



Sepsis biomarkers: A review

Title in Spanish: *Biomarcadores empleados en sepsis: Un review*

Ana Hernando Holgado¹, Luis García de Gadiana², Ana Fernández-Carballido^{1,*}, M. Dolores Albaladejo Otón²

¹Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. UCM. ²Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía.

ABSTRACT: Infectious diseases, such as sepsis, are a serious health problem in the world, associated with high morbidity and mortality in all areas of health care. These are time dependent diseases in which the early application of diagnostic therapeutic actions, significantly improve patient survival and prognosis. To carry out this, we have tools such as biomarkers that help us in the diagnosis and prognosis of these pathologies; There are biomarkers widely used such as PCR, Procalcitonin or cytokines, and others that are less known as pro-adrenomedullin (pro-ADM), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (SuPAR), Pancreatic Stone Protein (PSP) or sCD25.

RESUMEN: Las enfermedades infecciosas, como la sepsis, constituyen un grave problema de salud en el mundo, asociándose con una elevada morbilidad y mortalidad en todos los ámbitos de la asistencia sanitaria. Se trata de enfermedades tiempo dependientes en las que la aplicación precoz de una serie de medidas diagnóstico terapéuticas mejoran de forma significativa la supervivencia y el pronóstico del paciente. Para ello se disponen de herramientas como los biomarcadores que nos ayudan tanto en el diagnóstico como pronóstico de estas patologías; biomarcadores clásicos y ampliamente utilizados como la PCR, procalcitonina o citocinas y otros menos conocidos como presepsina, *pro-adrenomedulina* (pro-ADM), *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1), *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR), *Pancreatic Stone Protein* (PSP) o sCD25.

*Corresponding Author: afernand@ucm.es

Received: April 6, 2017 Accepted: May 7, 2017

An Real Acad Farm Vol. 83, N° 2 (2017), pp. 175-187

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen un grave problema de salud en el mundo, asociándose con una elevada morbilidad y mortalidad en todos los ámbitos de la asistencia sanitaria (1). De entre ellas, la sepsis forma parte del grupo de enfermedades tiempo dependiente, entendiéndose como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico terapéutico influyen negativamente en la evolución del proceso y por tanto la aplicación precoz de una serie de medidas diagnóstico terapéuticas, entre las que se incluyen la terapia antibiótica y el soporte hemodinámico adecuado, mejoran de forma significativa la supervivencia y el pronóstico del paciente.

Para el diagnóstico de estas patologías nos podemos ayudar de pruebas microbiológicas, pero, las propias características de estas pruebas suponen una limitación para un diagnóstico rápido, porque la obtención de resultados no es inmediata y además, estas pruebas pueden estar condicionadas por la toma previa de antibióticos (2).

Por ello, la disponibilidad de otras herramientas, como los marcadores bioquímicos, probablemente en combinación con criterios clínicos, es esencial en la toma

de decisiones ante este tipo de pacientes, al tratarse la sepsis de una patología tiempo-dependiente y en la que la rápida identificación del proceso, la administración de la terapia antibiótica adecuada, así como la categorización de la severidad como base para la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas, son necesarias en el manejo de esta patología, de manera que los retrasos en la administración de los antibióticos o de otras medidas terapéuticas puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes (3).

Un marcador bioquímico es un producto sanitario para el diagnóstico *in vitro*, definiéndose producto sanitario como todo aquel material que consista en un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, estuche de instrumental y materiales, instrumento, aparato, equipo o sistema, utilizado solo o en asociación con otros, destinado por el fabricante a ser utilizado *in vitro* para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano, incluidas las donaciones de sangre y tejidos, sólo o principalmente con el fin de proporcionar información: relativa a un estado fisiológico o patológico, o relativa a una anomalía congénita, o para determinar la seguridad y compatibilidad con receptores potenciales, o para

supervisar medidas terapéuticas (4).

Por otro lado, se define como biomarcador a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento (5) (6) (7). El biomarcador debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH (8).

Al biomarcador ideal, que no existe, se le debería reconocer y exigir capacidad para:

- Establecer un diagnóstico precoz (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos). Por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico de la infección/sepsis, permitiendo el inicio más precoz de las medidas terapéuticas adecuadas (5) (9) (10).

- Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección/sepsis con la máxima sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), y descartar los casos con riesgo de mala evolución (como en el caso de bacteriemia) con la mayor especificidad y valor predictivo negativo (VPN) (6) (8).

- Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica (indicación, cese o cambio del antibiótico) (8) (11).

Existen numerosos biomarcadores empleados con esta finalidad; los más empleados en la práctica clínica, quizás porque tienen la ventaja de estar automatizados son la PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina) y citocinas.

2. BIOMARCADORES

Se han publicado diversos estudios relacionados con la sepsis y los diferentes biomarcadores empleados para su diagnóstico (12) (13) (14), más que en ninguna otra patología; Quizás esto se deba a la complejidad de la fisiopatología de la sepsis, en la que intervienen numerosos mediadores inflamatorios, además de otros mecanismos fisiopatológicos (15).

Una de las revisiones más recientes y completas es la de Pierrakos y cols, que analizaron todos los estudios realizados hasta el año 2010, incluyendo 3370 artículos con un total de 178 biomarcadores, número que probablemente se haya incrementado en los últimos seis años (16):

Los biomarcadores PCR y PCT están ampliamente implantados en la práctica clínica, incluso su medición fue recogida en la definición de sepsis del 2001. Otros marcadores han sido y siguen siendo evaluados para su utilización en el manejo de los pacientes con sospecha de infección; de entre ellos, los más descritos son: presepsina, *pro-adrenomedulina* (pro-ADM), *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1), *soluble*

urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) (17), *Pancreatic Stone Protein* (PSP) o sCD25.

2.1. Biomarcadores clásicos

2.1.1. Citocinas

Las citocinas, también llamadas citoquinas, son proteínas responsables de la comunicación intercelular, activando receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, etc. Son producidas por diferentes tipos celulares, mayoritariamente los linfocitos y macrófagos activados (18).

Su acción principal consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación, ya que hay citocinas pro-inflamatorias y otras de carácter anti-inflamatorio.

Se trata de proteínas de bajo peso molecular, que fueron descubiertas en la década de los 60-70 (19).

Hay más de 100 tipos, cada una de ellas con una acción específica, aunque citocinas diferentes comparten funciones similares. Es difícil clasificarlas, pero se podrían agrupar en 4 grupos funcionales, de acuerdo al sitio o fase específica de la respuesta inmune en la que actúen (20):

- Citocinas pro-inflamatorias: Actúan en la respuesta inmune innata, inespecífica o inflamación. Son interleucina-1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12), interleucina-16 (IL-16) e interferones.

