

Uso adecuado de biomarcadores en sepsis

Juan Pablo Sacanambuy

R2 MFyC

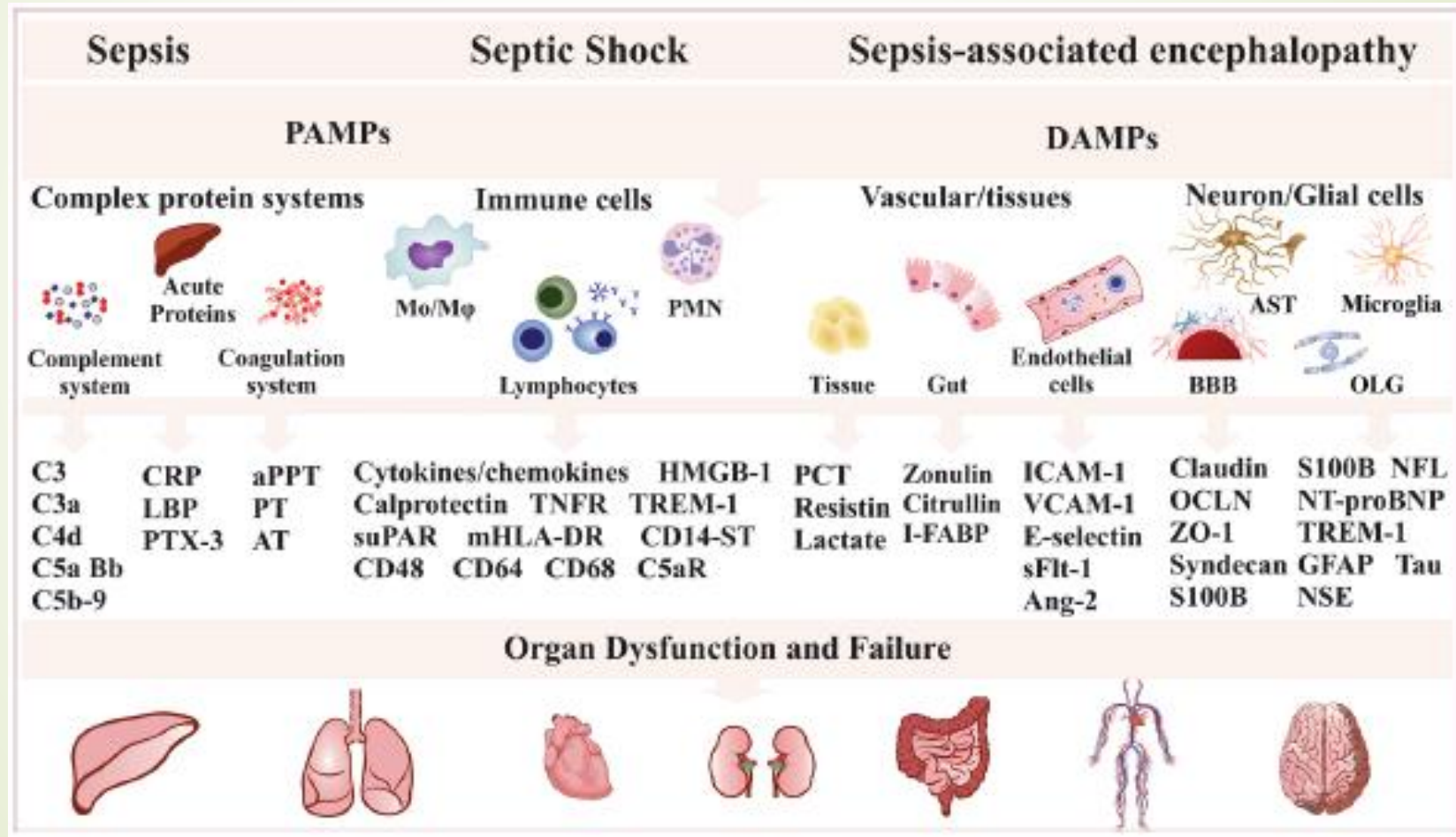
Definición de SEPSIS

- Respuesta inmunitaria desregulada del huésped a la infección, potencialmente mortal, que conduce a una disfunción orgánica.



