

ORIGINAL

Capacidad diagnóstica de presepsina comparada con otros biomarcadores para predecir sepsis y shock séptico en pacientes con infección siguiendo la definición Sepsis-3 (estudio PREDI)

Julie Contenti^{1,2}, Céline Occelli^{1,3}, Fabien Lemoel¹, Patricia Ferrari¹, Jacques Levraut^{1,3}

Objetivos. El diagnóstico correcto de la sepsis en urgencias es clave para iniciar el tratamiento de forma adecuada. Para ello, se han estudiado múltiples biomarcadores que podrían ser de utilidad. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de presepsina en sangre, en comparación con procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) y lactato, para predecir sepsis o shock séptico según la definición de Sepsis-3. El objetivo secundario fue valorar la capacidad de estos biomarcadores para predecir bacteriemia, independientemente del diagnóstico final de sepsis o shock séptico.

Método. Estudio prospectivo de cohorte observacional, realizado en un único servicio de urgencias (SU) de un hospital universitario. Se incluyeron pacientes con sospecha clínica de infección y al menos dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En todos los pacientes se determinó en sangre presepsina, PCT, PCR y lactato en el momento de la visita en el SU.

Resultados. Se analizaron 359 pacientes, de los que 228 (63,5%) presentaban criterios de sepsis y 20 (5,6%) de shock séptico. PCT y presepsina fueron los mejores biomarcadores para predecir la sepsis/shock séptico con un área bajo la curva (ABC) de la capacidad operativa del receptor (ROC) de 0,711 (IC 95% 0,660-0,758; $p < 0,001$) y 0,709 (IC 95% 0,658-0,756; $p < 0,001$). La PCR obtuvo una ABC de 0,635 (IC 95% 0,582-0,686; $p < 0,05$), y el lactato una ABC de 0,61 (IC 95% 0,556-0,661; $p < 0,05$). Se utilizó un punto de decisión de 0,25 ng/ml para PCT y de 500 pg/ml para presepsina. La *odds ratio* de presepsina para predecir sepsis fue de 3,19 (IC 95% 1,91-5,31) y para PCT de 2,51 (IC 95% 1,53-4,12). El diagnóstico de sepsis/shock séptico no mejoró al combinar presepsina y PCT (el ABC-ROC fue de 0,714, IC 95% 0,66-0,76; $p < 0,001$) en comparación con PCT aislada. La PCT fue el predictor más preciso de bacteriemia en pacientes con infección con un ABC-ROC de 0,835 (IC 95% 0,79-0,87; $p < 0,001$).

Conclusión. La presepsina y la PCT son los biomarcadores con mejor rendimiento para el diagnóstico de sepsis y shock séptico en el SU.

Palabras clave: Presepsina. Procalcitonina. Sepsis. Shock séptico. Diagnóstico. Bacteriemia.

Presepsin versus other biomarkers to predict sepsis and septic shock in patients with infection defined by Sepsis-3 criteria: the PREDI study of diagnostic accuracy

Objectives. An accurate diagnosis of sepsis in the emergency department must be made before appropriate treatment can be started. Many biomarkers that are potentially useful have been studied. The main aim of this study was to compare the diagnostic accuracy of blood levels of presepsin, lactate, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) for predicting sepsis as defined by the Sepsis-3 criteria. The secondary aim was to evaluate the diagnostic accuracy of these biomarkers for predicting bacteremia whether or not sepsis or septic shock was present.

Methods. Single-center, prospective, observational cohort study in the emergency department of a university hospital. Consecutive patients suspected of having infection were enrolled prospectively if they had at least 2 criteria for systemic inflammatory response syndrome. We measured presepsin, PCT, CRP, and lactate in blood extracted on admission.

Results. Blood samples from 359 patients were analyzed; 228 (63.5%) met the criteria for sepsis and 20 (5.6%) met the criteria for septic shock. PCT and presepsin levels were the best predictors of sepsis and septic shock with areas under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.711 (95% CI, 0.660–0.758) and 0.709 (95% CI, 0.658–0.756), respectively ($P < .001$, both comparisons). The AUCs for CRP and lactate concentrations were, respectively, 0.63 (95% CI, 0.58–0.69) and 0.61 (95% CI, 0.56–0.66) ($P < .05$, both comparisons). On applying the diagnostic cut points of 0.25 ng/mL for PCT and 500 pg/mL for presepsin, the odds ratios were 2.51 (95% CI, 1.53–4.12) for PCT and 3.19 (95% CI, 1.91–5.31) for presepsin. The diagnostic accuracy of the combination of presepsin and PCT results (AUC, 0.71; 95% CI 0.66–0.76; $P < .001$) was no better than the accuracy of PCT alone. The most accurate predictor of bacteremia was PCT (AUC, 0.835; 95% CI, 0.79–0.87; $P < .001$).