- Citocinas que favorecen el desarrollo de inmunidad celular y/o citotóxica: Interferón gamma (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2).

- Citocinas que favorecen la producción de las diversas clases de inmunoglobulinas o inmunidad humoral: interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13), Factor Inhibitorio de Leucemias (LIF), Oncostatin M (OSM)...

- Citocinas con funciones extra-inmunológicas y/u homeostáticas: interleucina-3 (IL-3), factor estimulante de monocitos y granulocitos (GM-CSF), eritropoyetina (EPO)...

Durante la inflamación e infección, los niveles de estas citocinas aumentan en suero, por lo que diferentes estudios han publicado su posible utilidad como biomarcadores para la identificación de la infección/sepsis. Así, por ejemplo, la IL-8 puede identificar infecciones severas en pacientes neutropénicos (21), o la IL-6 elevada sugiere una aparición rápida de un shock séptico (22)(23).

Las limitaciones principales de las citocinas son su inespecificidad, ya que su secreción es dependiente del proceso inflamatorio, y su cinética, dado que la precocidad en alcanzar su concentración máxima limita su uso en la práctica clínica. Tanto el TNF como las IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 tienen una rápida respuesta y alcanzan su máximo nivel a las 2-3 h. Además, estas moléculas tienen poca bioestabilidad y semivida corta, por lo que podrían escapar fácilmente a una sola determinación, limitando su utilidad en los SUH (8).

En la práctica clínica solo la IL-6 ha tenido cierta

implantación en el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía (24).

2.1.2. PCR

Es una proteína plasmática no glicosilada de síntesis hepática, que se produce en respuesta a un estímulo inflamatorio en el organismo. Pertenece a la familia de las pentraxinas y está formada por cinco subunidades idénticas unidas por enlaces no covalentes; cada subunidad está formada por 206 aminoácidos (25). El papel fisiológico de esta proteína podría estar mediado por su unión a la fosfocolina, que está presente en la superficie de las células muertas y en algunos tipos de bacterias, con la

finalidad de activar en el organismo el sistema del complemento, promoviendo una respuesta antiinflamatoria y apoptótica (26)(27).

Su mecanismo de acción exacto *in vivo* no se conoce completamente, pero juega un papel importante en los procesos de defensa no específicos.

Es un importante marcador de fase aguda, formando parte de la respuesta inmunitaria innata. Su concentración puede aumentar hasta 50.000 veces en las 24-48 horas siguientes a la producción del daño tisular, con un inicio de su aumento a las 6 horas (Figura 1).

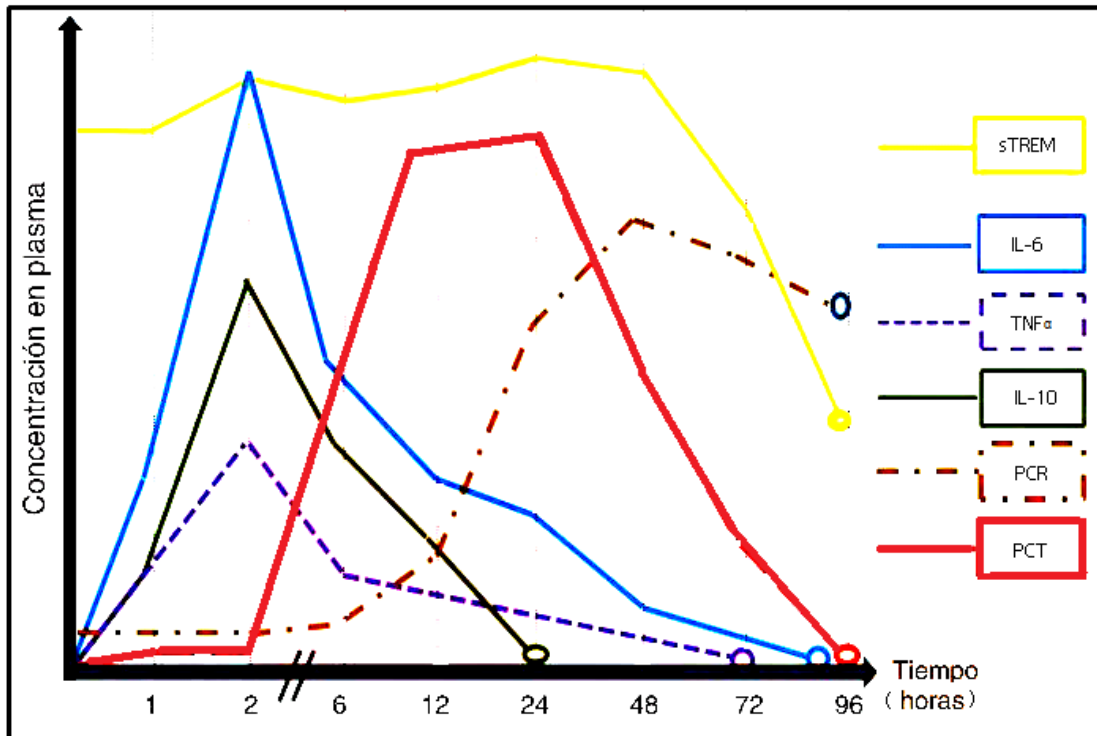


Figura 1. Cinética de los biomarcadores de sepsis. Imagen adaptada de Julián Jiménez y cols. (28)

A nivel clínico, la PCR se usa como marcador de inflamación y puede servir para determinar el progreso de una enfermedad o la efectividad de un tratamiento.

Son numerosas las limitaciones de la PCR como marcador de infección/sepsis:

1. Las concentraciones varían según la edad y el estado fisiológico (Tabla I).

2. Se trata de un marcador con especificidad limitada, ya que hay pacientes no infectados con valores de PCR muy elevados, como en el caso del paciente crítico (30).

3. Su cinética es más variable y lenta que la de la PCT (hasta 24 horas después) (31), pudiendo estar elevada incluso cuando la infección está remitiendo, lo que la hace que la PCT la esté relegando (8).

A pesar de sus limitaciones, y probablemente por motivos más relacionados con la tradición que con la medicina basada en la evidencia, sigue siendo un marcador ampliamente utilizado en nuestro país, como demuestra el estudio de Salinas y cols (32).

Tabla I: Concentraciones de PCR según edad y estado fisiológico (29)

Situación	Niveles séricos (mg/L)
• Adultos sanos	<1
• Vejez	<2
• Embarazadas	
• Inflamación leve	1-4
• Infecciones virales	
• Inflamación activa	
• Infección bacteriana	4-20
• Infecciones bacterianas severas	>20
• Quemaduras	
• Sepsis	>50

2.1.3. PCT

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina, hormona que está relacionada con la regulación del metabolismo cálcico (Figura 2).

