

## EDITORIAL

## Investigación sobre los biomarcadores de sepsis en el servicio de urgencias: ¿qué tenemos ahora?, ¿qué será lo siguiente?

### *Research on sepsis biomarkers in the emergency department: What now, what next?*

Anne-Laure Philippon, Yonathan Freund

En su estudio prospectivo publicado en el presente número de EMERGENCIAS, Contenti *et al.* evalúan la precisión del diagnóstico de la presepsina comparada con varios biomarcadores en pacientes con un posible diagnóstico de sepsis en el servicio de urgencias (SU)<sup>1</sup>. Su hallazgo de un área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) de 0,711 (intervalo de confianza al 95% 0,66-0,76) resulta interesante. Sin embargo, cómo interpretar el resultado presenta dudas. ¿Cómo podemos compararlo con el alto número de ABC COR reportadas por otros autores en contextos de estudio similares?

Primeramente, debemos preguntarnos qué es aquello que queremos detectar antes y mejor. La mayor parte de los artículos existentes se centran en la predicción de la mortalidad. Es por ese motivo que se han derivado y validado varias escalas (Sequential Organ Failure Assessment –SOFA–, quick-SOFA, Sepsis Patient Evaluation in the Emergency Department –SPEED– y Early Warning Score, por ejemplo) que predicen la mortalidad de los pacientes durante la hospitalización y en los primeros 28 días tras el alta<sup>2-7</sup>. De un modo parecido, se han estudiado exhaustivamente los biomarcadores que permiten predecir el aumento en el riesgo de muerte. Durante décadas, la concentración de lactato en sangre (venosa o arterial) se ha utilizado de forma mayoritaria para este propósito<sup>8-11</sup>. Consecuentemente, se probaron muchos biomarcadores nuevos en comparación con este patrón oro anterior de la gravedad de la sepsis –anterior porque en la definición actualizada de Sepsis-3 se ha retirado la concentración de lactato como criterio para predecir sepsis, la forma grave de presentación de la infección que supone una amenaza para la vida<sup>12</sup>. En su estudio, Contenti *et al.* escogieron “sepsis según la definición de Sepsis-3” como criterio primario de valoración y, por lo tanto, aquel estado que los médicos de urgencias pueden predecir.

Aunque la mortalidad aparece como un criterio de valoración principal y la sepsis como uno sustituto, podemos apoyar esta elección al menos por tres razones. La

primera, que la mortalidad puede resultar confusa, puesto que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada, con comorbilidades y con limitaciones de cuidados médicos. Williams *et al.* han demostrado recientemente que la mortalidad en pacientes con limitación de cuidado era 10 veces superior que en los que no la padecían: 66 frente a 6%<sup>13</sup>. Además, tomar la escala SOFA como criterio de valoración primario es razonable porque muestra el número de órganos con disfunción, cosa que se asocia directamente con la gravedad<sup>14,15</sup>. El último argumento que defiende la elección de este criterio de valoración es el hecho práctico de que los médicos de urgencias deberían cambiar el manejo de los pacientes que cumplen todos los criterios de Sepsis-3 y entonces iniciar en ellos una batería de pruebas específicas para este contexto de sepsis que incluya un examen microbiológico, una administración temprana de antibióticos y una reanimación con líquidos, tal como recomienda la campaña Surviving Sepsis.

Por otro lado, y este es el punto complicado, es difícil considerar una característica de un test diagnóstico o un biomarcador como primordial. Normalmente, el ABC COR hace este papel. Aunque es común juzgar un marcador por su ABC COR, el significado de esta no es tan claro. Si bien el significado de sensibilidad está por lo general bien entendido (probabilidad que tiene un marcador de ser positivo si la enfermedad está presente), el de ABC COR es más complejo de comprender. De hecho, es la probabilidad de que entre dos pacientes –uno sano y otro enfermo– el enfermo tenga un resultado superior (o una concentración en el biomarcador más alta) que el sano. Esto es difícil de aplicar en la práctica clínica rutinaria; no obstante, es, aún actualmente, la característica primordial a tener en cuenta. El ABC COR es una estimación muy global del poder de discriminación de un test. La habilidad de predecir algo de forma general no resulta interesante, es la habilidad específica del test para predecir en el área gris lo que supone un avance. El comportamiento del test en los extremos de probabilidad pretest así como en los extremos del resultado del

Filiación de los autores: Servicio de Urgencias, APHP.6, Hospital Pitié-Salpêtrière, Universidad de Sorbonne, París, Francia.

Autor para correspondencia: Yonathan Freund. Servicio de Urgencias, APHP.6, Hospital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 París, Francia.

Correo electrónico: yonatman@gmail.com

Información del artículo: Recibido: 28-6-2019. Aceptado: 2-7-2019. Online: 12-9-2019.

Editor responsable: Óscar Miró.

Nota del editor: El artículo fue enviado en inglés por los autores, y fue evaluado y aceptado en dicho idioma. La presente versión ha sido traducida al español por el equipo editorial de EMERGENCIAS.

test influirá en el ABC COR. Es por estos motivos que puede resultar interesante el ABC COR parcial, un dato que raramente se comunica en los estudios de diagnóstico mayores. Como las curvas COR se usan para encontrar un punto de corte y en la práctica rutinaria se usa este punto de corte, resulta interesante saber qué muestra el test alrededor de este valor y ello evidencia el interés potencial del ABC COR parcial.