La Campaña Sobrevivir a la Sepsis (SSC) se presentó en la reunión anual de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) de 2002 en Barcelona con la "Declaración de Barcelona" (4). Mitchell Levy, Phil Dellinger y Graham Ramsay presentaron el concepto al liderazgo de tres organizaciones profesionales (ESICM, Society of Critical Care Medicine [SCCM] y International Sepsis Forum [ISF]).

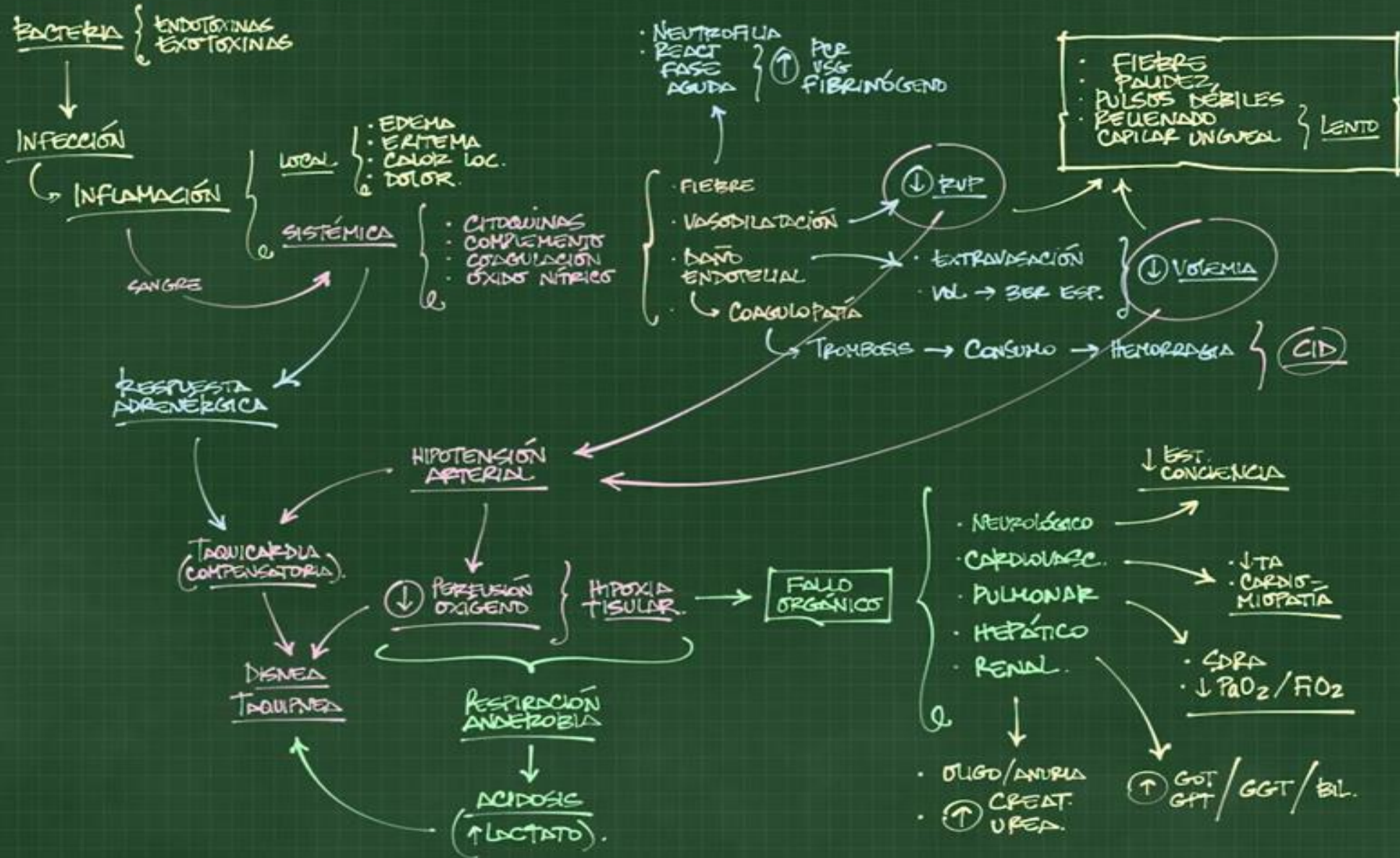
Cual es el principal órgano que se afecta en la sepsis?