Procede del gen CALC-I que da lugar al *calcitonin gene related peptide* (CGRP) en las células del sistema nervioso central y a la pre-pro-calcitonina en las células C

del tejido tiroideo. Dicha pro hormona procede de la escisión de la pre-pro hormona en condiciones normales, en las células C de la glándula tiroides, que dará lugar a la hormona activa finalmente. Sin embargo, en las infecciones severas existe una síntesis en tejidos extratiroideos, generalmente en el sistema mononuclear fagocítico (33).

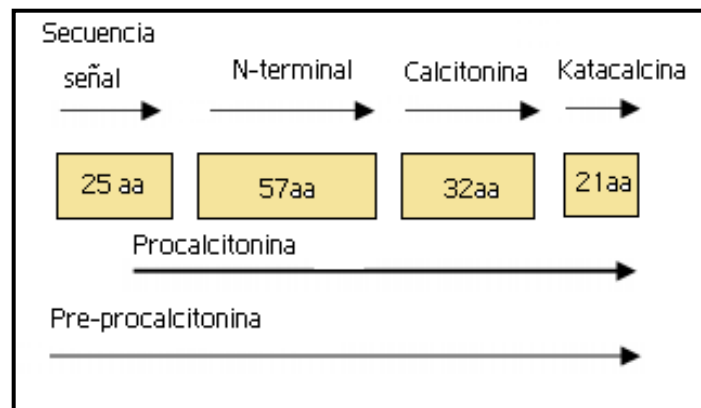


Figura 2: Estructura de la PCT.

Una de las principales ventajas de este marcador es su cinética, que permite una identificación más precoz del paciente infectado. Es rápida, con una respuesta inicial al estímulo de unas 2-6 h, con niveles máximos a las 8 h, que se mantienen estables hasta las 24 h y descienden hasta valores normales en 72-96 h (28), tal y como se observa en la Figura 1. La molécula es muy estable tanto *in vitro* como *in vivo*.

Algunos estudios describen la PCT como un marcador de alta especificidad para infección (34) y sepsis (35) (36). Se ha descrito que el incremento de su concentración en sangre apoya el diagnóstico diferencial de etiología bacteriana (37) y es indicativo de la severidad de la enfermedad (38).

El proceso de secreción de la PCT se muestra en la Figura 3.

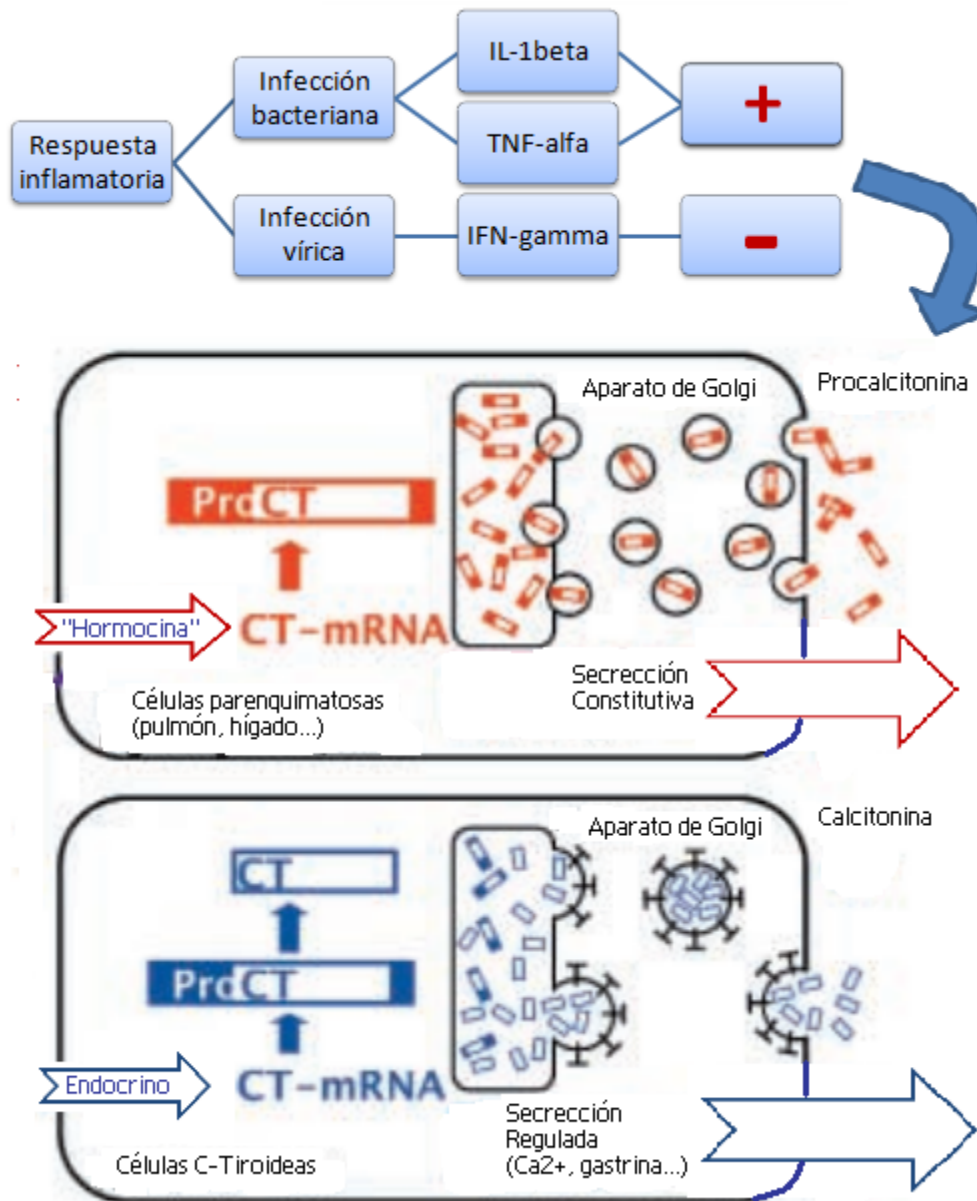


Figura 3. Proceso de liberación de la PCT. Imagen adaptada de Linscheid y cols. (39).

La función exacta de este biomarcador es todavía objeto de estudio en las fases de sepsis e infección, planteándose diferentes hipótesis, como si actúa en el metabolismo fosfocálcico, aunque se apuesta más por su posible intervención en la síntesis del óxido nítrico, que es el responsable de la hipotensión que aparece durante la

sepsis (40).

