

Estudio de la Utilidad de los Biomarcadores en Pacientes con Sepsis

Study of the Utility of Biomarkers in Septic Patients

Ana M^a Badía Tejero

Tutor:

Fernando Martínez Sagasti

Resumen

Fundamentos: La detección temprana de pacientes con sepsis grave o shock séptico es fundamental para su manejo precoz, traduciéndose en una reducción de la mortalidad y complicaciones. El descubrimiento reciente de MR-proadrenomedulina (MR-proADM) ha arrojado resultados prometedores sobre su utilidad en este campo. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la bibliografía más reciente acerca de la utilidad de MR-proADM respecto a los biomarcadores y escalas clínicas ya empleados de rutina en la sepsis.

Método: Se realizó una búsqueda en las bases de estudios de Pubmed, Web of Science y Cochrane.

Resultados: 37 artículos fueron encontrados de los cuales 16 fueron incluidos.

Conclusiones: Aunque la literatura es escasa, diversos autores señalan ya el beneficio del uso de MR-proADM en el diagnóstico y manejo del paciente séptico. Estudios futuros multicéntricos con un tamaño muestral amplio y metanálisis aportarán datos más concluyentes..

Palabras clave: ADM, MRproadrenomedulina, MR-ProADM, sepsis, shock séptico.

Abstract

Background: Early detection of patients with severe sepsis or septic shock is crucial to their effective treatment, resulting in a decrease of mortality risk and complications. The recent discovery of MR-proadrenomedullin (MR-proADM) has sparked promising results regarding its use as a diagnostic and prognostic tool for sepsis. The objective of this study was to do a literature review of the most recent studies evaluating the performance of MR-proADM compared to other commonly used biomarkers and severity scores.

Methods: We searched for studies on Pubmed, Web of Science and Cochrane.

Results: 37 studies were found, of which 16 were finally included.

Conclusions: Literature available on the topic is insufficiently large to draw any conclusions, yet numerous authors have pointed out to the utility of MR-proADM in the diagnosis and prognosis of septic patients. Future multicentre studies conducted in larger series of septic patients and meta-analysis studies would help confirm these preliminary findings.

Keywords: ADM, MR-proadrenomedullin, MR-proADM, sepsis, septic shock.

Trabajo presentado en las XII Jornadas Complutenses, XI Congreso Nacional de Investigación en Ciencias de la Salud para Alumnos Pregraduados y XVI Congreso de Ciencias Veterinarias y Biomédicas.

Gracias a mi tutor del trabajo de fin de grado/máster, Fernando Martínez Sagasti, por haber despertado en mi el interés por este tema.

Introducción

A pesar de los avances realizados en medidas preventivas, técnicas de diagnóstico, antibioterapia y tratamientos de soporte orgánico, la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Con una incidencia más alta que el cáncer o infarto de miocardio, se estima que su mortalidad en Europa actualmente gira entorno al 27-54% según el nivel de gravedad (Vincent, 2008). En España se registran alrededor de 45.000 casos de sepsis grave al año de los que fallecen unos 13.000 suponiendo un elevado coste para el sistema sanitario (Martínez et al, 2013). Esta mortalidad tan elevada se asocia con frecuencia al fallo multiorgánico e hipoperfusión que se producen como consecuencia del shock séptico. Sin embargo, uno de los problemas que plantea esta patología es la no existencia de síntomas específicos sobre todo en las fases iniciales, que resulta en un diagnóstico diferido. Por otro lado, el uso aislado de las escalas clínicas (SOFA, APACHE II y SAPS-II) para guiar la toma de decisiones en la sepsis es sujeto de controversia debido a la complejidad que presentan en su cálculo y que limitan su aplicabilidad en determinadas situaciones donde se precisa una toma de decisiones rápida.