Filiación de los autores:

¹Department of Emergency Medicine (Pôle Urgences SAMU SMUR), Hôpital Pasteur 2, Niza, Francia.

²Université Nice Côte D'Azur, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M)-INSERM, Niza, Francia.

³School of Medicine, University of Nice Sophia Antipolis, Niza, Francia.

Autor para correspondencia:

Julie Contenti
Department of Emergency Medicine (Pôle Urgences SAMU SMUR)
Hôpital Pasteur 2
30 Voie Romaine
06100 Niza, Francia

Correo electrónico:

contenti.j@chu-nice.fr

Información del artículo:

Recibido: 11-2-2019
Aceptado: 14-4-2019
Online: 12-9-2019

Editor responsable:

Agustín Julián Jiménez

Conclusion. Presepsin and PCT seem to be the best predictors of a diagnosis of sepsis or septic shock in emergency department patients.

Keywords: Presepsin. Procalcitonin. Sepsis. Septic shock. Diagnosis. Bacteremia.

Introducción

Desde la publicación del estudio de Rivers *et al.*¹ y de las sucesivas recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis, el manejo de esta en los servicios de urgencias (SU) se ha convertido en un proceso cada vez más protocolizado. Sin embargo, el cumplimiento de estas recomendaciones es escaso. Se ha estimado que únicamente se cumplen en el 50% de los 19 millones de casos/año de sepsis grave². Es primordial realizar el diagnóstico de sepsis de forma precoz, pues el retraso en el diagnóstico aumenta la mortalidad y genera ingresos más prolongados y mayores costes^{3,4}. La saturación de los SU dificulta efectuar un diagnóstico precoz. En este contexto, disponer en el SU de biomarcadores que ayuden a identificar de forma correcta y precoz a los pacientes más graves sería de gran utilidad.

Existen biomarcadores en plasma, como la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el lactato, que se han utilizado para el diagnóstico precoz de la sepsis, así como para estimar su gravedad y pronóstico^{5,6}. No obstante, en el momento actual, el diagnóstico de sepsis puede ser complejo, ya que se basa en la asociación de signos clínicos inespecíficos y hallazgos analíticos⁷.

Recientemente, se ha descrito la utilidad de la presepsina como biomarcador de sepsis⁸. La presepsina es una forma soluble de la proteína CD14 que se expresa en la membrana de monocitos y macrófagos; se libera a la circulación sistémica tras unirse al complejo lipopolisacárido y activa a TLR-4, que actúa como señal de la cascada inflamatoria tras unirse a microorganismos. En presencia de una infección sistémica, las concentraciones de presepsina circulante aumentan y provoca una activación de monocitos y macrófagos. Estudios recientes confirman que la presepsina es un biomarcador potencialmente útil para el diagnóstico de la sepsis, la evaluación de su gravedad y el pronóstico^{9,10}.

De forma habitual, presepsina se determina mediante inmunoensayo tipo ELISA. No obstante, esta técnica requiere 4 horas hasta la obtención del resultado, por lo que es de escasa utilidad para la toma de decisiones en urgencias. Existe una nueva técnica basada en inmunoensayo por quimioluminiscencia (PATHFAST®, Mitsubishi, Düsseldorf, Alemania) que permite la determinación de presepsina en el punto de atención del paciente¹¹. La determinación de presepsina mediante esta técnica ha demostrado ser útil para el diagnóstico de sepsis en combinación con PCR y PCT^{12,13}. Sin embargo, no se ha valorado la exactitud diagnóstica de presepsina en los SU y con base en los criterios de la nueva definición de sepsis, ni tampoco su potencial utilidad en combinación con otros biomarcadores, como, por ejemplo, lactato.

El objetivo principal de este estudio es valorar la capacidad diagnóstica de presepsina en sangre, comparándola con la de la PCR, la PCT y el lactato en sangre, en pacientes con sepsis o *shock* séptico valorados en un SU. El objetivo secundario es evaluar el rendimiento diagnóstico de estos biomarcadores para predecir bacteriemia independientemente de la presencia de sepsis o *shock* séptico.

Método

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo de cohorte observacional, realizado en un único SU de un hospital universitario en Francia que atiende aproximadamente 90.000 visitas/año. El reclutamiento se realizó entre enero de 2015 y marzo de 2017. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes (NCT02300415).

Pacientes

Se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva los pacientes que consultaron en el SU del Centre Hospitalier Universitaire de Niza y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, que a su llegada presentara al menos dos criterios clínicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) –temperatura $> 38,3$ °C o < 36 °C, frecuencia cardiaca > 90 lpm, frecuencia respiratoria > 20 rpm–, existiera una sospecha clínica de infección tras la exploración física y tuvieran indicación para la realización de determinación de lactato arterial. El consentimiento informado se obtuvo de los pacientes o sus familiares tras la valoración inicial. Los criterios de exclusión fueron la existencia de insuficiencia renal crónica en fase terminal o de neoplasia activa en tratamiento con quimioterapia (los valores de presepsina pueden verse afectados) o si se trataba de pacientes en tratamiento paliativo.