Sin embargo, la PCT también presenta limitaciones. En la tabla II se describen las principales causas de falsos positivos y falsos negativos descritos en la literatura (41)

Tabla II: Causas de falsos positivos y negativos de la PCT (41).

Falsos positivos	Falsos negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Los recién nacidos (fisiológicamente) los primeros días de vida • Síndrome de distress respiratorio • Infecciones agudas por <i>Plasmodium falciparum</i>. • Infecciones micóticas sistémicas (candidiasis, aspergilosis...) • Traumatismos mecánicos graves • Traumatismos quirúrgicos • Administración de anticuerpos monoclonales o policlonales 	<ul style="list-style-type: none"> • Curso temprano de la infección • Infecciones localizadas • Endocarditis subaguda
<p>antitiroglobulina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechazo de trasplantes • Neumonitis química • Quemaduras graves y golpes de calor • Pacientes con cáncer medular de tiroides, de pulmón de células pequeñas, o tumores con producción de hormonas paraneoplásicas 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre mediterránea familiar (elevada producción de citoquinas) • Tratamiento del melanoma con TNFα 	

Existen cinco tipos de ensayos de medida, cuatro cuantitativos (inmunoluminométrico, inmunofluorescente, electroquimioluminiscencia e inmunoturbidimetría) y otro semicuantitativo (inmunocromatografía).

2.1.3.1. Biomarcadores emergentes

Aunque son muy numerosos los biomarcadores evaluados con fines diagnósticos y pronósticos en el contexto de la infección/sepsis, a continuación se describen aquellos de los que se dispone ya de métodos automatizados que facilitan su introducción en la práctica clínica.

2.1.3.1.1. Presepsina (sCD14-ST)

Se trata de una glicoproteína, presente en la membrana de los macrófagos, monocitos, neutrófilos, condrocitos, células B, células dendríticas, fibroblastos gingivales, queratinocitos humanos y líneas de células epiteliales

intestinales.

Sirve como receptor específico de alta afinidad para los LPS, presentes en la pared celular de las bacterias Gram negativas, y otros productos bacterianos, como los peptidoglucanos de las Gram positivas. Tal y como se muestra en la figura 4, el complejo LPS-LBP se une al receptor CD14 y activa al receptor TLR4, con la consecuente liberación de citocinas e interleucinas que provocan la cascada inflamatoria contra los agentes infecciosos. El complejo LPS-LBP-CD14 se libera a la circulación sanguínea, y por acción de ciertas enzimas se separa el CD14 del resto del complejo, generándose el sCD14, que es el fragmento soluble del CD14. Este fragmento, por acción de proteasas, se fracciona, dando lugar al sCD14-ST (sCD14 subtipo), que se conoce como presepsina (42).

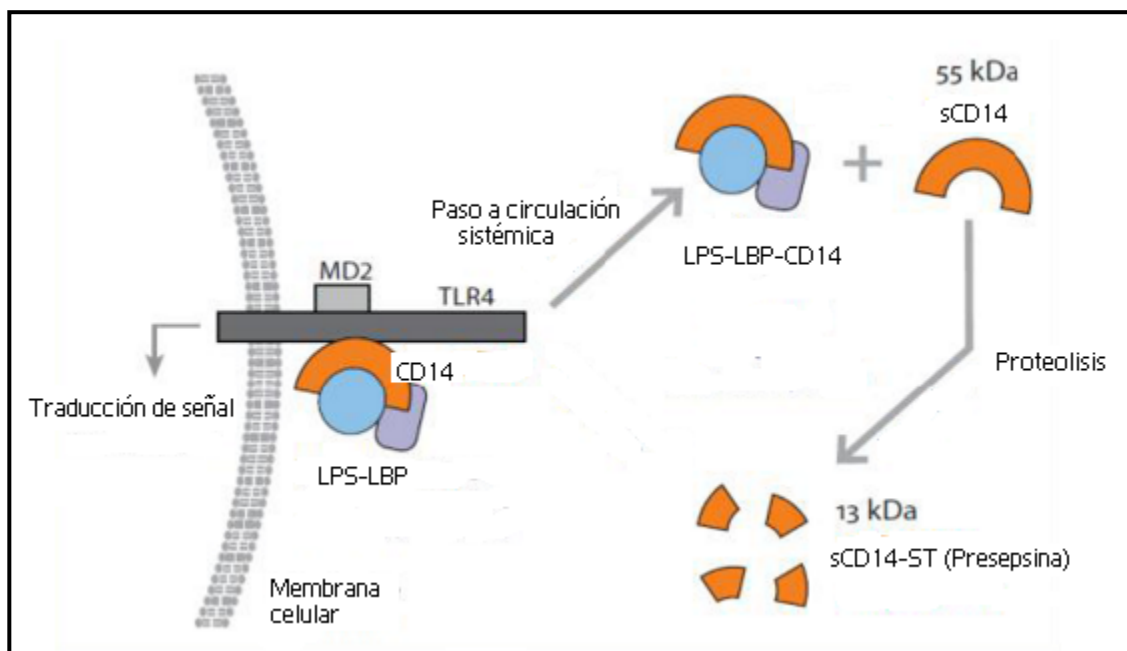


Figura 4. Activación de la presepsina. Imagen adaptada de Liu y cols (43).

La presepsina es el fragmento N-terminal de 13KDa de la glicoproteína CD14, y está formada por 64 aminoácidos (43).

Diversos estudios sugieren una correlación

significativa entre las puntuaciones de APACHE II, índice de severidad de la enfermedad y valores de presepsina, cuyos puntos de corte preliminares los sitúan según la siguiente tabla (Tabla III) en (44)(45):

Tabla III. Valores de corte de la presepsina.

Punto de corte	Severidad de la enfermedad
<200 pg/mL	Exclusión de sepsis e infección
<300 pg/mL	Exclusión de sepsis severa o shock séptico
>300 pg/mL	Posible sepsis
>1000 pg/mL	Alta probabilidad de sepsis severa o shock séptico.

Tiene una cinética de inicio al estímulo a las 2 h, con incrementos con cierta lentitud y el pico se presenta a las 24 h.

Este biomarcador inicialmente se medía por un método ELISA, pero esto requería un pretratamiento de la muestra que duraba entre 5-6 horas, lo que impedía dar un resultado rápido al clínico en los Servicios de Urgencias. Actualmente se ha optimizado la técnica y se mide mediante el analizador *Pathfast*, que es un sistema de inmunoanálisis de quimioluminiscencia rápido (15 minutos), que utiliza sangre entera o plasma (EDTA o heparina) (46)(47) y permite su uso en la cabecera de paciente.

