

Nueva definición de sepsis. Biomarcadores de infección/sepsis

1. Introducción

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias hospitalarios está relacionado con procesos infecciosos. Siendo las infecciones respiratorias de vías bajas, las infecciones del tracto urinario y las otorrinolaringológicas las más frecuentes. La mortalidad global está entre un 10-20% en pacientes con sepsis, entre un 20–50% en los que tienen una sepsis severa y entre un 40-80% en pacientes con shock séptico. Con el objetivo de reducir la mortalidad asociada a la sepsis nació la “Surviving Sepsis Campaign” (SCC) o “Campaña para Sobrevivir a la Sepsis” (CSS) en el año 2004, en la que se establecieron unas pautas o “*bundles*” de actuación clínica, actualizadas posteriormente en los años 2008, 2012 y recientemente revisadas en 2016, a partir de los datos de los ensayos clínicos publicados a lo largo de 2015 (ARISE, PROCESS y PROMISE), en las cuales la identificación precoz de los pacientes de alto riesgo, la toma de hemocultivos, el control del foco de infección y la administración de la antibioterapia adecuada se mantienen como objetivos básicos de la resucitación inicial.

La toma inmediata de las decisiones diagnóstico-terapéuticas, va a repercutir directamente en la evolución, el pronóstico y la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave, sepsis, sepsis grave, y *shock* séptico. En la mayoría de los procesos infecciosos, el análisis microbiológico actual no ofrece un diagnóstico suficientemente sensible ni precoz, basado en el cultivo de fluidos biológicos tomados de los posibles focos de la infección. Por lo tanto, es obvio que la disponibilidad de biomarcadores precoces y precisos debe ser considerada como una oportunidad valiosa para el manejo clínico eficaz de las infecciones.

Los **biomarcadores** de respuesta inflamatoria e infección son herramientas de gran ayuda a la hora de tomar decisiones vitales en los servicios clínicos. Ya en la **Conferencia de expertos en sepsis del año 2001**, conscientes de la dificultad para reconocer y distinguir por los signos y síntomas al paciente con sepsis (S) del paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) no infeccioso, se estableció la importancia de la medición de los biomarcadores. En concreto de la procalcitonina (PCT) y de la proteína C reactiva (PCR) en el reconocimiento precoz del paciente con infección grave (IG), sepsis grave (SG) y shock séptico (SS), en la valoración del grado de respuesta inflamatoria y en la estratificación del riesgo de los pacientes de

Catlab Informa

acuerdo con el sistema PIRO (Predisposición, Infección causal, Respuesta a la infección valorada por lactato y biomarcadores y disfunción de Órganos).

En el año 1989 el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos (National Research Council (NRC) definió el término “biomarcador” como: “parámetro medible y cuantificable que sirve como índice para la valoración de la salud y la fisiología”.

Al biomarcador ideal, que no existe, se le reconoce y exige la capacidad para:

1) Establecer un diagnóstico precoz (incluso antes que se manifiesten los signos y síntomas de una infección grave como hipotensión, concentración de lactato superior a los valores de referencia, disfunción de órganos), por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico permitiendo la instauración de las terapias adecuadas de forma más precoz.

2) Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (SG-SS) 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).

3) Monitorizar la respuesta al tratamiento y la evolución de la infección bacteriana (IB), de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica.

En el año 2010, en la revisión de Pierrakos, fueron incluidos más de 170 biomarcadores evaluados con finalidad diagnóstica y pronóstica, número probablemente superior en la actualidad con la aparición de nuevos biomarcadores en los últimos años. En dicha revisión los autores concluyen que *“ninguno tiene la suficiente especificidad o sensibilidad para ser utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica”* y que *“la procalcitonina y la proteína C reactiva son los marcadores más ampliamente utilizados, pero incluso estos tienen limitaciones para distinguir la sepsis de otras condiciones inflamatorias o predecir eventos”*. Ambos biomarcadores tienen una amplia implantación en los laboratorios de urgencias de nuestro país. La automatización para la medida de algunos biomarcadores, como la fracción media de la proadrenomedulina (MR-proAMP) o la presepsina, permitirá que se incorporen a la práctica clínica, previa demostración de su utilidad. Además, un número creciente de biomarcadores emergentes están siendo evaluados, aunque de momento, requieren para su medición técnicas que no ofrecen tiempos de respuesta aplicables a los laboratorios de urgencias.