Se obtuvo muestra de sangre venosa y arterial en todos los pacientes en el momento de la visita inicial y antes de iniciar el tratamiento. En esas muestras, se realizaron las determinaciones de presepsina, PCT, PCR y lactato. Adicionalmente, se recogió información: demográfica (edad y sexo), comorbilidades, signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura), saturación de oxígeno, sospecha del foco de infección, necesidad de fármaco vasoactivo y parámetros de laboratorio (recuento leucocitario y plaquetario, creatinina, bilirrubina, gasometría arterial, hemocultivo, urincultivo), y se calculó la escala Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). Asimismo, se realizó seguimiento a 28 días para conocer la mortalidad.

Métodos analíticos

La concentración de presepsina se determinó en el punto de atención del paciente con el analizador de inmunoensayo PATHFAST® en sangre venosa total anticoagulada con heparina o EDTA. Son necesarios 100 µl de sangre y el resultado se obtiene en 17 minutos.

La PCT se midió por un método de electroquimioluminiscencia (Eleclys® BRAHMS PCT), el lactato con un test enzimático (Roche Lact2) y la PCR por inmunturbodimetría (Roche CRPL3). Los resultados de PCT, lactato y PCR se obtienen en 18 minutos con un analizador Cobas® 8000 (Roche Diagnostics). Los *urgenciólogos* fueron ciegos para los resultados de presepsina.

Definiciones

El objetivo principal del estudio PReepsin Emergency Department Interest (PREDI) fue comparar la capacidad diagnóstica de presepsina, PCT, PCR y lactato en pacientes con sospecha de sepsis o *shock* séptico.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos. En el grupo 1 se incluyeron aquellos casos sin sepsis que correspondían a pacientes con infección sin fallo orgánico; el grupo 2 eran pacientes con sepsis, y el grupo 3 incluyó pacientes con *shock* séptico. El diagnóstico de los grupos se basó en la tercera definición de sepsis¹⁴.

La presencia de infección sin fallo orgánico se definió como la presunción de infección tras la exploración física del paciente y la presencia de ≥ 2 criterios de SIRS y una puntuación < 2 en la escala SOFA. La sepsis se definió por un incremento ≥ 2 en la escala SOFA en el momento de la inclusión respecto a la puntuación SOFA basal. Se asumió una puntuación de 0 como SOFA basal en los pacientes sin disfunción orgánica previa al episodio. El *shock* séptico incluyó aquellos casos que requirieron tratamiento vasopresor para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg y presentaban un lactato en sangre ≥ 2 mmol/l. Se utilizó el lactato arterial en sangre como valor de referencia, aunque podría haberse utilizado en sangre venosa¹⁵.

Dos médicos interpretaron el resultado de los hemocultivos obtenidos en el SU. El aislamiento de *Staphylococcus* coagulasa negativo o *Corynebacterium* spp. se consideró contaminación si era en un único hemocultivo.

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra necesario para poder realizar las comparaciones entre curvas de la característica operativa del receptor (ROC) con base en los valores del área bajo la curva (ABC) de lactato publicados en estudios previos¹⁵. Se calculó el número de pacientes necesario para detectar una diferencia de ABC de 0,10 (por ejemplo, de 0,65 a 0,75). Se usó un coeficiente de correlación de 0,5 entre dos parámetros y el número de pacientes a incluir fue próximo a 350.

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron con MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostende, Bélgica; <http://www.medcalc.org>; 2014). Los valores de presepsina, PCT, PCR y lactato no seguían una distribución normal, por lo que se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las comparaciones se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney si eran dos grupos y con la prueba de Kruskal-Wallis si eran más de dos grupos. La exactitud diagnóstica se determinó mediante el cálculo de las curvas ROC de presepsina, PCT, PCR y lactato para el diagnóstico de sepsis/*shock* séptico y para la bacteriemia. La comparación de las ABC se realizó con la prueba de DeLong¹⁶.

Los puntos de decisión óptimos se determinaron mediante el análisis de la curva ROC. A continuación, se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo. La comparación de estos parámetros se realizó con el test de McNemar. El valor de la determinación conjunta de presepsina con otros biomarcadores se evaluó mediante la comparación de curvas ROC derivadas de modelos de regresión logística y del índice de mejoría de la reclasificación (NRI)¹⁷. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Este estudio incluyó 400 pacientes visitados entre enero de 2015 y marzo de 2017 en el SU del Centre Hospitalier Universitaire de Niza. Se excluyeron 41 pacientes en los que no se pudo determinar presepsina debido a la saturación del SU o por la existencia de algún problema técnico con el analizador.

