

Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser los más útiles?

AGUSTÍN JULIÁN-JIMÉNEZ

Secretario Científico de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES),
Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España.

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) está relacionado con procesos infecciosos. La importancia de administrar el antibiótico de manera precoz y de la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (pruebas complementarias, obtener hemocultivos y muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.) repercute directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana (IB) grave: sepsis (S), sepsis grave (SG) y *shock* séptico (SS). El SUH representa el eslabón clave donde se realiza la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento, lo que determinará la evolución y el pronóstico en función de la rapidez de esta actuación¹. La definición de S es sencilla: presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en un paciente con infección. Pero las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables (especialmente en el paciente anciano o inmunodeprimido). Además, los 4 signos del SRIS, aunque muy sensibles, son poco específicos². Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRIel) se han posicionado como herramientas de gran ayuda para el *urgenciólogo* a la hora de tomar decisiones vitales en el SUH^{1,3}. 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 S del SRIS no infeccioso, se estableció la importancia de los biomarcadores, en concreto la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), en el reconocimiento precoz del paciente con infección grave (SG-SS), en la valoración del grado de respuesta inflamatoria y en la estratificación del riesgo de los pacientes de acuerdo con el sistema PIRO (Pre-

disposición, Infección causal, Respuesta a la infección valorada por lactato y biomarcadores y disfunción de Órganos)².

Se define como biomarcador 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 que sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento^{4,5}. 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. Al BMRIel 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, hiperlactacidemia, disfunción de órganos), por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico que permite el inicio de las medidas precozmente^{4,5}; 2) cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (S-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)^{3,4}. 3) Monitorizar la respuesta al tratamiento y la evolución de la IB, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica^{1,6}. La Tabla 1 recoge algunas de las utilidades más importantes de los BMRIel para los SUH.

Más de 170 BMRIel han sido utilizados, pero ninguno tiene la sensibilidad y especificidad suficientes para ser empleado de forma rutinaria en todos los enfermos. Los puntos de corte se establecen para cada biomarcador que dependen del grado de seguridad, VPP o VPN que queramos

CORRESPONDENCIA: Agustín Julián Jiménez. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo.

Avda. de Barber, 30. 45004 Toledo, España. E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

FECHA DE RECEPCIÓN: 1-6-2012. **FECHA DE ACEPTACIÓN:** 3-6-2012.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno

Tabla 1. Principales utilidades reconocidas de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección*

- Distinción entre SRIS no infeccioso y S.
- Distinción entre infección bacteriana y viral.
- Distinción entre infección bacteriana focal o localizada y sistémica.
- Detección precoz del paciente con infección grave: S, SG, SS.
- Predicción de bacteriemia e indicación de hemocultivos y otras pruebas microbiológicas.
- Estratificación del riesgo de mala evolución, progresión a SG-SS y mortalidad a 7, 30, 90 y 180 días.
- Decisión de alta o ingreso (observación, UCE o planta).
- Detección de subgrupos de pacientes con indicación de ingreso en UCI al necesitar tratamientos y/o vigilancia clínica más intensivos.
- Orientación diagnóstica hacia determinados patógenos en distintas infecciones o situaciones particulares (NAC grave, meningitis, sepsis urológicas, etc.).
- Indicación de tratamiento de soporte agresivo en fases precoces de la respuesta inflamatoria antes de la aparición de determinados síntomas y signos como la hipotensión.
- Indicación de administración inmediata de antibióticos.
- Indicación y monitorización del tratamiento antibiótico, su mantenimiento, cese o cambio.
- Monitorización de la evolución del paciente y su grado de respuesta inflamatoria sistémica.
- Fiabilidad y seguridad de algunos biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (procalcitonina) en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, oncohematológicos, ancianos, con insuficiencia renal o hepática.
- Seriación de los biomarcadores (6-8, 12 y 24 horas) para confirmar un diagnóstico precoz o dudoso en base a su incremento o aclaramiento según un porcentaje estimado.
- Aumento del poder predictivo de otros biomarcadores, escalas pronósticas o modelos de predicción al utilizarse en combinación entre ellos ("sinergia de los biomarcadores"), con variables clínicas o índices de comorbilidad (Charlson).
- Definición de puntos o intervalos de corte en función de la situación clínica, características del enfermo, foco o lugar de infección y de las decisiones que se necesiten tomar en el SUH según el porcentaje de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo o negativo a aplicar.

SUH: servicio de urgencias hospitalario; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; S: sepsis; SG: sepsis grave; SS: *shock séptico*; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad. *Adaptada de citas 3-8.

conseguir en relación a una determinada situación clínica (S-SG-SS), al foco de infección, a la edad y a las características del paciente. Además, se debe tener en cuenta otros factores: si el enfermo ha tomado antibióticos durante las 72 horas previas, el tiempo de evolución de la sintomatología y la propia cinética de los biomarcadores (vida media y tiempo de máximo pico de respuesta del biomarcador) que determinarán cuáles son los más útiles para los SUH^{4,6,7}.