Catlab Informa

2. Definición de sepsis y shock séptico

Los estudios publicados en los años 80 mostraban cifras muy dispares sobre la mortalidad de los pacientes con sepsis, en parte debido a las diferentes definiciones empleadas en cada estudio, y a la ausencia de datos epidemiológicos fiables. Durante años se puso demasiado énfasis en la bacteriemia como requisito para hablar de sepsis, y se centró la investigación en exceso en un subgrupo, el de las infecciones por bacilos gram negativos.

Las definiciones de sepsis y shock séptico que conocemos hasta la actualidad, centradas en la respuesta inflamatoria del huésped, han permanecido prácticamente invariables **desde la primera conferencia de consenso, realizada en el año 1991**. En dicha conferencia, se introdujo el concepto novedoso de **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS, SIRS)** (Cuadro 1), respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas.

Concepto que fue criticado por su falta de especificidad y de sensibilidad adecuada para detectar todos los casos de una situación con mortalidad elevada (hasta uno de cada ocho casos de sepsis grave se perdía si debía cumplir con dichos criterios), como se ponía de manifiesto en el artículo de la Dra. Kaukonen et al. en The New England Journal of Medicine. A pesar del carácter retrospectivo de este estudio y de su discutida manera de identificar los “*verdaderos*” casos de sepsis, el tamaño muestral utilizado (revisión de más de un millón de enfermos ingresados en 172 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) durante un periodo de 14 años, de los cuales más de 100.000 presentaban infección con, al menos, un fallo orgánico asociado) nos podía alertar de esta situación: casi un 13% de este último grupo de enfermos tenían ausente cualquier criterio SRIS. Mientras que el SRIS es la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso, la sepsis es la respuesta del organismo a la infección.

Cuadro 1.

SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Dos o más de los siguientes:

Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$

Frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$

Frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 <32\text{mm Hg}$ (4,3 kPa)

Concentración de leucocitos $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ células en cayado

Bone RC et al.

Catlab Informa

Los criterios propuestos de SRIS por la conferencia de consenso tuvieron aceptación por su sencillez y han sido empleados y validados en multitud de ensayos clínicos desde entonces, pero no son excluyentes, existiendo otras muchas manifestaciones propias de la respuesta inflamatoria del organismo y por tanto indicativas de SRIS. La siguiente propuesta para mejorar el diagnóstico tardó en llegar más de 10 años, al publicarse una **Segunda Conferencia de Consenso en el año 2001**, en la que los propios autores alertaban de la falta de especificidad (se ampliaban los criterios diagnósticos de sepsis, pero incluían algunos tan inespecíficos como la hiperglucemia, el íleo, o la hipoxemia) y que, supuestamente, podría tener una mayor sensibilidad (punto éste que no llegó a ser demostrado). Un aspecto importante de las definiciones introducidas por la conferencia de consenso es el concepto de la sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad, por lo que los distintos síndromes sépticos se pueden considerar **estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico**; teniendo cada uno ellos una morbilidad y mortalidad mayores que el anterior.

Entre el año 2001 y el 2016 (Cuadro 2) ha habido intentos de mejora que no tuvieron mucha repercusión debido a que todos ellos adolecían de lo mismo: no tener un “*gold standard*” con el que poder compararse.

Cuadro 2. Definición de sepsis 2001 versus 2016

| Sepsis 2001 | Sepsis 2016 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SEPSIS: respuesta multifacética a un agente infeccioso que puede ser amplificado por factores endógenos, como infección con al menos 2 o 4 criterios SIRS.</p> <p>*Los criterios SIRS no necesariamente indican respuesta alterada. Pobre validez discriminativa Pobre validez concurrente</p> | <p>SEPSIS: disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta desregulada a la infección. Existe también activación temprana de mediadores pro y antiinflamatorios dañando así sus propios órganos y tejidos dando alteraciones no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólica y coagulación). Disfunción orgánica no se relaciona con muerte celular</p> |