El papel de la presepsina como marcador diagnóstico de infección/sepsis en el contexto del paciente con sospecha de infección atendido en un SU es en la actualidad controvertido, con estudios que muestran resultados contradictorios respecto a sus posibles ventajas en comparación a la PCT.

2.1.3.1.2. MR-Proadrenomedulina (Pro-AMP)

La adrenomedulina (ADM) es un péptido de 52 aminoácidos, que forma un anillo de 6 residuos aminoácidos y una tirosina C-terminal (48). Tiene actividad inmunomoduladora, metabólica y vasodilatadora y fue aislada inicialmente en biopsias de feocromocitomas humanos.

Forma parte de la superfamilia de los péptidos de la calcitonina, ya que comparte un gen común, por lo que su estructura es similar. El gen de la ADM se localiza en el brazo corto del cromosoma 11. El precursor de la ADM es la pre-pro-ADM, con 185 aminoácidos, y mediante su escisión se genera un péptido de 164 aminoácidos que es la pro-ADM. A su vez, éste péptido genera dos péptidos activos, la ADM y el péptido N-terminal de la proadrenomedulina (PAMP) y una región medial sin actividad biológica, que se conoce como la región medial de la pro-ADM (MR-pro-ADM) (49) y es la que se cuantifica en plasma; Se describe en la Figura 5.

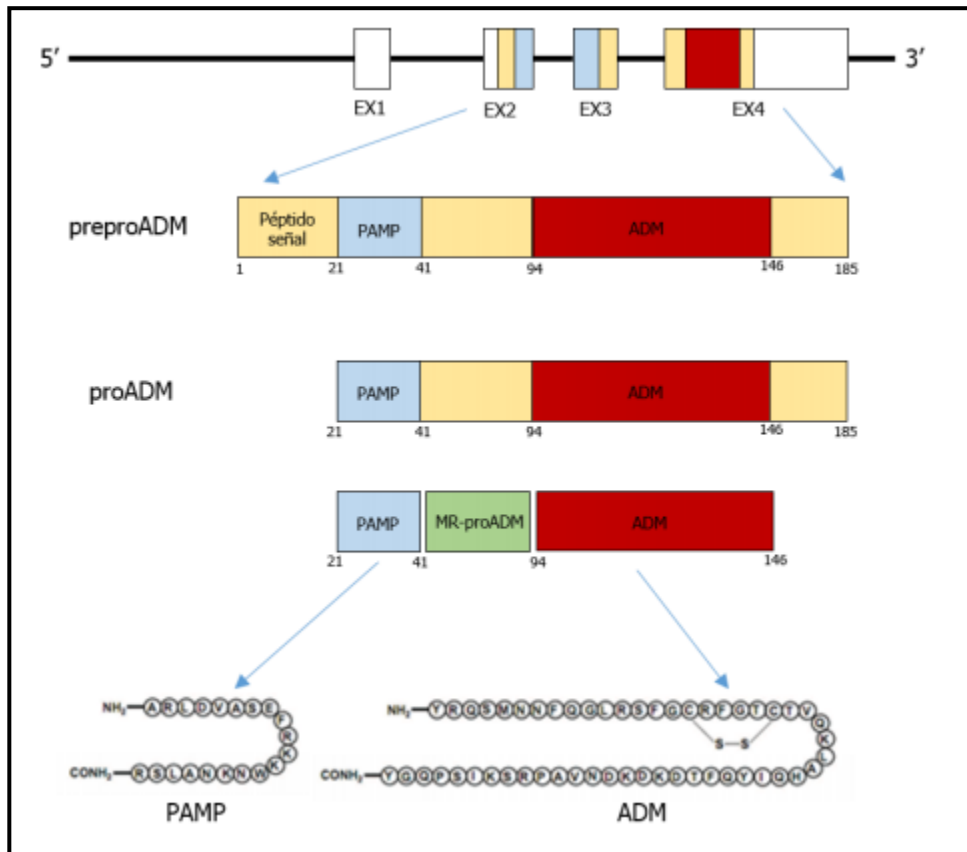


Figura 5. Fracciones de ADM. Imagen adaptada de Hinson y cols. (50).

En contraste con lo que se pensaba inicialmente, el gen de la ADM se localiza en numerosos tejidos como: el pulmonar, renal, cardíaco, adiposo y neuronal. La síntesis de esta molécula está estimulada por la presencia de citoquinas inflamatorias, toxinas bacterianas, hormonas y factores de crecimiento (51).

El mecanismo de acción de la ADM consiste en su unión al receptor de membrana del tejido correspondiente, activando una cascada de segundos mensajeros.

Ya que se trata de un marcador de amplia distribución tisular, sus niveles aumentan en numerosos procesos patológicos, como alteraciones cardíacas (infartos, enfermedades cerebrovasculares, hipertensión), pulmonares (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma), renales (insuficiencia renal, glomerulonefritis) y tumorales, entre otros (50). Pero también se eleva en procesos infecciosos independientemente de la etiología de origen (bacteriana, viral o fúngica), siendo en dichos procesos en los que se han descrito niveles más altos de ADM.

Sin embargo, su semivida (unos 22 minutos) (52), y los métodos disponibles para su medición (técnicas de radioinmunoensayo), limitan su posible utilidad como biomarcador en un laboratorio de urgencias (53).

Años después se ha identificado la MR-pro-ADM, que es la fracción medial del precursor de la ADM, que no tiene función biológica conocida, pero se excreta en relación 1/1 con la ADM, lo que, junto con su mayor

estabilidad en suero, hace más útil esta fracción para su uso en la práctica clínica.

En cuanto a su utilización como biomarcador de sepsis y predictor de mortalidad causada por ella, hay estudios con conclusiones divergentes (54) (55)(56). Hay autores que han descrito una buena correlación entre los niveles de Pro-ADM al ingreso de los pacientes sépticos y la mortalidad asociada (55)(54). Sin embargo, otros concluyen que a pesar de mostrar rendimientos adecuados no mejoran el que alcanzan las escalas de gravedad y disfunción orgánica aunque los resultados no son malos, no mejoran ni las escalas de gravedad ni el rendimiento de marcadores que ya se emplean, como por ejemplo la PCT, desaconsejando así su uso en la práctica clínica.

La medida de pro-ADM presenta una excelente correlación con la gravedad de la enfermedad, con el riesgo de desarrollar complicaciones adversas y con la mortalidad a corto y medio plazo por infecciones en el tracto respiratorio inferior, incluyendo una de las causas principales de consulta en los SUH, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), especialmente cuando se combina con escalas de evaluación del riesgo, como el índice de gravedad de neumonía (PSI) y CURB-65 para la NAC (57)(58).