Se evaluaron 359 pacientes, de los que 228 (63,5%) cumplían criterios de sepsis, 20 (5,6%) de *shock* séptico y 111 (30,9%) presentaron infección sin criterios de sepsis. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes y la comparación en función de su categoría diagnóstica. El foco de infección más frecuente fue el pulmonar (51,8%), seguido del urinario (16,7%). Los pacientes con sepsis eran de edad más avanzada que los pacientes sin sepsis ($p < 0,001$). Las puntuaciones en la escala SOFA en los pacientes sin sepsis fueron de 0,6 (desviación estándar [DE] 0,5); en la sepsis, de 3,3 (DE 1,6), y en el *shock* séptico, de 7 (DE 2,6), diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Asimismo, la mortalidad, el requerimiento de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y las concentraciones de bilirrubina y de creatinina aumentaban de forma lineal.

Capacidad diagnóstica de los biomarcadores en la sepsis y en el shock séptico

Los valores de presepsina se correlacionaron con la gravedad de la infección. En el grupo sin sepsis la me-

Tabla 1. Características de los pacientes y comparación en función de su categoría diagnóstica

	No sepsis N = 111 n (%)	Sepsis N = 228 n (%)	Shock séptico N = 20 n (%)	Total N = 359 n (%)	p
Edad, años [media (DE)]	63 (21)	74 (16)	68 (16)	70 (18)	< 0,001
Sexo hombre	56 (50,5)	137 (60)	10 (50)	203 (56,5)	ns
Institucionalizado	13 (11,7)	35 (15,4)	4 (20)	52 (14,5)	ns
Características clínicas a su llegada					
FC (lpm) [media (DE)]	112 (19)	107 (21)	113 (18)	109 (20)	< 0,05
PAM (mmHg) [media (DE)]	99 (18)	92 (19)	72 (21)	93 (20)	< 0,001
Temperatura (°C) [media (DE)]	39,1 (0,8)	38,9 (1)	38,4 (1,4)	38,9 (1)	0,009
FR (rpm) [media (DE)]	25 (7)	28 (9)	30 (9)	28 (8)	0,007
Escala de Coma de Glasgow < 15 puntos	3 (2,7)	65 (28,5)	8 (40)	76 (21)	< 0,001
Foco de infección					0,002
Respiratorio	50 (45)	127 (55,7)	9 (45)	186 (51,8)	
Urinario	18 (16,2)	39 (17,1)	3 (15)	60 (16,7)	
Abdominal	9 (8,1)	15 (6,6)	5 (25)	29 (8,1)	
Cutáneo	4 (3,6)	17 (7,4)	0	21 (5,8)	
Sistema nervioso central	2 (1,8)	4 (1,7)	0	6 (1,7)	
Otros	16 (14,4)	14 (6,1)	3 (15)	33 (9,2)	
Desconocido	12 (10)	12 (4,8)	0	24 (6,7)	
Analítica [media (DE)]					
Plaquetas (10 ⁹ /l)	255 (109)	221 (108)	214 (112)	231 (110)	0,021
Leucocitos (10 ⁹ /l)	13.352 (6.646)	13.294 (6.985)	12.290 (6.963)	13.256 (6.865)	ns
Bilirrubina (mg/dl)	9 (4)	17 (15)	19 (11)	15 (13)	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	77 (21)	113 (59)	181 (88)	105 (58)	< 0,001
Escala SOFA [media (DE)]	0,6 (0,5)	3,3 (1,6)	7 (2,6)	2,8 (2,2)	< 0,001
Mortalidad a 28 días	4 (3,6)	34 (15)	6 (30)	44 (12,3)	< 0,001
Ingreso UCI	14 (12,6)	43 (18,8)	20 (100)	77 (21,4)	< 0,001

DE: desviación estándar; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; ns: no significativo; PAM: presión arterial media; UCI: unidad de cuidados intensivos.

diana de presepsina fue 361 pg/ml (244-558); en la sepsis, de 599 pg/ml (384-1.075), y en el *shock* séptico, de 1.366 pg/ml (820-3.458). Esta correlación con la gravedad también se observó con PCT, PCR y lactato (Figura 1 y Tabla 2).

En la Figura 2 se muestran las curvas ROC de presepsina, PCT, PCR y lactato para predecir sepsis y *shock* séptico.

El ABC de presepsina fue de 0,709 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 0,658-0,756), muy similar a la de PCT, que fue de 0,711 (IC 95% 0,660-0,758). El ABC de PCR fue de 0,635 (IC 95% 0,582-0,686) y el de lactato, de 0,61 (IC 95% 0,556-0,661). Las ABC de lactato y PCR fueron significativamente inferiores a las de presepsina y PCT ($p < 0,05$).