La búsqueda de biomarcadores diagnósticos y/o pronósticos en sepsis surge ante esta necesidad de una herramienta de evaluación que permita la identificación temprana del paciente séptico. Más de 170 biomarcadores han sido estudiados para su potencial aplicación en este campo, sin embargo, ninguno de ellos alcanza una sensibilidad y especificidad suficientes (Pierrakos y Vincent, 2010). Actualmente los más empleados en la práctica clínica son la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), el recuento de leucocitos y los niveles de lactato. La adrenomedulina (ADM) es una hormona peptídica de la familia de las calcitoninas, producida por distintos tejidos del organismo en respuesta al estrés fisiológico y patológico (incluyendo la sepsis), con potente actividad vasodilatadora, antiinflamatoria y antimicrobiana entre otras. Estudios sobre su sobreexpresión en estados sépticos sugieren su probable participación en los mecanismos de defensa del organismo contra la invasión patógena (Pugin, 2014). Sin embargo, este un péptido muy inestable, dificultando la determinación de sus niveles en plasma. El descubrimiento reciente del fragmento de la región media de la proadrenomedulina (MR-proADM), una fracción más estable que la ADM, como biomarcador de sepsis grave y shock séptico, ha arrojado resultados prometedores.

Material y métodos

Se hizo una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Web of Science y Cochrane de publicaciones entre enero 2012 y febrero 2017 en inglés y en español. Los términos de

búsqueda fueron: *Adrenomedullin* OR *ADM* OR *MR-ProADM* OR *MR-*, y *Proadrenomedullin sepsis* OR *septic shock* OR *severe sepsis* OR *sepsis*. Se consideraron los estudios que evaluaron la utilidad de MR-proADM o ADM para el diagnóstico, manejo y pronóstico de pacientes sépticos en Urgencias o UCIs. Además, se buscaron en las referencias de estos artículos otros estudios con potencial para ser incluidos también. Los estudios debían haber registrado los niveles de MR-proADM de pacientes adultos (> 18 años), analizado su relación con el riesgo de mortalidad y complicaciones, y comparado su rendimiento frente a otros biomarcadores rutinarios y las escalas clínicas. Todos debían haber obtenido el consentimiento informado por parte del paciente o su representante legales y haber recibido la aprobación del Comité de Ética de su hospital.

Resultados

La búsqueda de datos obtuvo 37 estudios de los cuales 7 eran duplicados, dejando 30 estudios para evaluación de sus resúmenes. 17 textos completos fueron analizados.

Finalmente 16 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en la revisión.

En la figura anexa se pueden consultar las principales características de los estudios incluidos.

Discusión

Utilidad diagnóstica de MR-proADM:

El hecho de que los niveles de MR-proADM se eleven en la sepsis ha hecho que varios investigadores se planteen su posible utilidad diagnóstica. En varios estudios, MR-proADM fue mejor biomarcador diagnóstico de sepsis que PCT, especialmente en la sepsis por gram positivos y levaduras (Angeletti et al, 2013; Cicuéndez et al, 2015). Además, estos hallazgos fueron trasladables al caso de pacientes quemados con sepsis, en los que, si bien la PCT predecía mejor la respuesta al tratamiento, la MR-proADM se elevaba más precozmente (Gille et al, 2017).

MR-proADM y mortalidad:

El uso de MR-proADM como biomarcador pronóstico en pacientes sépticos también ha sido estudiado. Se vio que niveles elevados de ADM se relacionaban estrechamente con gravedad, necesidad de vasopresores y mortalidad a los 28 días (Marino et al, 2014); esto también ocurría en pacientes sépticos que habían sido sometidos a cirugía (Simon et al, 2017). MR-proADM fue el mejor biomarcador para predecir mortalidad intraUCI, a los 28 días e intrahospitalaria (Andaluz-Ojeda et al, 2015; Chen & Li, 2013; Cicuéndez et al, 2015, respectivamente). Además, se constató que esta