Más recientemente la medida al ingreso y seriada de MR-proADM ha demostrado su utilidad en el paciente crítico con SG y SS para el diagnóstico de sepsis y como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave, mejorando incluso el rendimiento de la PCT (59) (60).

2.1.3.1.3. *S-TREM 1 (Soluble-Triggering receptor expressed on myeloid cells 1)*

Se trata de unos receptores que pertenecen a la familia de las gammaglobulinas. Se localizan en la membrana celular de neutrófilos y monocitos maduros y su expresión se induce intensamente en respuesta a una infección bacteriana o fúngica (61). Su activación interviene en la cascada de acontecimientos que caracterizan al SRIS.

Lo que se mide es la fracción soluble s-TREM 1 (62), que ha sido evaluada en numerosos estudios como posible biomarcador en el diagnóstico de los procesos infecciosos y sépticos (63).

Diferentes estudios realizados muestran diferentes resultados acerca de su valor pronóstico según las concentraciones iniciales de dicho marcador, aunque todos coinciden en su valor diagnóstico (64)(65)(66).

No obstante también se ha visto elevado en patologías no infecciosas como las vasculitis, gastritis, pancreatitis y metástasis de tumores sólidos (27).

También puede ser medido en líquidos biológicos como los lavados broncoalveolares, líquido cefalorraquídeo... (67).

2.1.3.1.4. *suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor)*

Es un receptor integral de membrana con una estructura secundaria, formada por 3 alfa hélices y 17 beta láminas anti paralelas, formando 3 dominios homólogos, DI, DII y DIII (68)

El suPAR es la forma soluble del uPAR, que es el receptor activador del plasminógeno de tipo uroquinasa. Se trata de un receptor que se expresa en varios tipos de células incluyendo neutrófilos, linfocitos, monocitos/macrófagos, células endoteliales y tumorales. Tras la liberación de la membrana puede encontrarse en el plasma o en otros fluidos biológicos (69).

Su activación conlleva diversas funciones inmunológicas, que incluyen la adhesión celular, migración, quimiotaxis, proteólisis, activación inmune, remodelación del tejido, invasión y transducción de señales (70).

La concentración de suPAR se correlaciona positivamente con el nivel de activación del sistema inmune, sin embargo, se ha visto que durante las infecciones bacterianas, en donde hay una estimulación leucocitaria por parte de la infección, sí que se elevan los

niveles de suPAR, pero estas elevaciones no son tan significativas como las de la PCT o PCR, lo que lleva a pensar, que la liberación de este marcador no está tan fuertemente inducida por las endotoxinas bacterianas, como ocurre con la PCT y la PCR (71).

Hay numerosos estudios, que al igual que ocurre con el s-TREM 1, muestran diferentes resultados, contradictorios en cuanto a su utilidad diagnóstica y pronóstica (72).

Entre los nuevos biomarcadores emergentes se encuentran la PSP (Pancreatic Stone Protein) y el sCD25 (CD25 soluble). Son marcadores biológicos de nueva aparición, que en estudios realizados en los últimos años han demostrado su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis en el contexto de los Cuidados Intensivos (73)(74),(75),(76). Sin embargo, el comportamiento de los biomarcadores varía en función del contexto en el que estos son utilizados (77).

2.1.3.1.5. *Pancreatic Stone Protein (PSP)*

También es conocida como Proteína Regeneradora 1-alfa (PSP/reg) o litostatina. Se trata de un polipéptido de 16kDa, que pertenece a la familia de las proteínas de unión a la lecitina (78) y es secretado por las células acinares pancreáticas y las células Paneth intestinales en respuesta al estímulo de citocinas (79). Aunque su función exacta no está aún definida (80), parece tener funciones protectoras mediante la promoción de las respuestas proliferativas celulares durante los procesos de regeneración de las células beta y la reparación epitelial (81) interviniendo también como inhibidor de la precipitación del carbonato cálcico en el jugo pancreático (82), evitando así los cálculos a este nivel.

Se ha visto que aumenta en los casos de pancreatitis aguda y crónica, insuficiencia renal crónica, procesos gastrointestinales malignos (83), y también en aquellos procesos patológicos traumáticos que desarrollan sepsis (84), participando de esta manera en la predicción de la misma y de la asociada a fallo orgánico (85).

2.1.3.1.6. *CD25 soluble (sCD25)*

El sCD25 se sabe que se genera como resultado de la escisión proteolítica a partir de las células T activadas. CD25 es la cadena alfa del receptor de IL-2, y el sCD25 es una parte de esta molécula, pero más estable, con mayor vida media y por lo tanto más recomendable para su cuantificación (Figura 6)

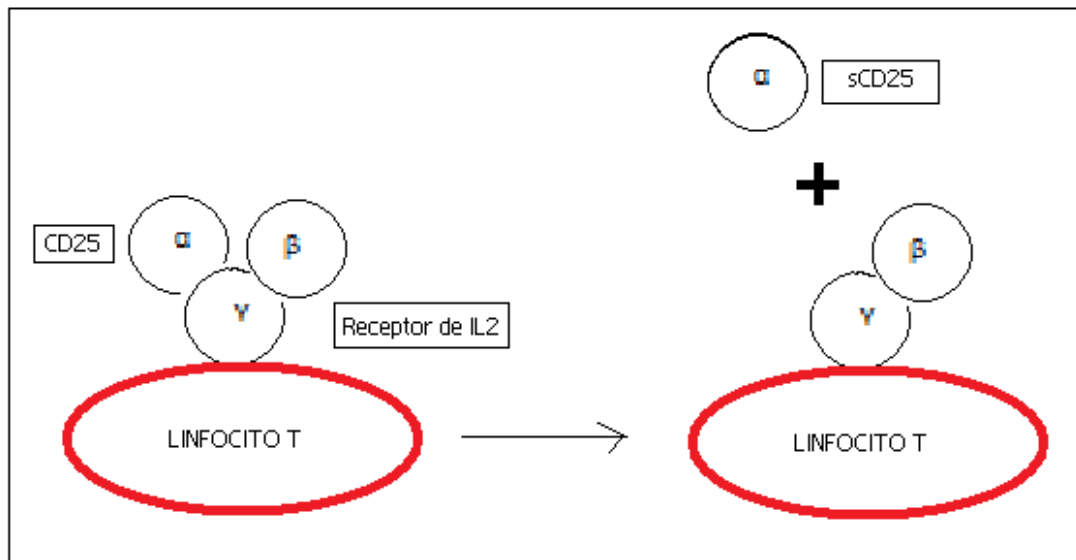


Figura 6. Proceso de escisión del sCD25.

