

EDITORIAL

Biomarcadores en urgencias: ¿una carrera sin fin?

Biomarkers in emergencies: A never-ending race?

Josep M. Mòdol Deltell, Neus Robert Boter

En la actualidad entendemos la sepsis como una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección¹. Su detección precoz y el inicio temprano de las maniobras terapéuticas es fundamental para evitar el fallo multiorgánico y para mejorar su supervivencia. A pesar de todos los avances en su conocimiento, la sepsis se sigue acompañando de una elevada mortalidad y continúa siendo un desafío en los servicios de urgencias¹. Esto se debe a la ausencia de herramientas diagnósticas, sean escalas clínicas o biomarcadores, con un rendimiento adecuado para su detección.

Las primeras definiciones de sepsis (Sepsis-1 y Sepsis-2) basaban el diagnóstico en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociado a la sospecha de infección y resultaban bastante sensibles, pero poco específicas². En la definición Sepsis-3 el diagnóstico se centra en el daño orgánico y en el *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA), que si bien mejora la predicción de mortalidad de los anteriores, adolece de una sensibilidad adecuada para su diagnóstico^{2,3}.

En los últimos años se han incrementado los esfuerzos en introducir y validar biomarcadores que puedan ayudar a mejorar la detección precoz de sepsis y a estratificar el riesgo de muerte⁴⁻⁶. En la mayoría de servicios de urgencias españoles está disponible la proteína C reactiva (PCR), que como marcador inespecífico de inflamación presenta una especificidad limitada; la procalcitonina (PCT), que ha ganado peso en los últimos años por su capacidad para detectar infección bacteriana, sepsis y bacteriemia; y el lactato, que evalúa de forma precisa el grado de hipoxia celular. Sin embargo, ninguno de ellos muestra un rendimiento suficiente para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de esta entidad tan compleja y ello explica lo que parece una carrera sin fin en la búsqueda de nuevas moléculas, escalas clínicas o combinaciones de las ya existentes, que nos lleven al grado de precisión diagnóstica que la sepsis exige.

En este número de EMERGENCIAS, Clemente *et al.* presentan un estudio observacional prospectivo cuyo objetivo fue determinar si la combinación de biomarcadores y escalas clínicas mejoraban la estratificación pronóstica de pacientes con sospecha de infección atendidos en urgencias⁷. La variable principal era compuesta e

incluía mortalidad a 30 días o necesidad de ingreso en unidad de críticos. Se trata de un análisis secundario de los datos de dos estudios prospectivos observacionales multicéntricos previos diseñados para valorar las prestaciones de la región medial de la proadenomodulina (MR-proADM) en la estratificación del riesgo de estos pacientes. En el presente trabajo se han incluido los casos correspondientes a un hospital de tercer nivel. De los 473 pacientes incluidos, el 9,5% cumplió la variable resultado. La MR-proADM mostró una mejor área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) respecto a leucocitos, PCR, PCT, lactato y SIRS, qSOFA y *National Early Warning Score* (NEWS). A diferencia de otras publicaciones previas⁸, ninguna de las combinaciones evaluadas mejoró significativamente la precisión diagnóstica de MR-proADM aislada. Los autores proponen el uso de MR-proADM para casos en los que, tras la valoración con las escalas y biomarcadores habituales, existan dudas sobre la idoneidad de proceder al alta del paciente con infección. Otra de las aportaciones interesantes que se propone es la posibilidad de utilizar alguna de las escalas de fragilidad existentes para mejorar las prestaciones de MR-proADM en el paciente anciano. En este sentido, se podría explorar la incorporación de la herramienta 3D/3D+ desarrollada recientemente en España, que de forma rápida y sencilla permite cribar la fragilidad en urgencias⁹.

No debemos pasar por alto un resultado sorprendente que aporta el trabajo. En él no se demuestra una superioridad significativa de MR-proADM respecto a lactato (ABC-COR 0,74 vs 0,67; $p = 0,144$) y por lo tanto no se evidencia el esperado beneficio que aportaría MR-proADM debido a la precocidad en su elevación. Es inevitable tener una sensación de haber caído en la casilla "muerte" del juego de la oca, aquella que te manda de nuevo al inicio del recorrido. El lactato, que parecía estar perdiendo protagonismo y cuya determinación a la cabecera del enfermo (*point of care*) en urgencias en apenas 1 minuto es fiable y tiene un coste aproximado de 2 euros (alrededor del 10% de lo que suponen los biomarcadores más novedosos), vuelve a la palestra. Retornando de nuevo al título del editorial, desconocemos si nos hayamos en una carrera sin fin, pero todo parece indicar que esta será larga.

Filiación de los autores: Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

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.

Autor para correspondencia: Josep M Mòdol Deltell. Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.