Así que ahora llega esta **Tercera Conferencia sobre las definiciones de Sepsis y Shock Séptico (Sepsis 3)**, mientras se estaba debatiendo sobre la utilidad de los clásicos criterios SRIS y si los cuadros de sepsis realmente han aumentado o si éstos se diagnostican más. Recordemos respecto a este último punto la labor de la Surviving Sepsis Campaign (SSC). Independientemente de

Catlab Informa

la validez o no de las medidas terapéuticas recomendadas, lo que no ofrece ninguna duda es que nos hizo estar más pendientes de nuestros pacientes con sospecha de infección para alertarnos ante el desarrollo de un posible cuadro de sepsis.

Este tercer consenso internacional, es el resultado de un extraordinario trabajo realizado por reconocidos expertos en este campo, durante 18 meses, para aportarnos una nueva definición de sepsis con un sustrato más fisiopatológico y pronóstico que el anterior sustrato inmunológico o inflamatorio.

Así, el grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la *European Society of Intensive Care Medicine* y de la *Society of Critical Care Medicine*, han definido la **sepsis** como **“la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza par a la supervivencia”**. Esta nueva definición conlleva la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de SRIS en la identificación de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia, y, por lo tanto, resultan inespecíficos. Para la identificación de la disfunción orgánica, el grupo de trabajo recomienda emplear una variación de 2 o más puntos en la escala **SOFA** (Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment) (Tabla 1). Se trata de un sistema sencillo, diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo. Incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose **“disfunción”** cuando se asignan 1 o 2 puntos, y **“fallo”** del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 ó 4. De los órganos cuya función evalúa el SOFA, el cardiovascular es el que mayor importancia pronóstica tiene, lo que apoya la clasificación de la sepsis incluyendo el shock séptico como estadio independiente, y no solo como un órgano disfuncionante más. Se considera una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general.

Catlab Informa

Tabla 1.

| Sistema SOFA de valoración de disfunción de órganos en la sepsis | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiratorio: pO²FiO² | > 400 | ≤ 400 | ≤ 300 | ≤ 200* | ≤ 100 |
| Renal: | | | | | |
| Creatinina | < 1,2 < 108 | 1,2-1,9 106-168 | 2,0-3,4 176-265 | 3,5-4,9 309-433 | ≥ 5 ó 442 |
| Creatinina/diuresis | | | | < 500 mL/d | < 200 mL /d |
| Hepático: | | | | | |
| Bilirrubina | 21 < 1,2 | 21-33 1,2-1,9 | 34-101 2,0-5,9 | 103-205 6,0-11,9 | 206 ≥ 12 |
| Cardiovascular | No hipotensión | PAM < 70 | DA ≤ 5 ó DBT | DA > 5 ó N/A ≤ 0,1 | DA > 15 ó N/A > 0,1 |
| Hematológico: plaquetas | > 150 | ≤ 150 | ≤ 100 | ≤ 50 | ≤ 20 |
| Neurológico: Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | < 6 |
| <p>pO₂/FiO₂ en mmHg; * las puntuaciones 3 y 4 se aplican solo si el enfermo recibe soporte ventilatorio; creatinina en μmol/L o mg/dL; bilirrubina en μmol/L o mg/dL; PAM = presión arterial media; fármacos vasoactivos administrados durante más de una hora, dosis en μg/min; N/A = noradrenalina ó adrenalina; DBT = dobutamina (cualquier dosis); Glasgow = puntuación en la escala de Glasgow para el coma</p> | | | | | |

Además, se desarrolla una nueva escala, denominada quick SOFA (qSOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos que se pueden medir de forma fácil y rápida a pie de cama (Figura 1) y puede ser de gran ayuda para identificar y estratificar el riesgo de los pacientes sépticos, favoreciendo la instauración de cuidados adecuados desde el inicio del cuadro. Es una herramienta sencilla para detectar a pacientes con sospecha de infección con alto riesgo de malos resultados fuera de la UCI.

Catlab Informa

Figura 1.

ESCALA qSOFA

- Glasgow < 13
- TAS \leq 100 mmHg.
- FR > 22 rpm.

