock séptico (20,3788)	elevado	p= 0,094 / NS
JUV (0,00)	Grupo control (,0035)	elevado	p= 0,111 / NS
	Sepsis grave (,0060)	elevado	p= 0,069 / NS
	Shock séptico (,0058)	elevado	p= 0,026 / S
HTO (0,35 – 0,45)	Grupo control (,3571)	normal	-
	Sepsis grave (,3485)	bajo	p= 0,938 / NS
	Shock séptico (,3318)	bajo	p= 0,148 / NS
BT (≤ 17)	Grupo control (19,0112)	elevado	p= 0,722 / NS
	Sepsis grave (16,8205)	normal	-
	Shock séptico (28,6991)	elevado	p= 0,039 / S
BD (≤ 7,1)	Grupo control (13,6871)	elevado	p= 0,048 / S
	Sepsis grave (12,0885)	elevado	p= 0,121 / NS
	Shock séptico (23,3824)	elevado	p= 0,000 / S
PO ₂ (95 – 100)	Grupo control (111,8529)	elevado	p= 0,260 / NS
	Sepsis grave (100,6350)	elevado	p= 0,932 / NS
	Shock séptico (102,7273)	elevado	p= 0,669 / NS
Urea (1,7 - 8,3)	Grupo control (9,8159)	elevado	p= 0,421 / NS
	Sepsis grave (9,6165)	elevado	p= 0,446 / NS
	Shock séptico (19,7152)	elevado	p= 0,000 / S
Creatinina (44 – 125)	Grupo control (181,2188)	elevado	p= 0,231 / NS
	Sepsis grave (117,4130)	normal	p= 0,657 / NS
	Shock séptico (222,9379)	elevado	p= 0,000 / S

Proteína C reactiva (PCR), tiempo de protrombina (TP), Juveniles (JUV), hematocrito (HTO), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), presión de oxígeno (PO₂).

Se graficaron las curvas ROC de las variables independientes que resultaron significativas en el análisis multivariante en relación con la mortalidad. Se observó que en las tres curvas ROC su área bajo la curva de los biomarcadores más vulnerables superó claramente el valor 0,8, y resultó

este máximo en el lactato. La capacidad del modelo para predecir el evento mortalidad, con respecto a cada variable, fue muy elevada, de acuerdo con la sensibilidad y especificidad próximas a 80 %, y se observó la mejor capacidad clasificatoria con una sensibilidad de 87,7 % y una especificidad de 89,6 % para ambos grupos (Fig. 1). Estratificando según los biomarcadores analizados, se observó que en todos ellos el lactato presentó un área bajo la curva significativa en los dos grupos con resultados que van desde 0,717 (IC 95 %) del grupo ingresado con sepsis a 0,672 (IC 95 %) del grupo control.

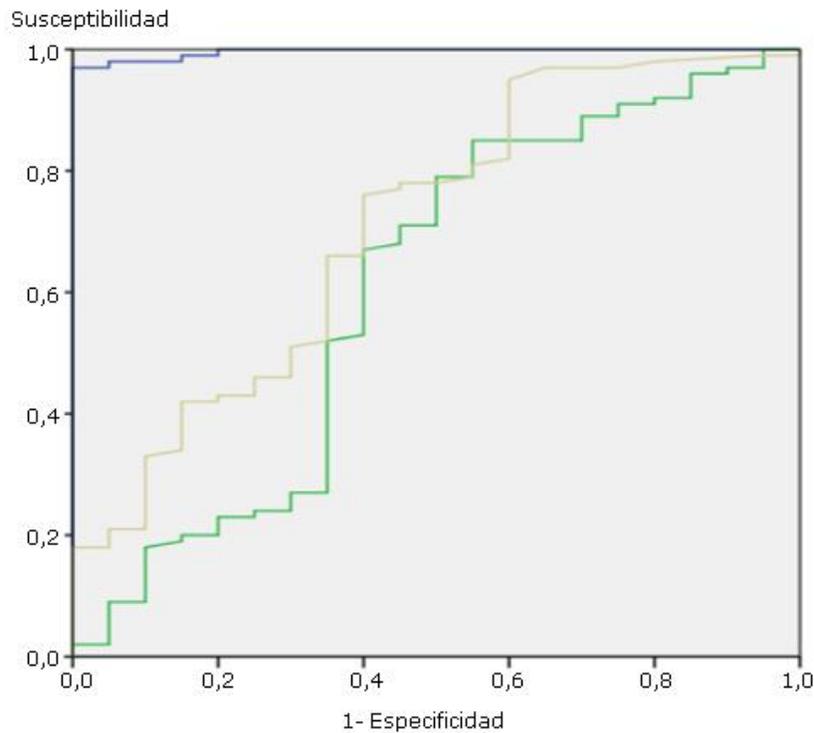


Fig. 1 - Curva ROC para lactato, sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis.