Los puntos de decisión óptimos calculados con el índice de Youden fueron 463 pg/ml para presepsina y 0,21 ng/ml para PCT. Finalmente, se eligieron los puntos de decisión 500 pg/ml para presepsina y 0,25 ng/ml para PCT por ser los utilizados en estudios previos y similares a los obtenidos en nuestros pacientes. Con estos puntos de decisión, la *odds ratio* de PCT fue 2,51 (IC 95% 1,53-4,12) y de PCT 3,19 (IC 95% 1,91-5,31). La sensibilidad de PCT (0,70) fue mayor que la de presepsina (0,62) ($p < 0,05$). Por otro lado, la especificidad de presepsina (0,72) fue mayor que la de PCT (0,59) ($p < 0,05$) (Figura 2).

La curva ROC para el diagnóstico de sepsis y *shock* séptico realizada con la determinación conjunta de PCT y presepsina mostró un ABC de 0,714 (IC 95% 0,66-

0,76), por lo que no mejoraba la curva ROC calculada con PCT sola. Este resultado se confirmó en los análisis de reclasificación (NRI 0,04, $p = 0,56$). Por otro lado, la determinación conjunta de PCR y presepsina presentó un ABC de 0,700 (IC 95% 0,65-0,75), y la de lactato más presepsina tuvo un ABC de 0,71 (IC 95% 0,66-0,75). En ambos casos, presepsina mejoraba las ABC de PCR y lactato aisladas ($p < 0,05$). Los análisis de reclasificación confirmaron estos resultados para lactato (NRI 0,16, $p < 0,05$) y para PCR (NRI 0,12, $p < 0,05$). Sin embargo, la determinación aislada de presepsina fue superior a las asociaciones de presepsina con lactato y de presepsina con PCR.

Biomarcadores y análisis bacteriológico

Hubo 101 pacientes (28%) con aislamiento microbiológico en alguno de los cultivos. La presencia de bacteriemia fue de un 16,2% en los pacientes sin sepsis, de un 32,5% en la sepsis, de un 45% en el *shock* séptico y se correlacionó con la gravedad ($p < 0,01$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la bacteriemia por grampositivos o gramnegativos y los valores de presepsina ($p = 0,79$), PCT ($p = 0,86$), PCR ($p = 0,22$) o lactato ($p = 0,12$).

No hubo relación entre el origen de la infección y los valores de presepsina, lactato o PCR; sin embargo, los valores de PCT fueron más altos en la infección abdominal en comparación con el origen pulmonar ($p < 0,05$). Los valores más altos de PCT se observaron

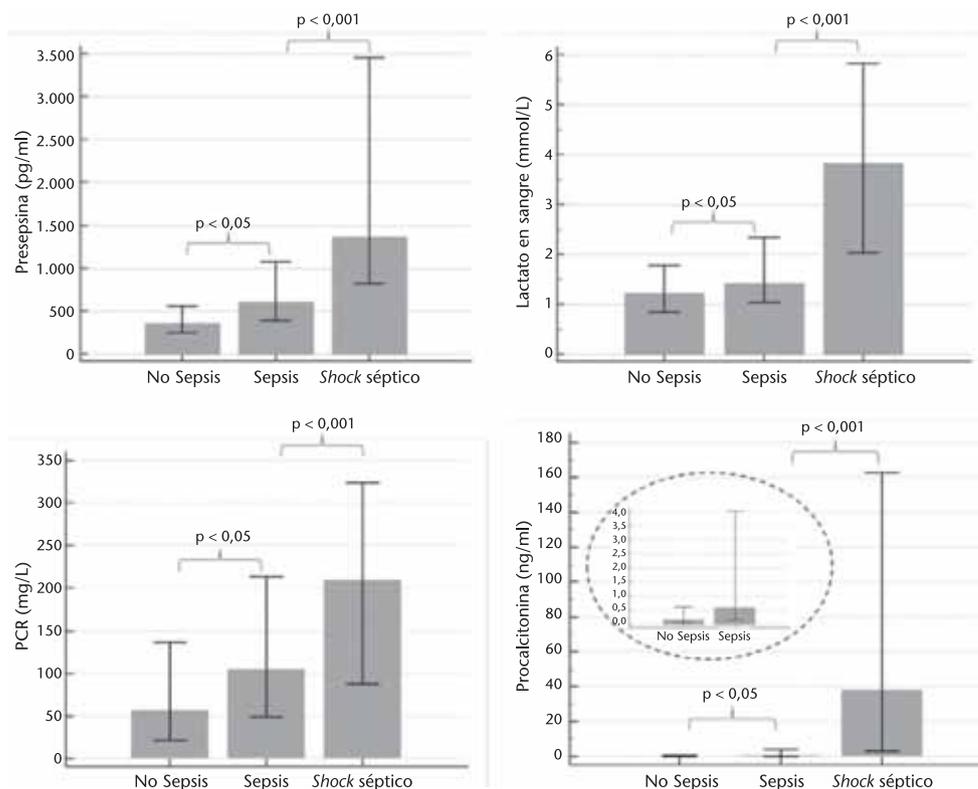


Figura 1. Comparación de los biomarcadores en función de la gravedad de la infección.

en la afectación neuromeningea, con una mediana de 3,53 ng/ml.