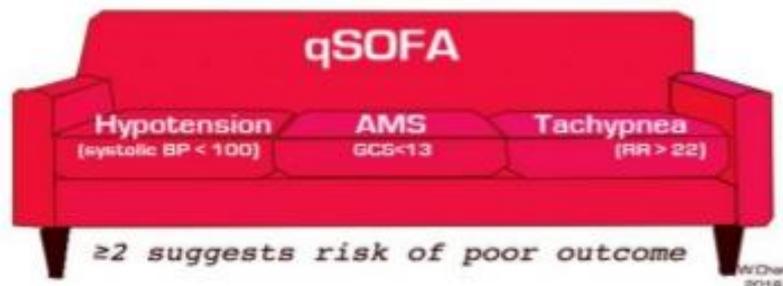
2/3



VALIDEZ PREDICTIVA

SIMILAR AL SOFA:

Permite detectar
pacientes con
SOSPECHA DE
INFECCIÓN.



La presencia de 2 o más puntos en la escala qSOFA (se asigna un punto por cada ítem que cumpla), tiene un valor predictivo similar al de la escala SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. Por esta razón, resultaría útil en la identificación de pacientes que necesitaran un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio mas específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica. La medición de la concentración de lactato no aumentó su validez predictiva, pero podría ayudar a identificar a los pacientes con un riesgo intermedio.

Este grupo de trabajo define el shock séptico como aquella situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficiente importantes para aumentar de forma sustancial la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media \geq 65 mmHg y por presentar una concentración de lactato en suero \geq 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40%.

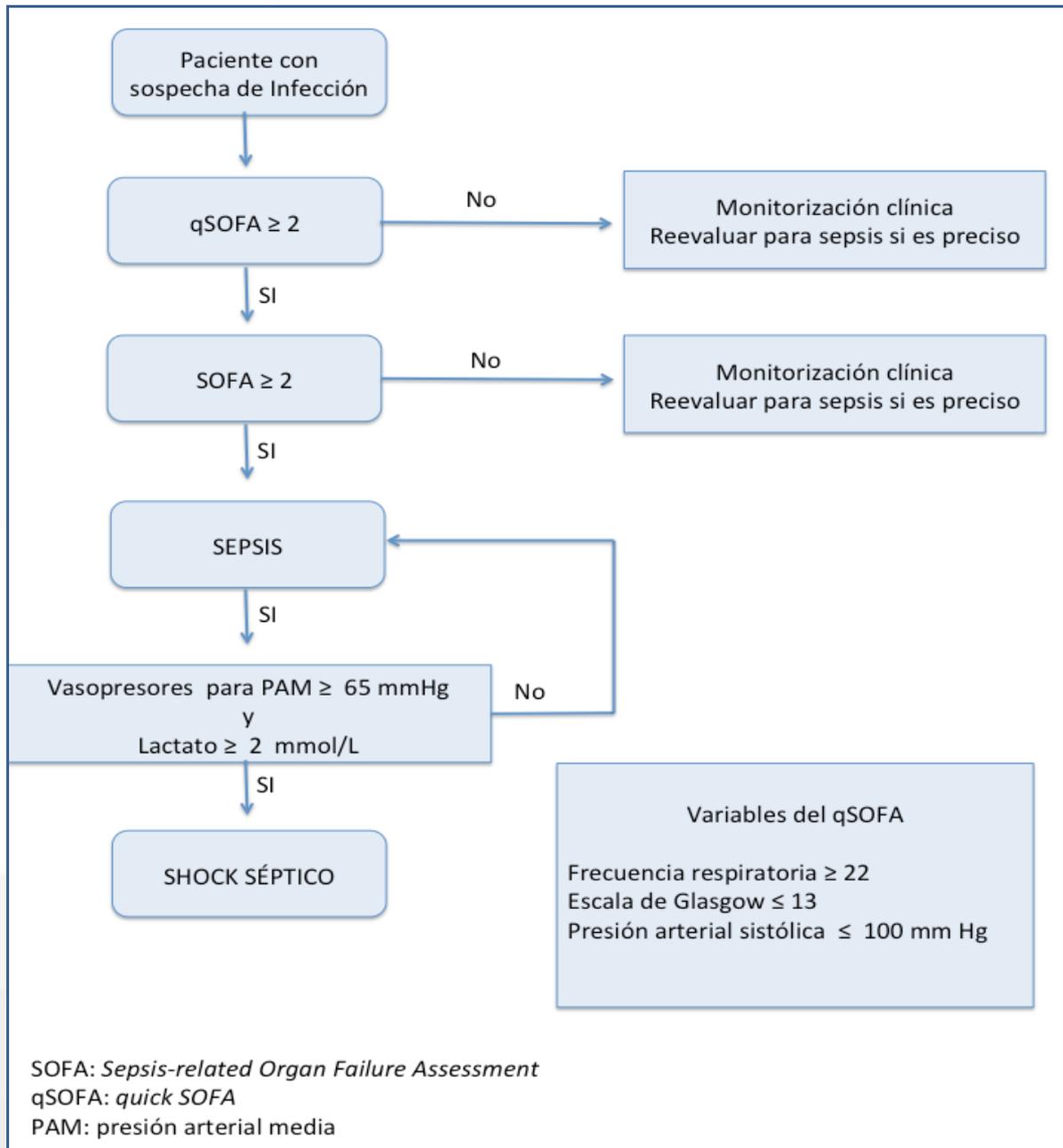
La aplicación práctica de los criterios clínicos de identificación de pacientes con sepsis y shock séptico queda reflejada en el Cuadro 3.