En la figura 2 se muestra la curva ROC para otros biomarcadores con valores predictivos en los pacientes sépticos. Se observó que el área bajo la curva alcanza el valor de 0,927 para la proteína C reactiva (PCR), estuvo dentro del intervalo de confianza de 95 %; la capacidad para predecir mortalidad fue muy elevada con una sensibilidad de 83 % y una especificidad de 89 %. La curva ROC para el HTO presentó un área bajo la curva de 0,87; estuvo dentro del intervalo de confianza 95 % y tuvo una sensibilidad de 81,3 % y una especificidad de 89 %. El área bajo la

curva para TP fue de 0,95; estuvo dentro del intervalo de confianza de 95 % y presentó una sensibilidad de 87 % y una especificidad de 89 %.

Con respecto al hematocrito y tiempo de protrombina, se apreció disminución de los valores del primero y aumento del segundo, al primer, tercero y séptimo día, lo que se corresponde con aumento de la hemólisis y falla hepática, respectivamente, como parte de la disfunción de órganos que está presente en los diferentes estadios de la sepsis.

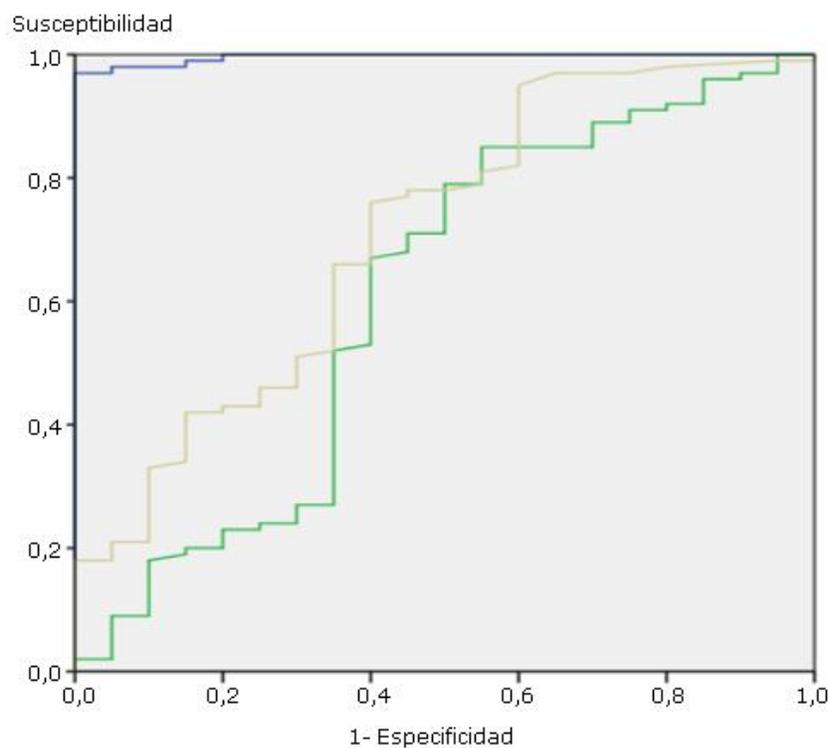


Fig. 2 - Curva ROC para PCR, hematocrito y tiempo de protrombina, sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis.

En cuanto a los resultados de otros biomarcadores tenemos que: del análisis de las curvas ROC para presión de oxígeno (PO_2), se comprobó que tiene un área bajo la curva alta, con un valor de 0,954 (IC 95 %), el punto de corte con una sensibilidad de 74 %, una especificidad de 81 %. En relación con el estudio de cada grupo analizado, se comprobó que ninguno de estos biomarcadores presentó curvas estadísticamente significativas en todos ellos, pero sí son efectivos para predecir sepsis. Así que la urea obtuvo un área bajo la curva estadísticamente

significativa 0,641 ($p < 0,05$) con una sensibilidad de 65 %, una especificidad de 71 %. La creatinina tuvo un área bajo la curva de 0,62 (IC 95%) con una sensibilidad de 54 % y una especificidad de 63 %. En el resto se presentó un área bajo la curva por encima de 0,800, con una sensibilidad de más de 70 % y una especificidad de más 87 %. Sin embargo, las áreas bajo las curvas de otros marcadores como, los juveniles (células inmaduras pertenecientes al grupo de los neutrófilos), bilirrubina total y bilirrubina directa, no obtuvieron significación estadística en ningún grupo, excepto en el primer día del ingreso.

