

BIOMARCADORES MOLECULARES EN SEPSIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Nombre de los estudiantes

Jennifer Fruto Maldonado

Luz Adriana Velasquez

Trabajo de Investigación como requisito para optar el título de Médico

Tutores

Engelbert Peña Merlano

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es una condición común que se asocia con una mortalidad inaceptablemente alta, para muchos de los que sobreviven, morbilidad a largo plazo. La Asamblea Mundial de la Salud y la OMS hicieron de la sepsis una prioridad mundial de salud en 2017 y han adoptado medidas para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, el uso de biomarcadores predictores de la evolución de sepsis al shock séptico y por ende la mortalidad alta que conlleva este último.

Objetivos: Describir el estado del arte de los biomarcadores moleculares propuestos para el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico, mediante la revisión sistemática de bases de datos en el periodo de 2014-2018.

Materiales y Métodos: Artículo de revisión en la que se analizaron los registros de los últimos 5 años (2014-2018) que se encontraban en las bases de datos:

MEDLINE (NML) PubMed. Clasificados por año de publicación e incluyendo solo artículos de investigación y de revisión que evaluaran o trataran las Palabras clave: “Presepsin”, “Biomarcadores”, “Sepsis”, “Shock séptico”.

Resultados: Para la revisión se tuvieron en cuenta 32 artículos caracterizados por ser publicados en el periodo comprendido entre 2014 y 2018, los cuales describieron aspectos teóricos de la Presipsina CD14 soluble en relación con otros biomarcadores moleculares existentes actualmente con valores diagnósticos para el desarrollo de sepsis y choque séptico.

Conclusiones: La sepsis es una patología sistémica grave que puede desenlazarse rápidamente en muerte si no se tiene el debido manejo oportuno, múltiples autores alrededor del mundo han estudiado la patología buscando formas de manejo que actúen oportunamente para contrarrestar el proceso patológico que conlleva la sepsis. Dentro de esta revolución científica en la búsqueda de respuesta han surgido los distintos biomarcadores biológicos que hemos plasmado en este artículo, PCT, CRP, CDA-14 y WBC son algunos de estos.

Su valor predictivo es de gran importancia porque se ha demostrado que son útiles en el diagnóstico y pronóstico de evolución de gravedad sepsis a shock endotóxico, aunque muchos de estos biomarcadores pueden estar elevados en otras patologías que activen una respuesta inflamatoria donde no necesariamente se relacione con SIRS, si tienen un valor importante en el curso de la enfermedad ya instaurada y confirmada. También debemos tomarle importancia a los nuevos biomarcadores disponibles como el CD-14 soluble que pueden llegar a ser más específicos para sepsis, realizar estudios relevantes en nuestro medio que puedan consolidar más el uso de estas ayudas inmunológicas que puedan pronosticar la evolución de gravedad de sepsis a shock endotóxico o que el paciente este entrando a padecer sepsis. La importancia pronostica de estos biomarcadores es inconmensurable para evitar que los pacientes que cursen con esta patología y lleguen a fallecer, por ende, explorar biomarcadores más específicos que tengan mayor especificidad y sensibilidad a la patología pueden ser mejores los resultados diagnósticos.

Palabras clave: Presepsin, soluble CD-14, Biomarkers, Sepsis, Septic Shock.

ABSTRACT

Background: Sepsis is a common condition that is associated with unacceptably high mortality, for many of those who survive, long-term morbidity. The World Health Assembly and WHO made sepsis a global health priority in 2017 and have adopted measures to improve prevention, diagnosis and treatment, the use of predictive biomarkers of the progression from sepsis to septic shock and for hence the high mortality associated with the latter.

Objective: To describe the state of the art of the molecular biomarkers proposed for the diagnosis and prognosis of sepsis, severe sepsis and septic shock, through the systematic review of databases in the period 2014-2018.

Materials and Methods: Review article in which the records of the last 5 years (2014-2018) that were in the databases were analyzed: MEDLINE (NML) PubMed. Classified by year of publication and including only research and review articles that evaluate or address the Keywords: "Presepsin", "Biomarkers", "Sepsis", "Septic shock".

Results: For the review, 32 articles characterized by being published in the period between 2014 and 2018 were taken into account, which described theoretical aspects of soluble CD14 Presipsin in relation to other currently existing molecular biomarkers with diagnostic values for the development of sepsis and shock septic.

Conclusions: Sepsis is a serious systemic pathology that can quickly lead to death if it is not properly managed, multiple authors around the world have studied the pathology looking for ways to manage it that act in a timely manner to counteract the pathological process that sepsis entails. Within this scientific revolution in the search for an answer, the different biological biomarkers that we have reflected in this article have emerged, PCT, CRP, CDA-14 and WBC are some of these.

Their predictive value is of great importance because it has been shown that they are useful in the diagnosis and prognosis of the progression from sepsis to endotoxic shock, although many of these biomarkers may be elevated in other pathologies that activate an inflammatory response where they are not necessarily related to SIRS, if they have an important value in the course of the disease already established and

confirmed. We must also take importance to the new available biomarkers such as soluble CD-14 that can become more specific for sepsis, carry out relevant studies in our environment that can further consolidate the use of these immunological aids that can predict the evolution of sepsis severity to endotoxic shock or that the patient is entering to suffer from sepsis. The prognostic importance of these biomarkers is immeasurable to prevent patients who develop this pathology and eventually die, therefore, exploring more specific biomarkers that have greater specificity and sensitivity to the pathology may improve the diagnostic results.