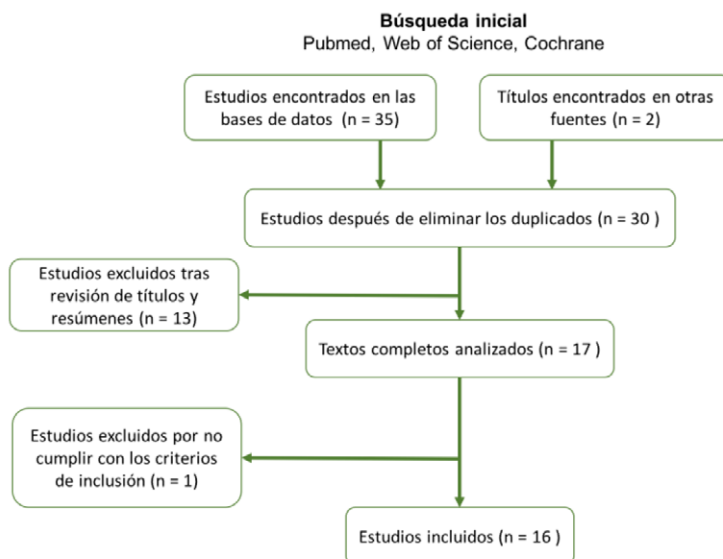


Figura 1. Árbol de decisión con las principales características de los estudios llevados a cabo.

precisión pronóstica se mantuvo estable durante la primera semana de la evolución de la enfermedad. En otro estudio se observó que, en el subgrupo de pacientes clínicamente más leves, ningún biomarcador a excepción de MR-proADM, y tampoco la escala SOFA, eran capaces de predecir mortalidad (Andaluz-Ojeda et al, 2017). Esta constatación es de especial interés, pues es precisamente en este grupo de pacientes donde el beneficio terapéutico es mayor. Además, el poder predictivo de mortalidad de la escala SOFA mejoraba si se combinaba con MR-proADM.

MR-proADM y gravedad:

Se encontró una correlación positiva de los niveles de MR-proADM con la puntuación APACHE II (Travaglino et al, 2012), con el grado de disfunción orgánica evaluada mediante la escala SOFA (Andaluz-Ojeda, 2017; Cicuéndez, 2015) y con daño miocárdico y disfunción (Lundberg et al, 2016).

MR-proADM y otras moléculas:

El rendimiento predictivo diagnóstico mejoraba con el uso combinado de MR-proADM y PCT respecto a su uso por separado (Angeletti et al, 2013). Tanto es así que se ha planteado utilizar la combinación de estas dos moléculas en pacientes oncológicos con fiebre para predecir mejor bacteriemia y mortalidad (Debiane et al, 2014). Además, el uso combinado PCT y MR-proADM mejoraba también la capacidad de predecir hospitalización, pudiendo resultar muy útil en la toma de decisiones (Travaglino et al, 2012).

En el servicio de la UCI del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, actualmente estamos realizando un estudio observacional de cohortes prospectivo cuya finalidad es eva-

luar la utilidad de MR-proADM frente a los biomarcadores habitualmente empleados y su relación con el desarrollo de complicaciones y mortalidad a los 28 y 60 días. Este estudio comenzó en noviembre de 2016 y confiamos en tener los resultados en los próximos meses. Además, constituye también el tema de mi trabajo de fin de Grado/Máster.

Conclusión

La sepsis es una enfermedad tiempo dependiente. El retraso en su diagnóstico y tratamiento se asocia de forma exponencial con un aumento en la mortalidad y complicaciones. Un diagnóstico rápido y una adecuada evaluación de la gravedad resultan por tanto decisivos, aumentando la posibilidad de iniciar un tratamiento específico temprano. Si bien la bibliografía sobre la utilidad de la MR-proADM en pacientes sépticos es aún escasa y estamos a la espera de los resultados de estudios multicéntricos con un tamaño muestral elevado y estudios de metanálisis, los hallazgos preliminares señalan la probable utilidad del uso de esta molécula como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes con sepsis.