Una forma de tener una idea del ABC COR parcial es mirando las características del test en el punto de corte. En su estudio, Contenti *et al.* informaron de una sensibilidad y una especificidad de un 62 y un 72%, respectivamente. Esto debe ser interpretado de la mano de los resultados del ABC COR, y nos recuerda que un test hecho de forma aislada tiene un valor limitado. Incluso se comunicaron resultados más optimistas con procalcitonina y la concentración de lactato en sangre, por ejemplo; pero a la vista de los resultados más recientes, el valor añadido de estos últimos a las características clínicas simples, como el quick-SOFA, resulta nulo.

Cada una de estas investigaciones tiene, sin embargo, su importancia y debe tenerse en cuenta en lo que es aparentemente el futuro de la investigación de los biomarcadores de sepsis: la medicina de precisión. El aforismo “Una misma talla vale para todo” ha desaparecido. Seymour *et al.* han informado recientemente que la sepsis no tiene una sola expresión, sino que pueden diferenciarse 4 fenotipos con diferentes expresiones en los perfiles de los biomarcadores<sup>16</sup>. En esta misma línea, estudios recientes usaron maquinaria e inteligencia artificial para predecir mejor la sepsis y adaptar la gestión clínica con resultados exitosos<sup>17,18</sup>.

Para concluir, estudios como el de Contenti *et al.* son vitales para encontrar variables que ayudarán a hallar algoritmos útiles para detectar pacientes con riesgo de muerte a causa de esa infección. Sin embargo, ninguno de estos estudios debería ser considerado de forma individual en el sentido de que nuevos biomarcadores o resultados sean supuestamente mejores que los otros. Nos encantaba el lactato, y lo matamos. La procalcitonina siguió el mismo destino, aunque con menos popularidad. Podemos apostar que la presepsina no estará por aquí el tiempo suficiente para iniciar este ciclo.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Contribución de los autores:** Los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión interna por el Comité Editorial**

## Bibliografía

- Contenti J, Occelli C, Lemoel F, Ferrari P, Levraut J. Diagnostic accuracy of presepsin compared with several biomarkers to predict sepsis and septic shock in infected patients, according to Sepsis-3 definition. (PREDI study). *Emergencias*. 2019;31:5:311-7.
- Bewersdorf JP, Hautmann O, Kofink D, Abdul Khalil A, Zainal Abidin I, Loch A. The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. *Eur J Emerg Med*. 2017;24:170-5.
- Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA*. 2017;317:301-8.
- Monclús Cols E, Ugarte Ramos A, Gabara Xanco C, Ladino Vasquez A, Padrosa Pulido J, Ortega Romero M. Comparison of the Quick Sepsis-related Organ Dysfunction score and severity levels assigned with the Andorran Triage Model in an urban tertiary care hospital emergency department. *Emergencias*. 2018;30:400-4.
- García-Villalba E, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesi-Gómez C, Piñera-Salmerón P, Marín I, et al. [Nomogram to predict a poor outcome in emergency patients with sepsis and at low risk of organ damage according to Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)]. *Emergencias*. 2017;29:81-6.
- Hwang SY, Jo JJ, Lee SU, Lee TR, Yoon H, Cha WC, et al. Low accuracy of positive qSOFA criteria for predicting 28-day mortality in critically ill septic patients during the early period after emergency department presentation. *Ann Emerg Med*. 2018;7:1-9e2.
- Quinten VM, van Meurs M, Wolffensperger AE, ter Maaten JC, Ligtenberg JJM. Sepsis patients in the emergency department: stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? *Eur J Emerg Med*. 2018;25:328-34.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45:524-8.
- Gatien M, Stiell I, Wielgosz A, Ooi D, Lee JS. Diagnostic performance of venous lactate on arrival at the emergency department for myocardial infarction. *Acad Emerg Med*. 2005;12:106-13.
- Paquet AL, Valli V, Philippon AL, Devilliers C, Bloom B, Hausfater P, et al. Agreement between arterial and venous lactate in emergency department patients: a prospective study of 157 consecutive patients. *Eur J Emerg Med*. 2018;25:92-6.
- Datta D, Grahamslaw J, Gray AJ, Graham C, Walker CA. Lactate - Arterial and Venous Agreement in Sepsis: a prospective observational study. *Eur J Emerg Med*. 2018;25:85-91.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical Criteria for sepsis. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-4.
- Williams JM, Greenslade JH, Dymond CA, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Characteristics, treatment and outcomes for all emergency department patients fulfilling criteria for septic shock: a prospective observational study. *Eur J Emerg Med*. 2018;25:97.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
- Jessen MK, Skibsted S, Shapiro NI. Number of organ dysfunctions predicts mortality in emergency department patients with suspected infection: a multicenter validation study. *Eur J Emerg Med*. 2017;24:176-82.
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321:2003-17.
- Delahanty RJ, Alvarez J, Flynn LM, Sherwin RL, Jones SS. Development and evaluation of a machine learning model for the early identification of patients at risk for sepsis. *Ann Emerg Med*. 2019;73:334-44.
- Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med*. 2018;24:1716-20.