Se expresa constitutivamente en las células T reguladoras, y también sobre las células T efectoras después de su activación, pudiendo reflejar el desarrollo de una respuesta regulatoria compensatoria (86). Se ha utilizado ampliamente como biomarcador que refleja las enfermedades inflamatorias y tumores caracterizados por la expansión de las células T (87), pero aún se desconoce si estos niveles aumentados desempeñan un papel directo en estas patologías (88).

Por otro lado, se ha visto que este marcador está presente en procesos infecciosos de carácter séptico (89).

3. CONCLUSIONES

Existe una amplia literatura sobre los biomarcadores empleados en el diagnóstico y manejo de la sepsis, sin embargo, ninguno de ellos tiene una sensibilidad y especificidad suficientemente adecuada para ser empleado en la práctica clínica como gold estándar. Los biomarcadores más utilizados a nivel clínico siguen siendo la PCR y la PCT, pero estos también presentan limitaciones a la hora de diagnosticar pacientes con infección.

Dada la complejidad de la patología infecciosa, podría decirse que una combinación de varios biomarcadores mejoraría el diagnóstico de estos pacientes, pero se requieren más estudios para dicha evaluación.

4. REFERENCIAS

1. Gutiérrez Macías A, Martínez Ortiz de Zárate M. Infecciones en urgencias. Nuevos retos para el siglo XXI. *Emergencias*. 2000;12:77–8.
2. Zárate MMO De, Castillo JG Del, Jiménez AJ, Salmerón PP, Roca FL, Tey JMG, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25: 368-378. 2013;25(5):368–78.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D,

Gerlach H, Opal SM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*, 2012.

4. BOE. Real decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro.” *Boletín Of del Estado*. 2009;núm. 268,:109761–75.
5. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. 2010; *Crit Care* 2010; 14(1):R15
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89–95.
7. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949–52.
8. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343–5.
9. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(3):173–80.
10. Letham K, Gray A. El objetivo de las 4 horas (4-hour target) en los servicios de urgencias del National Health Service: un comentario crítico. *Emergencias Rev la Soc Española Med Urgencias y Emergencias*. 2012; 24:69-72.
11. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24(5):348–56.
12. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016; 23:353-73.
13. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840–51.
14. Tupchong K, Koymfman A, Foran M, Levy MM, al. et,

- Angus DC, et al. Sepsis, severe sepsis, and septic shock: A review of the literature. *African J. Emerg. Med.* 2015; 5:127–35.
15. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit. Care Med.* 2003; 31:1560–7.
 16. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):2-18.
 17. Henríquez-Camacho C, Lora J. Biomarkers for sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:e547818 6páginas.
 18. Abbas N, Bednar I, Mix E, Marie S, Paterson D, Ljungberg A, et al. Up-regulation of the inflammatory cytokines IFN-gamma and IL-12 and down-regulation of IL-4 in cerebral cortex regions of APP(SWE) transgenic mice. *J Neuroimmunol.* 2002; 126:50–7.
 19. Jamilloux Y, Bourdonnay E, Gerfaud-Valentin M, Py BF, Lefeuvre L, Barba T, et al. Interleukin-1, inflammasome and autoinflammatory diseases. *Rev. Med. Interne.* 2016; 16:30472-6
 20. Guzmán B, Correa D, Caballase E, Calderón C. Citocinas y otras moléculas involucradas en sepsis y en pacientes con sepsis y complicaciones de neutropenia. *Alergia, Asma r Inmunología Pediátricas.*2004; 13(1):15-23.
 21. Damas P, Canivet JL, de Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit. Care Med.* 1997; 25:405–12.
 22. Rintala E, Pulkki K, Mertsola J, Nevalainen T, Nikoskelainen J. Endotoxin, interleukin-6 and phospholipase-A2 as markers of sepsis in patients with hematological malignancies. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995; 27: 39–43.
 23. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit. Care Med.* 1995; 23:376–93.
 24. Cernada M, Roqués V, Vento M. Interleuquina-6 y diagnóstico de sepsis neonatal: algunas matizaciones. *Anales de Pediatría.* 2010;73(2):104-105.
 25. Khialani AD, Espinosa MR. Proteína C reactiva y enfermedad cardiovascular. *Ed Cont Lab Clín.* 13:59–75.
 26. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999;7(2):169–77.
 27. Colmenero AM, Pablo LR De, Nieto P, Martín S, Sierra D, Mateos LS, et al. Apuntes de Ciencia MARCADORES DE SEPSIS: SITUACIÓN ACTUAL. 2014;1–13.
 28. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:(3) 177–90.
 29. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J. Emerg. Med.* 1999; 17:1019–25.
 30. GP C. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2004;8(4):234–42.
 31. Rey Galán C. Biomarcadores de infección bacteriana grave: ¿ayudan en la práctica clínica? *An Pediatría.* 2016; 84: 247–8.
 32. Salinas La Casta M, López Garrigós M, Uris Selles J, Leiva Salinas C. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias Rev. Soc. Española Med. Urgencias y Emergencias.* 2014; 26: 450-8.
 33. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993: 341: 515–8.
 34. Domínguez-Comesaña E, López-Gómez V, Estevez-Fernández SM, Mariño Padín E, Ballinas-Miranda J, Carrera-Dacosta E, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early indicators of postoperative intra-abdominal infection after surgery for gastrointestinal cancer. *Cirugía española.* 2014;92(4):240–6.
 35. Meisner, M, Tschaikowsky, K, Schmidt J et al. Procalcitonin (PCT)—Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovasc. Eng.* 1996;1:67.
 36. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Beier W et al. Procalcitonin immunoreactivity in severe human shock. *Int Care Med.* 1995;21(Suppl 1):12.
 37. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: Correlation with etiology and prognosis. *Infection.* 2000;28(2):68–73.
 38. Ma J, Wang S, Chen D, Duan J, Li C, Li G. The prognostic value of serum procalcitonin on severity of illness in non-sepsis critically ill patients. 2016: 28:688–93.
 39. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003; 144: 5578–84.
 40. Prat Aymerich C, Domínguez Benitez J. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed. Cont. Lab. Clín.* 2004;7:38–43.
 41. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med. Wkly.* 2005: 135: 451–60.
 42. Masahira K, Gaku T, Naoya M, Tomohiro K. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores. *Med Postgraduates.* 2010;48(1):46–50.
 43. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S.

- Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*. 2013; 17: R244.
44. Miyata M, Sato N, Takahashi. The utility of the soluble CD14 subtype for diagnosis of sepsis, the examination of the simple diagnostic kit. *J Iwate med Assoc*. 2007;59:325–31.
 45. García de Guadiana L, Esteban P, Viqueira M, Jiménez R, Hernando A, Ortín A et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem*. 2014; 47: 505–8.
 46. Kweon OJ, Choi JH, Park SK, Park AJ. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *J. Crit. Care*. 2014; 29:965–70.
 47. Sato M, Takahashi G, Shibata S, Onodera M, Suzuki Y, Inoue Y, et al. Clinical Performance of a New Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Test for Whole Blood Compared with Chemiluminescent Enzyme Immunoassay: Use of Quantitative Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Tests for the Diagnosis of Sepsis. *PLoS One*. 2015; 10: e0143971.
 48. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto K, Ichiki Y, Nakamura S, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192:553–60.
 49. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203:631–9.
 50. Hinson JP, Kapa S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000;21:138–67.
 51. Cases A, Mora-Macia J. Adrenomedullin: a new vasoactive peptide. *Nefrologia*. 2001;21:16–25.
 52. Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. Saturation of adrenomedullin receptors plays an important role in reducing pulmonary clearance of adrenomedullin during the late stage of sepsis. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586:299–306.
 53. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem*. 1998;44:571–7.
 54. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):816–24.
 55. Guignant C, Voirin N, Venet F, Poitevin F, Malcus C, Bohé J, et al. Assessment of pro-vasopressin and proadrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35:1859–67
 56. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1945–52.
 57. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Respir. Med*. 2014; 108: 1569–80.
 58. España PP, Capelastegui A, Mar C, Bilbao A, Quintana JM, Diez R, et al. Performance of proadrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J. Infect*. 2015; 70: 457–66
 59. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J. Infect*. 2015; 71: 136–9.
 60. Valenzuela Sanchez F, Valenzuela Mendez B, Bohollo de Austria R, Rodríguez Gutierrez J, Jaen Franco M, González García M, et al. Diagnostic and prognostic usefulness of Mid-Regional Pro-Adrenomedullin levels in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med. Exp*. 2015; 3: A306.
 61. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001; 410: 1103–7.
 62. Gibot S, Massin F. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells 1: an anti-inflammatory mediator? *Intensive Care Med*. 2006; 32: 185–7.
 63. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2009;35(4):587–95.
 64. Latour-Pérez J, Alcalá -López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: Un estudio de cohortes. *Med Intensiva*. 2010;34(4):231–6.
 65. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda M-N, Béné M-C, Faure G, Bollaert P-E, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit. Care Med*. 2005; 33:792–6.
 66. Phua J, Koay ESC, Zhang D, Lee KH. How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? *Anaesth. Intensive Care*. 2008; 36:654–8.
 67. Valor diagnóstico de la inmunoglobulina sTREM-1 en la neumonía de los pacientes ventilados mecánicamente. *Med Intensiva*. 2004; 28: 386–9.
 68. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*. 2009; 27: 157–72.

69. Ploug M, Rønne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Danø K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosylphosphatidylinositol. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 1926–33.
70. Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker in bacteremia. *J Intern Med.* 2011;270(1):29–31.
71. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiropoulos J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 518–22.
72. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The prognostic value of suPAR compared to other inflammatory markers in patients with severe sepsis. *Biomark Insights.* 2012; 7: 39–44.
73. Schlapbach LJ, Graf R, Woerner A, Fontana M, Zimmermann-Baer U, Glauser D, et al. Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):754–63.
74. Yu D, Kim J, Park C, Park J. Serial Changes of CD4 + CD25 + FoxP3 + Regulatory T Cell in Canine Model of Sepsis Induced by Endotoxin. *J Vet Med Sci.* 2014;25:4–7.
75. Matera G, Puccio R, Giancotti A, Quirino A, Pulicari M, Zicca E, et al. Impact of interleukin-10, soluble CD25 and interferon- γ on the prognosis and early diagnosis of bacteremic systemic inflammatory response syndrome: a prospective observational study. *Crit Care.* 2013; 17(2): R64.
76. Keel M, Härter L, Reding T, Sun L-K, Hersberger M, Seifert B, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit. Care Med.* 2009; 37(5): 1642–8.
77. Schuetz P, Müller B. Procalcitonin in critically ill patients: time to change guidelines and antibiotic use in practice. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(7): 758–60.
78. Rass AA, Talat MA, Arafat MA, El-Saadany HF, Amin EK, Abdelsalam MM, et al. The Role of Pancreatic Stone Protein in Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 1035856.
79. Keim V, Iovanna JL, Dagorn JC. The acute phase reaction of the exocrine pancreas. Gene expression and synthesis of pancreatitis-associated proteins. *Digestion.* 1994; 55(2): 65–72.
80. Llewellyn MJ, Berger M, Gregory M, Ramaiah R, Taylor AL, Curdt I, et al. Sepsis biomarkers in unselected patients on admission to intensive or high-dependency care. *Crit. Care.* 2013; 17:R60.
81. Graf R, Schiesser M, Reding T, Appenzeller P, Sun L-K, Fortunato F, et al. Exocrine meets endocrine: pancreatic stone protein and regenerating protein--two sides of the same coin. *J. Surg. Res.* 2006; 133(2): 113–20.
82. Jin CX, Hayakawa T, Ko SBH, Ishiguro H, Kitagawa M. Pancreatic Stone Protein/Regenerating Protein Family in Pancreatic and Gastrointestinal Diseases. *Intern Med.* 2011;50:1507-16.
83. Motoo Y, Satomura Y, Mouri I, Mouri H, Ohtsubo K, Sakai J, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein in digestive diseases with special reference to gastrointestinal cancers. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44(6): 1142–7.
84. Keel M, Härter L, Reding T, Sun L-K, Hersberger M, Seifert B, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes*. *Crit. Care Med.* 2009; 37(5): 1642–8.
85. Que YA, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *Crit. Care.* 2012; 16(4): R114.
86. Taylor AL, Llewellyn MJ. Superantigen-Induced Proliferation of Human CD4+CD25- T Cells Is Followed by a Switch to a Functional Regulatory Phenotype. *J. Immunol.* 2010; 185(11): 6591–8.
87. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113(8): 619–27.
88. Russell SE, Moore AC, Fallon PG, Walsh PT. Soluble IL-2R α (sCD25) exacerbates autoimmunity and enhances the development of Th17 responses in mice. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47748.
89. Saito K, Wagatsuma T, Toyama H, Ejima Y, Hoshi K, Shibusawa M, et al. Sepsis is characterized by the increases in percentages of circulating D4+CD25+ regulatory T cells and plasma levels of soluble CD25. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008; 216(1): 61-8.