Los pacientes con bacteriemia presentaron valores mayores de presepsina, PCT, PCR y lactato ($p < 0,05$) (Tabla 3).

La Figura 3 muestra las curvas ROC para predecir bacteriemia. El ABC de PCT fue de 0,835 (IC 95% 0,79-0,87), valor que es superior al del resto de los biomarcadores ($p < 0,001$). El punto de decisión de PCT para predecir bacteriemia fue de 2,25 ng/ml. En este valor la sensibilidad fue de 0,73 (IC 95% 0,59-0,84) y la especificidad, de 0,831 (IC 95% 0,78-0,87).

Discusión

Este trabajo muestra los resultados de diferentes biomarcadores para el diagnóstico de sepsis en una cohorte

prospectiva de pacientes con infección activa reclutada en un SU y de acuerdo con la tercera definición de sepsis.

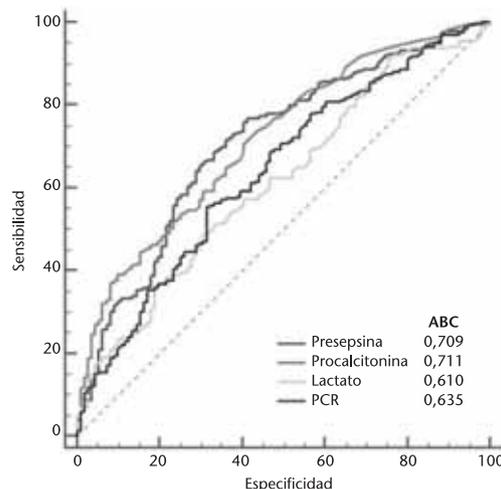


Tabla 2. Comparación de los biomarcadores en función de la gravedad de la infección

	No sepsis N = 111 mediana (RIC)	Sepsis N = 228 mediana (RIC)	Shock séptico N = 20 mediana (RIC)	p
Presepsina (pg/ml)	361 (243-558)	599 (384-1.075)	1.366 (820-3.458)	< 0,0001
PCT (ng/ml)	0,16 (0,1-0,6)	0,6 (0,2-4)	35 (2,7-170)	< 0,0001
Lactato (mmol/l)	1,2 (0,8-1,8)	1,4 (1-2,3)	3,8 (2-5,8)	< 0,0001
PCR (mg/l)	56 (22-136)	105 (49-213)	209 (88-323)	< 0,0001

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RIC: rango intercuartil.

	ABC	IC 95%	Mejor punto de dirección	Se	Es	VPP	VPN	LR+	LR-
Presepsina (ng/ml)	0,709	0,658-0,756	500	0,62	0,72	0,83	0,46	2,22	0,53
Procalcitonina (ng/ml)	0,711	0,660-0,758	0,25	0,70	0,59	0,79	0,47	1,71	0,52
Lactato (mmol/l)	0,610	0,556-0,661	1,5	0,50	0,69	0,78	0,38	1,62	0,73
PCR (mg/dl)	0,635	0,582-0,686	100	0,56	0,68	0,80	0,41	1,76	0,65

Figura 2. Curva de la característica operativa del receptor (ROC) para el diagnóstico de sepsis o shock séptico. ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza. Sensibilidad (Se), especificidad (Es), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidad positiva (LR+) y razón de probabilidad negativa (LR-). Se han calculado en función del mejor punto de decisión (cut-off).