KeyWords: Presepsin, soluble CD-14, Biomarkers, Sepsis, Septic Shock.

REFERENCIAS

1. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, de La Rosa, Dennis R, et al. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomedica*. 2014;34(1):40-7. Doi.org/bwk3.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour Cw, Shankar-Hari M, Annane D. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. *JAMA*. 2016;315(8):801-10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Ana Hernando Holgado, Luis García de Guadiana, Ana Fernández-Carballido, Sepsis biomarkers. *An Real Acad Farm*. 2017;83 (2):175-187 ISSN 1697-4298.
4. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *An Real Acad Farm Crit Care*. 2017 ;83(2):175-187. ISSN 1697-4298.
5. Alfredo Prado-Díaz, Andrés Castillo, Diana, Marcela Rojas. Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico. Molecular markers in the diagnosis and prognosis of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Revista de la Facultad de Medicina* 2017;65(1):145-155. Doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.53876. ISSN 0120-0011.
6. 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*. 2015;10(12):325–31. DOI 10.1371/journal.pone.0143971.
7. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm
8. Mohamed El-Saied El-Shafie, Khaled M. Taema, Moataz M. El-Hallag, Mohamed A K. Role of presepsin compared to C-reactive protein in sepsis diagnosis and prognostication. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 2017: 5 (1): 1–12. Doi.org/10.1016/j.ejccm.2017.02.001.
9. C. Rey Galán. Biomarkers of severe bacterial infection: Do they help in clinical practice?. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 2016: 84(5): 247-248. DOI: 10.1016/j.anpede.2016.03.001.

10. A.J. Jiménez, Francisco C González, Juan G Castillo. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Elsevier. 2014;32(3):177-190. Doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005.
11. A Echeverri, J Naranjo-Escobar, Posso-Osorio, D Aguirre-Valencia, D Zambrano, GL Castan, JD Martinez. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS. *Lupus*. 2018;27(7):1130-1139. Doi: 10.1177/0961203318763740.
12. Kei Hayashida, Yutaka Kondo, Yoshitaka Hara, Morio Aihara, Kazuma Yamakawa. Head to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis In critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;7(3):014305. Doi:10.1136/bmjopen-2016-014305.
13. Maurizio Cecconi, Laura Evans, Mitchell Levy, Andrew Rhodes. Sepsis and septic shock. *The Lancet*. 2018;392(7): 75–87 Doi.org/10.1016/ S0140-6736(18)30696-2.
14. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From pathophysiology to individualized patient care. *J Immunol*. 2015;2015:510436 Doi: 10.1155/2015/510436.
15. Malokooti M, Kelleher M, Wald E. Immune dysregulation in sepsis. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2014;15:163--8. Doi. org/10.1016/j.cpem.2014.04.002
16. Bin Lu, Yan Zhang, Chen Li a, Chenyan Liua, Ying Yaoa, Minghuan Sub, Songtao Shou. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* 2018;36: 1341–1345 .Doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.038.
17. Derek C. Angus, Tom van der Poll. Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine* 2013;369:840-51. DOI: 10.1056/NEJMr1208623.
18. Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A, Vázquez-Flores AD. Sepsis. *Med Int Méx*. 2014;30 (2):159-175.
19. Martín A., B Andres, Garzón Diana, Cuervo Francisco, Jazmín P Millán. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2017;17(3):158-183. Doi.org/10.1016/j.acci.2017.03.001.

20. 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(12): e0143971. Doi:10.1371/journal.pone.0143971.
21. 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.
22. 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
23. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta.* 2016; 460:93-101. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.030> PMID: 27353646.
24. Nanno S, Koh H, Katayama T, Hashiba M, Sato A, Makuuchi Y, et al. Plasma Levels of Presepsin (Soluble CD14-subtype) as a Novel Prognostic Marker for Hemophagocytic Syndrome in Hematological Malignancies. *Intern Med.* 2016; 55(16):2173±84. Doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6524 PMID: 27522992.
25. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One.* 2015; 10(6):e0129159. Doi.org/10.1371/journal.pone.0129159 PMID:26030716.
26. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14:88. Doi.org/10.1186/1471-2253-14-88 PMID: 25309126.
27. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Soo-Nyung Kim. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018 01;13(1). Doi.org/10.1371/journal.pone.0191486.

28. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics* 2015; 135: 68–75. Doi: 10.1542/peds.2014-1755 PMID: 25511124
29. Milcent K, Faesch S, Gras - Le Guen C, Dubos F, Marc E. Use of procalcitonin Assays to Predict serious bacterial infection in young febrile Infants. *JAMA Pediatric*.2016.Jan;170(1):62-9. Doi: 10.1001/jamapediatrics.20153210
30. Sevgen T. Basaranoglu, Eda Karadag-Oncel, Kubr Aykac, Yasemin Ozsurekci. Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2018;24(1):25:30. Doi.org/10.1016/j.jiac.2017.08.012.
31. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care* . 2014;18(1): 3-9. Doi: 10.1186/cc13183.
32. Jing Zhang, MD, Zhi-De Hu, MM, Jia Song, MD, and Jiang Shao. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* Baltimore. 2015;94(47):2158 ISSN: 0025-7974. DOI: 10.1097/MD.0000000000002158.