Discusión

En un estudio prospectivo desarrollado en Estados Unidos de Norteamérica sobre sepsis, se encontró una incidencia de pacientes con un intervalo amplio entre 16 % y 40 % a causa de sepsis, sepsis severa o *shock* séptico. Otro estudio multicéntrico, realizado en unidades de cuidados intensivos, mostró que la prevalencia de sepsis, sepsis severa y *shock* séptico fue de 42,6 %, 25,9 % y 19,8 %, respectivamente.⁽¹⁸⁾ En Colombia, si bien no se han determinado cifras completas de incidencias, sí se ha detectado que, en general, en poblaciones de pacientes hospitalizados, las tasas de sepsis severa y *shock* séptico son superiores a las reportadas en la literatura científica.⁽¹⁹⁾ Estudios realizados en Girona, España, refieren una incidencia de 29 % de sepsis severa y 61 % de *shock* séptico,⁽²⁰⁾ lo que no difiere de lo encontrado en nuestro estudio.

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores como *Pertuz y González*.⁽²¹⁾ En un estudio de biomarcadores de inflamación o infección realizado por dichos investigadores en unidades de cuidados intensivos en Santa Martha, Colombia, en 2016, la edad promedio fue similar, difiere en cuanto al predominio en el sexo masculino. Sin embargo, hay otros trabajos consultados como un estudio realizado en 2017, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Malaya, donde predominó la sepsis en grupos de edades similares a los de la presente investigación, y en el sexo masculino.⁽²²⁾ En otra investigación realizada en 2012, en el Servicio de Medicina Interna de hospitales de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud en el Distrito Federal en México, se señaló que los hombres es más susceptible a las infecciones que las mujeres, sobre todo en la tercera edad, y en ellos puede ocurrir hasta un 80 % de todas las enfermedades que se

corresponden con inmunodeficiencias. Esto puede deberse a que los procesos más graves están ligados a la presencia del cromosoma Y, y a factores asociados con la síntesis de inmunoglobulinas, lo que le confiere a la fórmula XX una mayor protección al sexo femenino, la cual tiene a su favor este factor de tipo inmunológico, pero lo predispone para otras enfermedades como las reumáticas.⁽²³⁾ Igualmente, es válido destacar que en nuestro estudio se observó que los varones acudieron más tardíamente a las instituciones de salud, lo que ensombrece el pronóstico de las infecciones y de la sepsis, pues el diagnóstico y la terapéutica precoz se traduce en un aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes.

La sepsis constituye una de las principales causas de muerte, lo que es directamente proporcional con el número de días de ingreso del paciente. El estudio SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) plantea que 30 % de ingresos en hospitales europeos es por sepsis, y esta enfermedad tiene una tasa de mortalidad de 32,2 %.⁽²⁴⁾ En China, la sepsis constituye 9 % de los ingresos en unidades de cuidados intensivos de los hospitales universitarios y se asocia con una mortalidad de 48,7 %, con elevados costos de atención hospitalaria de 11 390 dólares por enfermo.⁽²⁵⁾ En el presente estudio, si evaluamos cada grupo de forma individual, se puede observar que el porcentaje de fallecidos en el grupo control fue menor, a pesar de estar compuesto por pacientes de varias enfermedades. Esto reafirma que la sepsis, entre varias condiciones graves, es de las que más ocasiona mortalidad en los pacientes.

En nuestra investigación, los biomarcadores de mayor sensibilidad y valor predictivo fueron: lactato, PCR, HTO y TP. Los estudios analizados concluyen que existen valores iniciales y evolutivos de lactato más elevados en pacientes que fallecen en el contexto de un *shock* séptico en relación con las cifras de los que no fallecen. Todo ello determina el valor pronóstico de dicho valor analítico, y la orientación sobre la efectividad del tratamiento de resucitación que se aplicó a estos pacientes. En las recomendaciones de la campaña Sobreviviendo la Sepsis, de junio de 2018, se señaló la toma inicial del lactato sérico como el primer biomarcador a realizar, y nuevas mediciones, si sus niveles iniciales superan los 2 mmol/L. Algo similar ocurre con el comportamiento de la PCR, cuyos valores aumentados se relacionan en diferentes estudios con incremento del riesgo de falla orgánica o muerte.^(26,27,28)

No se poseen en nuestro centro biomarcadores de la sepsis para su uso rutinario que permitan realizar un diagnóstico rápido y certero como los recomendados por *Vaschetto y Protti*, como la interleuquina 6, 8, factor de necrosis tumoral y procalcitonina; esta última es un marcador inflamatorio con gran valor predictivo positivo de sepsis de origen bacteriano cuando sus valores son superiores a 2 ng/mL, por lo que se le considera guía en el inicio, cambio y supresión del tratamiento antimicrobiano.⁽²⁹⁾ Por esta razón no es posible comparar nuestro trabajo con algunos otros internacionales, porque en la actualidad muchos de los biomarcadores que usamos están en desuso por otros más específicos.