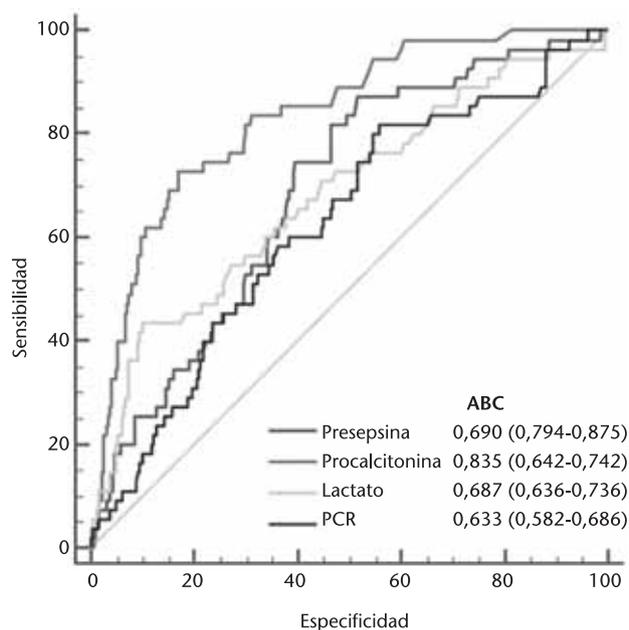


Figura 3. Curva de la característica operativa del receptor (ROC) para la predicción de bacteriemia. ABC: área bajo la curva. PCR: proteína C reactiva.

Los pacientes sin sepsis presentan valores más bajos de presepsina, PCT, PCR y lactato que los pacientes con sepsis o *shock* séptico. Estos resultados confirman los obtenidos en estudios previos y demuestran una correlación positiva de estos biomarcadores con la gravedad de la sepsis^{10,18,19}.

Presepsina y PCT tienen una mejor capacidad diagnóstica para predecir sepsis o *shock* séptico que PCR o lactato. Estos resultados coinciden con un trabajo previo realizado en un SU con 100 pacientes con infección, en el que no hubo diferencias en la exactitud diagnóstica de presepsina y PCT para predecir sepsis²⁰.

Sin embargo, nuestros resultados mostraron una menor capacidad diagnóstica de presepsina y PCT que estudios previos^{9,21,22}. En un metanálisis reciente, presepsina obtuvo un ABC de 0,85 y una PCR de 0,88. Esta diferencia podría explicarse porque nuestro estudio utilizó los criterios Sepsis-3 para definir sepsis y *shock* séptico, mientras que los estudios previos utilizaron los criterios Sepsis-2. Además, en el metanálisis previo se valoró la exactitud diagnóstica de los biomarcadores para diferenciar pacientes con sepsis de pacientes con SIRS sin infección asociada. Nuestro trabajo, en cambio, solo incluyó pacientes con infección activa.

Asimismo, el ABC de lactato arterial para el diagnóstico de sepsis (ABC 0,62) fue similar al obtenido en un estudio previo (ABC 0,63)¹⁵. Estos resultados sugieren que el lactato no es el biomarcador más apropiado para el diagnóstico de sepsis en los SU.

Al valorar la capacidad de los biomarcadores para detectar bacteriemia, la PCT fue la más eficiente. Los valores de PCT eran más altos en pacientes con bacteriemia; el ABC fue de 0,835, valor que fue superior a las ABC de PCR, lactato y presepsina ($p < 0,05$). Un metanálisis reciente que incluyó 16.514 pacientes mostró

Tabla 3. Comparación de los biomarcadores en función de la presencia de bacteriemia

	No bacteriemia N = 303 mediana (RIC)	Bacteriemia N = 56 mediana (RIC)	p
Presepsina (pg/ml)	463 (424-543)	781 (628-982)	< 0,0001
PCT (ng/ml)	0,3 (0,2-0,4)	7,6 (3,8-13,5)	< 0,0001
Lactato (mmol/l)	1,3 (1,2-1,4)	2 (1,5-3,4)	< 0,0001
PCR (ng/ml)	80 (66-99)	149 (94-199)	< 0,002

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RIC: rango intercuartil.

unos resultados similares; el ABC de la curva ROC para predecir bacteriemia con PCT fue de 0,79.

Ninguno de los biomarcadores estudiados fue efectivo para discriminar si la bacteriemia era por microorganismos grampositivos o gramnegativos; este resultado confirma los obtenidos en un estudio previo²⁵. Dado que la presencia de bacteriemia se asocia con una mayor gravedad y con un aumento de la mortalidad, la determinación de PCT sería de utilidad. Nuestros resultados confirman un estudio previo en el que la PCT obtuvo un ABC de 0,80 y fue el mejor biomarcador para predecir bacteriemia²⁶. Aunque únicamente el 15,6% de los pacientes de nuestro estudio tuvieron bacteriemia, este resultado es ligeramente inferior a estudios previos publicados²⁷, por lo que debería interpretarse con cautela y confirmarse en nuevos trabajos.

Según nuestro conocimiento, nuestro trabajo es el primero que valora el rendimiento diagnóstico de presepsina, de forma conjunta con otros biomarcadores, para el diagnóstico de sepsis de acuerdo con la tercera definición de sepsis en el entorno de un SU. Nuestros resultados demuestran la factibilidad de la determinación de presepsina y su utilidad y exactitud para el diagnóstico de sepsis en un SU. Sin embargo, el ABC es < 0,80, por lo que no puede recomendarse su uso como biomarcador único para el diagnóstico de la sepsis y el uso combinado con otros biomarcadores podría mejorar su utilidad diagnóstica.