Dentro de los clásicos BMRIel los más representativos son la PCT, la PCR y el lactato. La PCT se muestra como el más sensible y adecuado por su expresión cinética: aumenta a las 4 horas de infección, consigue sus valores máximos a las 8 horas y su vida media es de 24 horas, lo que para una determinación aislada o su seriación en el SUH la convierten en el BMRIel más óptimo para el diagnóstico precoz de IB, la valoración de la gravedad (sospecha de bacteriemia y SG-SS) y la predicción de la evolución y la mortalidad. Por otro lado, su disponibilidad en muchos SUH, la rapidez y facilidad de su técnica y la gran experiencia acumulada la sitúan como el biomarcador de elección^{3,4,6-8}. La PCR con sus limitaciones (como son una cinética más variable y lenta, menor sensibilidad y especificidad que la PCT para detectar IB, respuesta inflamatoria aguda y gravedad, y su gran frecuencia de falsos positivos), quedaría relegada en favor de la PCT salvo, y de forma individualizada, cuando no se pudiera disponer de ésta o para cuando se decida combinar varios biomarcadores con objeto de aumentar la precisión diag-

nóstica y pronóstica^{3,7}. El lactato, biomarcador de hipoperfusión tisular y elemento clave en el manejo de la SG-SS ha demostrado su magnífica capacidad predictora de mortalidad, lo que añadido a su fácil, rápida obtención y su bajo coste hacen que se mantenga intacta su importancia y su utilidad para los SUH^{1,2}.

Como nuevo BMRIel desde hace unos años se utiliza la proadrenomedulina (proADM). Dada que la medición de ADM es difícil, se utiliza la región medial de la proADM (MRproADM) que tiene más estabilidad. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRIel y de otras enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares⁴. La MRproADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y medio plazo (90-180 días)⁶. La neopterina es liberada por los macrófagos durante el proceso de activación del sistema inmune y sus niveles se incrementan con más frecuencia, rapidez e intensidad en infecciones víricas^{6,7}.

Otros muchos BMRIel entre los que se incluyen las interleucinas 1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa, el receptor CD14, el receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM-1) el endocan, las selectinas, el dímero-D, la copeptina, el óxido nítrico, fosfolipasa A2, etc., en general tienen una cinética menos favorable, no son accesibles de forma rutinaria, no han demostrado mayor utilidad en su uso en los SUH y no han sido validados para la toma de decisiones^{4,7}.

Este número de EMERGENCIAS publica dos in-

terosantes artículos realizados en los SUH que nos confirman el valor que algunos biomarcadores añaden, como herramienta de ayuda, a la toma de decisiones urgentes y vitales para el paciente con infección grave. Por un lado, Tudela *et al*⁹ analizan la capacidad de la PCR, la PCT, la proADM y la neopterina para predecir gravedad, IB y bacteriemia. Una de las conclusiones más relevantes es la confirmación de que PCT y proADM (con mayor especificidad y VPN) consiguen un excelente rendimiento para descartar gravedad y probabilidad de bacteriemia, lo que influye directamente en las decisiones de alta o ingreso, en la obtención de hemocultivos y en la administración inmediata del antibiótico y paquetes de medidas de soporte en las primeras horas. Otro aspecto importante es la consideración de repetir o seriar los biomarcadores en el SUH, lo que resulta muy acertado para aumentar la validez de los resultados iniciales ya que, como la infección y la respuesta inflamatoria, la cinética de los biomarcadores es dinámica y cambiante. Por otro lado, existen algunas limitaciones del estudio que hay que valorar antes de validar sus conclusiones. Éstas son: la definición de gravedad en base a si el paciente ingresa en una unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que es muy variable según centros y situaciones (ésta hubiese sido más objetiva de haberse ceñido a la definición de SG y SS); el criterio de inclusión de los enfermos al decidir extraer hemocultivos que depende de la valoración subjetiva de un médico (lo que puede introducir un sesgo y errores en la clasificación de los pacientes); y que no se consideró el tiempo de evolución de la clínica al llegar al SUH y si había habido tratamiento antibiótico previo, factores que pueden influir en los valores iniciales de los BM. En cualquier caso, estamos ante un trabajo del reconocido grupo del Dr. Tudela que se va a convertir en referencia para los *urgenciólogos* en el manejo de los biomarcadores en los pacientes con infección.

El segundo estudio de Herrero *et al*¹⁰, antesala de un gran trabajo multicéntrico, es un estudio piloto inédito que relaciona los niveles de la RMproADM con las características clínicas de los pacientes con disnea en urgencias, con la clasificación del Sistema de *Triage* Manchester (STM) y

con el destino final del paciente (alta o ingreso). Los niveles de RMproADM son mayores en los pacientes ingresados (1,19 vs 0,75 nmol/L; $p = 0,001$) y en los clasificados con una prioridad 2 respecto a los niveles 3 y 4 del SMT (1,27 vs 0,87 nmol/L; $p = 0,004$). El estudio confirma la edad superior a 70 años como un importante factor de confusión independiente, ya que los niveles de MRproADM aumentan con ella. Si bien la muestra (sólo 50 casos) y el carácter unicéntrico del estudio condicionan la significación de los resultados, éste aporta una interesante información para el manejo de los pacientes en el SUH y abre una nueva línea de investigación, de mayor interés aún si se incluyen otros BMrel.

Aunque no existe el BMrel perfecto, la PCT, proADM y el lactato ocupan, individualmente y en combinación o junto con las escalas pronósticas de gravedad y modelos predictivos de bacteriemia, los primeros lugares en la clasificación de los BMrel según su utilidad. La clave está en elegir el BM útil que nos haga mejorar el manejo del enfermo con infección grave.

Bibliografía

- 1 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. doi:10.1016/j.eimc.2012.01.025
- 2 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
- 3 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
- 4 Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
- 5 Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115:949-52.
- 6 Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- 7 Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprikova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection*. 2011;39:411-7.
- 8 Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:426-7.
- 9 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;24:348-56.
- 10 Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357-65.