Correo electrónico: jmmòdol.germanstrias@gencat.cat

Información del artículo: Recibido: 22-12-2023. Aceptado: 22-12-2023. Online: 28-12-2023.

Editor responsable: Óscar Miró.

DOI: 10.55633/s3me/022.2023

En todo caso, el presente estudio ratifica MR-proADM como un biomarcador interesante de cara a estratificar el riesgo en pacientes con sospecha de infección en urgencias y es consistente con otros trabajos publicados hasta el momento. La adrenomedulina es un péptido vasodilatador de la familia de la calcitonina ampliamente expresado en los órganos y tejidos³. Su precursor, la MR-proADM, es más estable y su determinación podría ser de utilidad para estratificar de forma precoz el riesgo de muerte en pacientes con sepsis y *shock* séptico en urgencias y podría permitir actuar de forma rápida sobre ellos y mejorar su supervivencia¹⁰. Al mismo tiempo, la determinación de MR-proADM podría permitir la identificación de pacientes con sospecha de infección que acuden a urgencias con un bajo riesgo de evolucionar desfavorablemente y que podrían ser tratados ambulatoriamente. En un ensayo clínico controlado aleatorizado en el que participaron 200 pacientes adultos que acudieron a servicios de urgencias de 4 hospitales españoles con sospecha de infección se comparó la asistencia estándar con la basada en un algoritmo en función de los niveles de MR-proADM¹¹. La aplicación de dicho algoritmo redujo en un 20% las hospitalizaciones sin un incremento significativo de las reconsultas ni un incremento de la mortalidad. Una primera aproximación estima que la utilización de MR-proADM en este ámbito podría ser coste efectiva¹².

En realidad, el interés por estratificar el riesgo de mala evolución de los pacientes atendidos en urgencias engloba a la totalidad de los mismos y no solo a aquellos que consultan por infecciones¹³. Al mismo tiempo, las limitaciones del triaje descritas anteriormente en la sepsis son extensibles al global de las urgencias. Hasta un 31% de los pacientes atendidos en urgencias con constantes vitales normales presentarán un deterioro en las primeras 24 horas de estancia en el hospital y además su mortalidad será superior a la de los que no presenten dicho empeoramiento¹⁴. Los biomarcadores son útiles también en este ámbito global de las urgencias como predictores de mortalidad o de la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se han utilizado para este propósito PCR, PCT, lactato o MR-proADM entre otros¹⁵. El receptor soluble del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) es un nuevo marcador biológico de inflamación que se libera cuando se rompe la membrana celular de las células inmunitarias y es un potente predictor del pronóstico de múltiples enfermedades¹⁶.

En España se han evaluado sus prestaciones en los pacientes atendidos en urgencias por infección². En dicho estudio observacional prospectivo que incluyó 347 pacientes, se comparó el poder predictivo de mortalidad a 30 días de PCR, PCT, lactato y suPAR. Este último presentó la mayor ABC-COR para predecir mortalidad y tan solo su combinación con qSOFA ≥ 2 mejoró su rendimiento. Parece que estamos ante un excelente predictor de mortalidad a corto plazo en pacientes que consultan por infección en urgencias.

También en este número de EMERGENCIAS y liderado por Herrero *et al.* se publica un estudio observacio-

nal de cohortes prospectivo cuyo objetivo principal es determinar la capacidad de suPAR para la estratificación pronóstica de pacientes atendidos por cualquier motivo en urgencias¹⁷. Las variables de resultado fueron necesidad de ingreso, reconsulta a urgencias y mortalidad a los 90 días. Se incluyeron 990 pacientes y aquellos con una determinación de suPAR < 4 ng/ml tuvieron una menor mortalidad, menor reconsulta y menor necesidad de ingreso hospitalario que aquellos que presentaron unos niveles > 6 ng/ml. Si bien existen otras publicaciones que muestran resultados similares, se trata del primer trabajo de estas características llevado a cabo en España y, por lo tanto, valida las posibilidades de este biomarcador en nuestro medio.

Recientemente ha salido a la luz la primera revisión sistemática y metanálisis que evalúa el papel de suPAR en urgencias¹⁶. La revisión incluye 13 estudios observacionales y más de 35.000 pacientes. Los niveles elevados de suPAR se asociaron significativamente a la mortalidad a los 30 y a los 90 días, a reconsulta a los 30 días y a estancia hospitalaria más prolongada. Por el contrario, los pacientes con niveles elevados de suPAR tuvieron una menor probabilidad de ser dados de alta en las primeras 24 horas. Disponemos, en cambio, de escasas publicaciones que comparen el rendimiento de suPAR con otros biomarcadores en urgencias¹⁸ y se sigue discutiendo sobre cuál debe ser su punto de corte en el paciente anciano¹⁹.