Referencias

- Andaluz-Ojeda, D., Cicuéndez, R., Calvo, D., Largo, E., Nogales, L., Muñoz, ... Bermejo-Martín, J. F. (2015). Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *Journal of Infection*, 71, 136-139. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.002>
- Andaluz-Ojeda, D., Nguyen, H.-B., Meunier-Beillard, N., Cicuéndez, R., Quenot, J.-P., Calvo D., ... Charles, P. E.

- (2017). Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Annals of Intensive Care*, 7, 15. <http://doi.org/10.1186/s13613-017-0238-9>
- Angeletti, S., Battistoni, F., Fioravanti, M., Bernardini, S. & Dicuonzo, G. (2013). Procalcitonin and midregional proadrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(5), 1059–1067. <http://doi.org/10.1515/cclm-2012-0595>
- Angeletti, S., Dicuonzo, G., Fioravanti, M., De Cesaris, M., Fogolari, M., Lo Presti, A., ... De Florio, L. (2015). Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines measurement in sepsis diagnosis: Advantages from test combination. *Disease Markers*, 2015, ID 951532. <http://doi.org/10.1155/2015/951532>
- Chen, Y.-X., & Li, C.-S. (2013). Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, 31, 1017–1021. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017>
- Cicuéndez, R., Nogales, L., Bueno, A., González De Zarate, S., Calvo, D., Andrés, C., ... Andaluz-Ojeda, D. (2015). Sustained prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine Experimental*, 3(Suppl. 1), A792. <http://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A792>
- Debiane, L., Hachem, R.-Y., Al Wohoush, I., Shomali, W., Bahu, R.-R., Jiang, Y., ... Raad, I. (2014). The utility of Proadrenomedullin and Procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Critical Care Medicine*, 42(12), 2500–2507. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000526>
- Gille, J., Ostermann, H., Dragu, A., & Sablotzki, A. (2017). MR-proADM: A new biomarker for early diagnosis of sepsis in burned patients. *Journal of Burn Care & Research*, 38(5), 290–298. <http://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000508>
- Lundberg, O. H. M., Bergenzaun, L., Rydén, J., Rosenqvist, M., Melander, O., & Chew, M. S. (2016). Adrenomedullin and endothelin-1 are associated with myocardial injury and death in septic shock patients. *Critical Care*, 20, 178. <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1361-y>
- Marino, R., Struck, J., Maisel, A. S., Magrini, L., Bergmann, A., & Di Somma, S. (2014). Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Critical Care*, 18, R34. <http://doi.org/10.1186/cc13731>
- Martínez Ortiz De Zárate, M., González Del Castillo, J., Julián Jiménez, A., Piñera Salmerón, P., Llopis Roca, F., Guardiola Tey, J. M., ... Candel González, F. J. (2013). Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*, 25, 368-378.
- Pierrakos, C., & Vincent, J.-L. (2010). Sepsis biomarkers: A review. *Critical Care*, 14, R15. <http://doi.org/10.1186/cc8872>
- Pugin, J. (2014). Adrenomedullin: A vasodilator to treat sepsis? *Critical Care*, 18, 152. <http://ccforum.com/content/18/3/152>
- Simon, T.-P., Martin, L., Doemming, S., Humbs, A., Bruells, C., Kopp, R., ... Schuerholz, T. (2017). Plasma adrenomedullin in critically ill patients with sepsis after major surgery: A pilot study. *Journal of Critical Care*, 38, 68–72. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.017>
- Travaglino, F., De Berardinis, B., Magrini, L., Bongiovanni, C., Candelli, M., Silveri, N. G., ... Di Somma, S. (2012). Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infectious Diseases*, 12, 184. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-12-184>
- Valenzuela-Sánchez, F., Valenzuela-Méndez, B., Rodríguez-Gutiérrez, J. F., Estella-García, A., & González-García, M. A. (2016). New role of biomarkers: Mid-regional proadrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Annals of Translational Medicine*, 4(17), 329. <http://doi.org/10.21037/atm.2016.08.65>
- Vincent, J.-L. (2008). Clinical sepsis and septic shock—definition, diagnosis and management principles. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 393, 817–824. <http://doi.org/10.1007/s00423-008-0343-1>