Las manifestaciones clínicas de los estadios de sepsis son, a menudo, inespecíficas y variables, lo que dificulta su reconocimiento precoz. Como herramienta de ayuda, los biomarcadores son capaces de mejorar el manejo de los pacientes con sepsis pues proporcionan una información adicional a la valoración clínica y son capaces de aumentar, en su conjunto, la capacidad diagnóstica y pronóstica. De esta forma, se puede administrar un tratamiento rápido, oportuno y pertinente, con criterios clínicos y de laboratorio de fácil acceso.

A manera de conclusión, podemos decir que, de los biomarcadores clásicos, el lactato, la proteína C reactiva, el hematocrito y el tiempo de protrombina fueron los de mayor sensibilidad. A pesar de que tienen una baja especificidad, son útiles para el manejo del paciente séptico, pues poseen valores más elevados cuanto mayor es el estadio de la sepsis o el riesgo de fallecer.

Referencias bibliográficas

1. Permpikul C, Srimgam P, Tongyoo S. Tongyoo S. Therapeutic goal achievements during severe sepsis and septic shock resuscitation and their association with patient's outcomes. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(Suppl 3):S176-83.
2. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Criticallyill Children. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 2;171(10):e172352.
3. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(5):484-98.

4. Gual C. Aforismos. En "Tratados Hippocrattcos". Madrid: Editorial Gredos; 1983. p. 243.
5. Langmuir AD, Worthen TD, Solomon J, Ray CG, Petersen E. The Thucydides syndrome. A new hypothesis for the cause of the plague of Athens. *N Engl J Med*. 1985 Oct 17;313(16):1027-30.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486-552.
7. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann intern Med*. 1991;114(4):332-3.
8. Van de Voorde P, Emerson B, Gómez B, Willems J, Yildizdas D, Iglowstein I, et al. Paediatric community-acquired septic shock: results from REPEM network study. *Eur J Pediatr*. 2013;172:667-74.
9. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165228.
10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for sepsis shock: for the Third international Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis -3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
13. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S; Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):453-60.

14. Permpikul C, Srimgam P, Tongyoo S. Therapeutic goal achievements during severe sepsis and septic shock resuscitation and their association with patient's outcomes. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(Suppl 3):S176-83.
15. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2409-17.
16. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017 Jun;45(6):1061-93.
17. Walley KR. Biomarkers in sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:413-20.
18. Martin Loeches I, Levy MM, Artigas A. Management of severe sepsis: advances, challenges and current status. *Drug des Devel Ther.* 2015;9:2079-88.
19. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barreras L, de la Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiology of sepsis in Colombia intensive care units. *Biomédica.* 2014;34(1):40-7.
20. Pérez MA, Calderón B, Comas B, Tarradas J, Borges M. Análisis de concordancia del tratamiento antibiótico de pacientes con sepsis grave en urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28(6):295-301.
21. Pertuz Y, González G. Uso de los biomarcadores de inflamación en el diagnóstico de sepsis, en unidades de cuidados intensivos de Santa Martha Colombia. *Revista Biosalud.* 2016;15(2):28-36. DOI: 10.1751/biosa.2016.15.2.4
22. Conesa R. Utilidad de los biomarcadores de sepsis en pacientes críticos. Universidad de Málaga; 2017. Disponible en: <http://orcid.org/0000-0001-7603-3798>
23. Hernández N, Vargas D, Castellanos L, Lozano J, Huerta S, López A, et al. Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico (Spanish). *Medicina Interna de México.* 2012; 28(3):234-9.
24. Garcia-Simon M, Morales JM, Modesto V, González V, Vento-Rehues M, Jordá A, et al. Prognosis biomarkers of severe sepsis and septic shock by H NMR urine metabolomics in the intensive care unit. *PLoS One.* 2015;10(11):eO140993.

25. Lyu X, Xu Q, Cai G, Yan J, Yan M. Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95:496-500.
26. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hipoperfusión: Results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43:567-73.
27. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-trated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72.
28. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaing Bundle. *Critical Care Medicine*: June 2018; 46(6):997-1000. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003119.
29. Vaschetto R, Protti. A Biomarkers of sepsis in long term critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:771-2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Julio César Francisco Pérez. Revisión bibliográfica. Diseño de estudio. Redacción del texto final. Decisión de enviarlo para publicación.

María de las Mercedes Llerena Mesa. Revisión bibliográfica. Recolección de datos. Redacción del texto final. Confección de las referencias bibliográficas.

Mileny Piedra Garcés. Redacción del texto final. Redacción del manuscrito para publicación.

Elibet Concepción Pérez. Procesamiento estadístico. Análisis de datos.