Antes de finalizar queríamos remarcar la necesidad de incorporar en este ámbito, y de forma más decidida, el concepto de medicina basada en el valor. En un mundo con recursos limitados, el valor hace referencia a aquellas intervenciones que generan los mejores resultados en salud, relevantes para los pacientes, por cada euro gastado²⁰. Será necesario disponer de estudios de coste-eficiencia más completos, comparativos entre las diferentes intervenciones, basados en pacientes reales y que incluyan tanto los costes directos como los indirectos. De esta manera, podremos elegir cuál es la estrategia que aprovecha de forma más efectiva el dinero del contribuyente.

En resumen, en este número de EMERGENCIAS se avanza en el conocimiento del rol que pueden tener en urgencias dos nuevos biomarcadores, MR-proADM y suPAR. Sin embargo, todavía no vislumbramos la meta de esta larga carrera y si finalmente escogeremos a uno de ellos, a uno o varios de los que ya dábamos por muertos o a una nueva molécula que justo ahora está en la línea de salida como la amplitud de distribución monocitaria (MDW), CD64, sTREM o pentraxin-3 entre otros²¹. Los ganadores se deberán integrar en la toma de decisiones en urgencias, pero en ningún caso podrán sustituir el juicio clínico.

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

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

Responsabilidades éticas: 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 encargado y con revisión interna por el Comité Editorial.

Bibliografía

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, 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.
- Rubio R, Rafael E, Martín E, Valera E, López AM, Melguizo D, et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo del receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) en los pacientes atendidos en urgencias por infección. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:50-62.
- Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019;23:40.
- Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Capacidad del lactato, procalcitonina y de los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:181-9.
- Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias*. 2022;34:474-5.
- De Santos Castro PA, Alonso Avilés R. Sobre la capacidad de lactato, procalcitonina y los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:406.
- Clemente C, Fuentes ME, Ortega D, Julián A, Martín-Sánchez FJ, González del Castillo J. Utilidad de la combinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria y escalas clínicas para la estratificación del riesgo en pacientes atendidos en urgencias por sospecha de infección. *Emergencias*. 2024;36:9-16.
- Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG et al. 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 Infect Dis*. 2012;12:184.
- García-Pérez D, Robles-Perea L, Vena-Martínez A, Arnau A, Robles-Bernabeu G, Espauella-Panicot J. Las 3D/3D+ como herramienta de valoración geriátrica rápida y de adecuación del recurso asistencial al alta de los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022;57:212-9.
- Piccioni A, Saviano A, Cicchinelli S, Valletta F, Santoro MC, de Cunzio T, et al. Proadrenomedullin in Sepsis and Septic Shock: A Role in the Emergency Department. *Medicina*. 2021;57:920.
- Gonzalez Del Castillo J, Clemente-Callejo C, Llopis F, Irimia A, Oltra-Hostalet F, Rechner C, et al. Midregional proadrenomedullin safely reduces hospitalization in a low severity cohort with infections in the ED: a randomized controlled multi-centre interventional pilot study. *Eur J Intern Med*. 2021;88:104-13.
- Porta C, Houshmand H, Povero M, Pradelli L, Monterosso F, Pincioli M, et al. Benefits of MR-proADM-guided decision-making in the emergency department: clinical and economic evaluation in Italy, Germany, Spain, and the UK. *J Med Econ*. 2023;26:826-34.
- Mòdol JM, Robert N. QuickSOFA: ¿una nueva escala en el triaje de pacientes urgentes? *Emergencias*. 2018;30:383-4.
- Henriksen DP, Brabrand M, Lassen AT. Prognosis and risk factors for deterioration in patients admitted to a medical emergency department. *PLoS One*. 2014;9:e94649.
- Schuetz P, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Crit Care*. 2015;19:377.
- Rehan ST, UI H, Ali E, Kumar KA, Tabassum S, Hasanain M, et al. Role of soluble urokinase type plasminogen activator receptor (suPAR) in predicting mortality, readmission, length of stay and discharge in emergency patients: A systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e35718.
- Herrero P, Eugen J, Ferreras JM, Gamazo J, Prieto B, de las Heras A, et al. Capacidad del biomarcador suPAR para estratificar el pronóstico en pacientes atendidos en urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2024;36:17-24.
- Ivic R, Nurmi J, Kurland L, Vicente V, Lindström V, Djärv T, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and lactate as prognostic biomarkers in patients presenting with non-specific chief complaints in the pre-hospital setting - the PRIUS-study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29:116.
- Holstein RM, Seppälä S, Kaartinen J, Hongisto M, Hyppölä H, Castrén M. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in the Emergency Department (Ed): A Tool for the Assessment of Elderly Patients. *J Clin Med*. 2022;11:3283.
- Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med*. 2010;363:2477-81.
- Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Concella de Abreu M, Martín AM, Percet Y, et al. Monocyte distribution with (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care*. 2021;25:227.