Como resumen podríamos decir que las nuevas definiciones adoptadas cambian el panorama de la sepsis, ya que el término sepsis grave no se contempla y muchos de los cuadros definidos anteriormente porque cumplían

Catlab Informa

criterios de SRIS pero que no presentaban fallo orgánico, ahora son catalogados de cuadros infecciosos no complicados.

Cuadro 3.



Grupo INFURG-SEMES

Este nuevo enfoque deberá demostrar su validez realizándose estudios prospectivos, ya que está basado en bases de datos, pero lo que sí ya podemos afirmar es que las nuevas definiciones aportan una mejora en la sensibilidad para la detección del paciente infectado grave.

Catlab Informa

3. Biomarcadores de infección/sepsis

La fisiopatología de la infección incluye diferentes procesos y mecanismos: coagulación, sistema del complemento, inflamación, apoptosis, etc.

Actualmente contamos con distintos biomarcadores que se pueden clasificar en relación a su papel en la fisiopatología de la infección y la sepsis en los siguientes grupos:

| Citoquinas | Reactantes de fase aguda | Receptores de superficie celular y formas solubles | Activación del endotelio | Relacionados con la vasodilatación | Otros |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Interleuquina 6 (IL-6) | Proteína C reactiva (PCR) | Fracción soluble del antígeno de diferenciación CD14 subtipo (sCD14 subtipo) | Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), Endocan | Fracción media de la proadrenomedulina (MR-proAMP) | Lactato |
| Interleuquina 8 (IL-8) | Procalcitonina (PCT) | Fracción soluble del receptor de activación mieloide (sTREM-1) | | Copeptina | Recuento de granulocitos inmaduros |
| Interleuquina 10 (IL-10) | Proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP) | Expresión de CD64 en los neutrófilos | | | |
| Factor de necrosis tumoral α (TNF-α) | Pentraxina 3 (PTX-3) | Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) | | | |

García de Guadiana L.

4. Bibliografía

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. 1998; 26: 1793-1800.

Matot I, Sprung C. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27: S3-S9.

Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.

Catlab Informa

Kaukonen, KM et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. N Engl J Med. 2015; 372 (17): 1629-38.

Levy, M.M et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003; 29: 530-538.

Synger, M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA, 2016; 315 (8): 801-810 ([WEB](#)).

Seymour C.W, et al. Assesment of Clinical Criteria for Sepsis. For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016: 315(8): 762-774 (WEB).

Cecconi, M. et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Taak Force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med, 2014; 40: 1795-1815 (PubMed).

Dra. Eva Guillén
Coordinadora Bioquímica-Immunologia
CATLAB
equillen@catlab.cat