No obstante, la combinación de PCT y presepsina no mejoraba la exactitud diagnóstica para sepsis y *shock* séptico; la determinación de PCT aislada tuvo mayor capacidad diagnóstica para detectar pacientes con bacteriemia. En el momento actual, PCT sería el biomarcador de elección en los SU. No obstante, consideramos necesario realizar estudios adicionales que valoren la utilidad potencial de determinar presepsina y PCT de forma conjunta, especialmente en poblaciones específicas como, por ejemplo, los pacientes de edad más avanzada, en las que el diagnóstico de disfunción orgánica relacionada con la sepsis es más complejo.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, es un trabajo realizado en un único centro, por lo que podría existir un sesgo de reclutamiento y una falta de validez externa. Además, la población incluida es de edad avanzada y la presepsina está aumentada en pacientes > 70 años, aunque no se han determinado puntos de decisión ajustados por edad. En segundo lugar, no se excluyeron pacientes con determinadas comorbilidades (por ejemplo, enfermedad neo-

plásica sin quimioterapia activa, enfermedad inflamatoria crónica) que podrían modular la activación de monocitos y macrófagos y, en consecuencia, sobrevalorar los valores de presepsina. Sin embargo, no hay información suficiente que justifique la exclusión de estos pacientes en los estudios sobre presepsina. Finalmente, el diagnóstico de infección se basó en los criterios de SIRS, por lo que no se incluyeron aquellos pacientes con un cambio en la escala SOFA ≥ 2 , pero sin criterios SIRS, si bien un trabajo previo mostró que únicamente uno de cada 8 pacientes con sepsis no cumplen los criterios SIRS²⁸.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que presepsina y PCT son los biomarcadores más efectivos para el diagnóstico de sepsis y *shock* séptico en los SU, al utilizar las definiciones de Sepsis-3 para la asignación. Estos biomarcadores obtuvieron una sensibilidad y una especificidad moderadas, por lo que su determinación no es suficiente para realizar el diagnóstico de una situación clínica compleja, como es el diagnóstico de sepsis. El uso de biomarcadores puede ser de ayuda en los SU para identificar de forma correcta a los pacientes con sepsis o *shock* séptico, estratificar su gravedad y mejorar el pronóstico.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al 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 los derechos a EMERGENCIAS.

Financiación: Este estudio ha recibido financiación mediante una beca de ThermoFisher Group que sirvió para disponer de los reactivos necesarios para la determinación de presepsina. Los autores fueron los únicos implicados en la redacción del manuscrito. ThermoFisher no tuvo acceso a los datos, a los resultados ni al manuscrito.

Responsabilidades éticas: Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica local (NCT02300415). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Agradecimientos: A la Universidad Europea de Canarias por su importante colaboración en la conceptualización y realización del estudio. A los pacientes y sus familias por su generosidad predisposición y tiempo. Al Centre Hospitalier Universitaire de Niza (Université de Nice) por su ayuda para la valoración por parte de un Comité Ético.

Bibliografía

- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: A matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:436-41.
- Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 1995;21:302-9.
- Baclic C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptançlı B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care*. 2003;7:85-90.
- Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2011;57:291-5.
- Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med*. 2016;13:e1002022.
- Matera G, Quirino A, Peronace C, Settembre P, Marano V, Loria MT, et al. Soluble CD14 subtype—A new biomarker in predicting the outcome of critically ill septic patients. *Am J Med Sci*. 2017;353:543-51.
- Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*. 2013;17:R244.
- Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011;17:764-9.
- 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:e0143971.
- Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014;18:R6.
- Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiaco M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17:R168.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2015;33:167-72.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
- Leening MJG, Vedder MM, Witteman JCM, Pencina MJ, Steyerberg EW. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies. *Ann Intern Med*. 2014;160:122-31.
- Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L, Stover CM. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0129450.
- 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.
- De Guadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, Sánchez RJ, Holgado AH, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2017;464:6-11.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:426-35.
- Yamamoto T, Nishimura T, Kaga S, Uchida K, Tachibana Y, Esaki M, et al. Diagnostic accuracy of presepsin for sepsis by the new Sepsis-3 definitions. *Am J Emerg Med*. 2019. (En prensa).
- Liu Y, Hou JH, Li Q, Chen KJ, Wang SN, Wang JM. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5:2091.
- Hoebner SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:474-81.
- Holub M, Džupová O, Ruzková M, Stráníková A, Bartáková E, Máca J, et al. Selected biomarkers correlate with the origin and severity of sepsis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7028267.
- Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JMK, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012;65:292-301.
- Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis*. 1997;176:1538-51.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper J, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-38.