Fisiopatología de la sepsis

———— SEPSIS : FISIOPATO → CLÍNICA ————

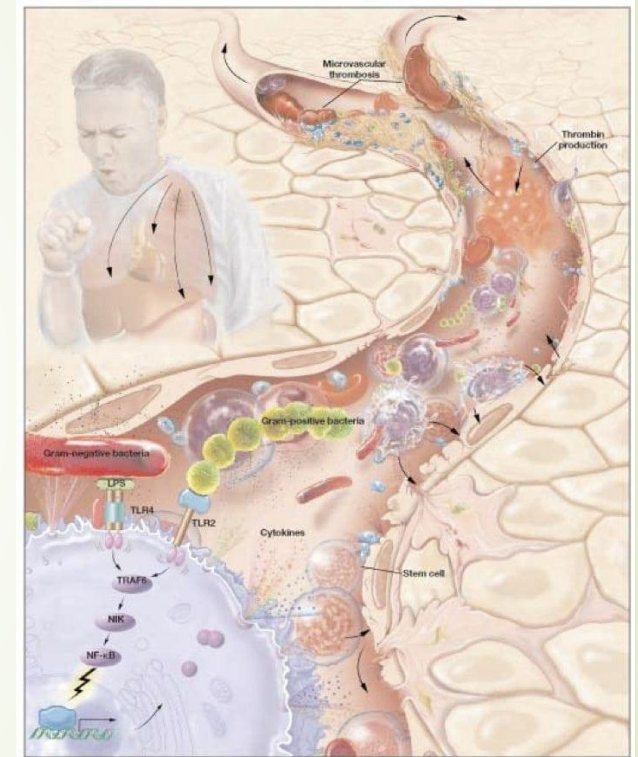
SEPSIS : FISIOPATO → CLÍNICA

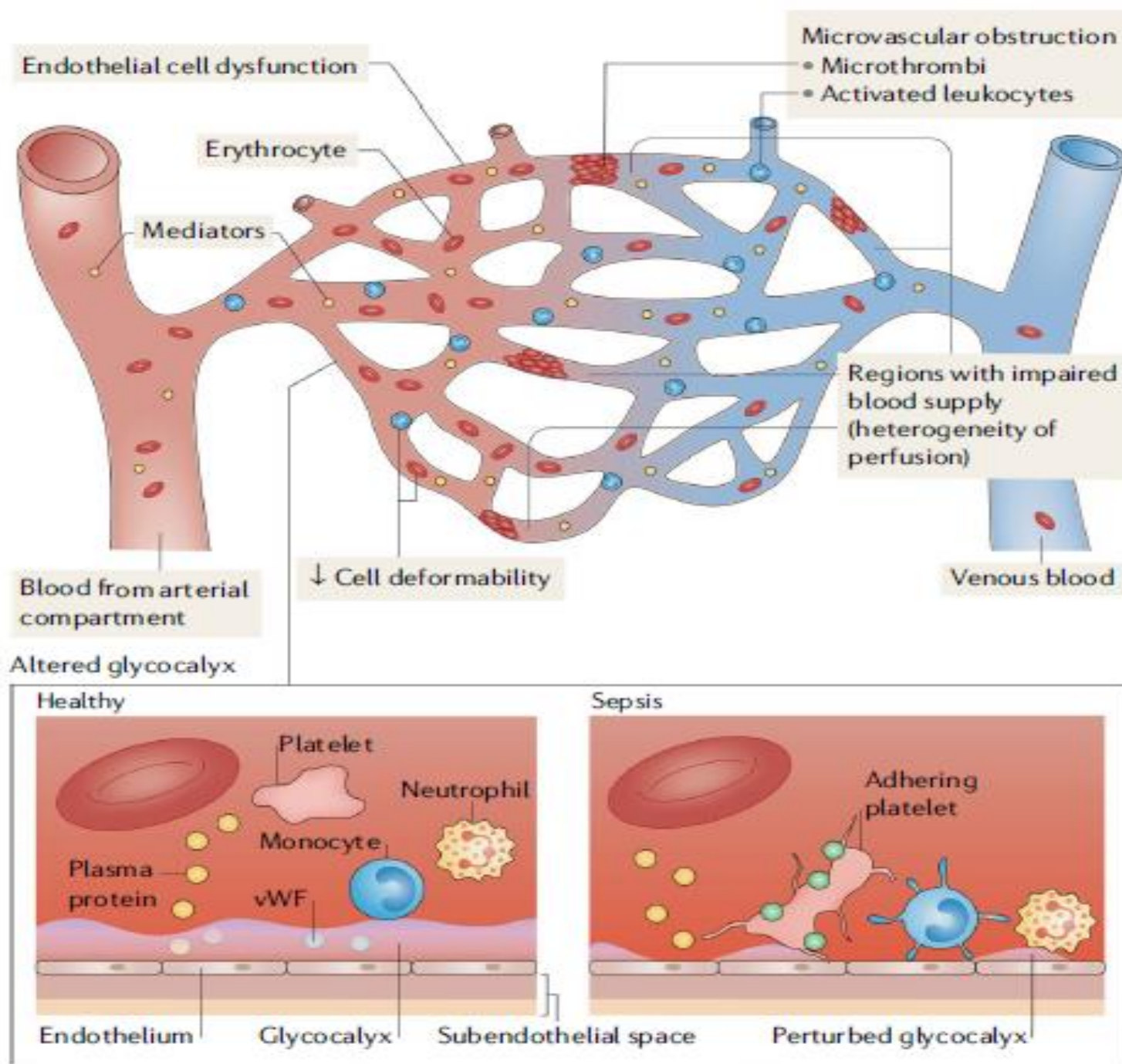


El endotelio

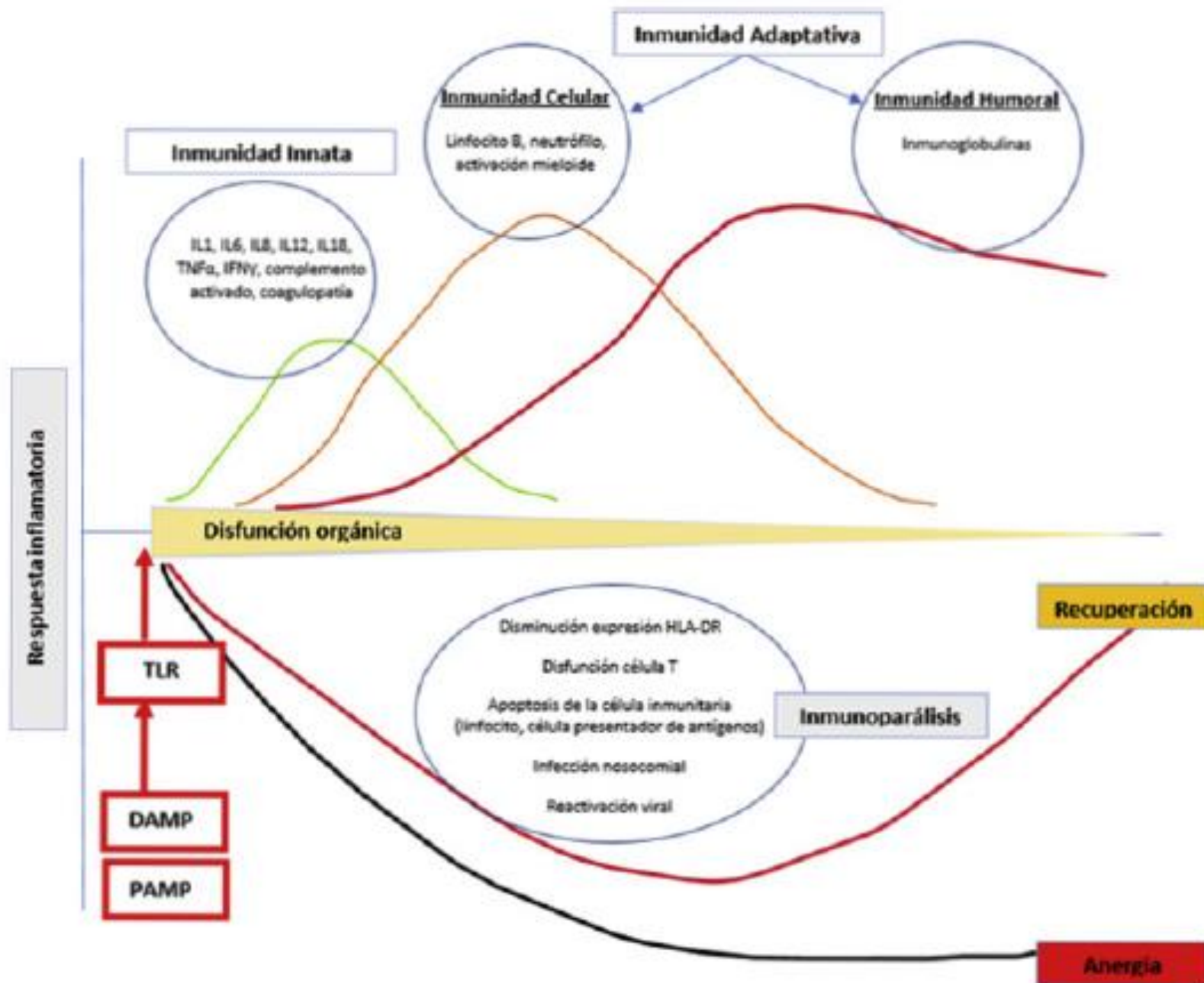
- Barrera altamente selectiva, órgano metabólicamente muy activo y con un papel crucial en la homeostasis vascular.
- La cual implica mantener un balance altamente regulado entre un estado:
 - vasodilatador (propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas) y
 - un estado vasoconstrictor, frecuentemente asociado con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico

La superficie de las células endoteliales en un humano adulto se compone de aproximadamente $1 \text{ a } 6 \times 10^{13}$ células, con un peso aproximado de 1 kilogramo y cubre un área de superficie de cerca de $1 \text{ a } 7 \text{ m}^2$





- The glycocalyx is a thin layer of glycosaminoglycans that covers the endothelial surface,
- facilitating the flow of red blood cells and limiting the adhesion of leukocytes and platelets to the endothelium.
- As the glycocalyx may be substantially altered during sepsis, interactions between the vascular endothelium and circulating cells (for example, leukocytes and platelets) are impaired, and leukocyte rolling and adhesion to the endothelium may occur



Diagnostico de SEPSIS

- Un diagnostico de sepsis se confirma en caso de una puntuación en el score de SOFA > 2
- Shock séptico se define por la necesidad de un vasopresor para mantener una presión arterial media > a 65 mmHg y niveles de lactato sérico > 2 mmol/l

(SOFA)	
CRITERIO	
	Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) ó SaO ₂ /FIO ₂
	Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³
	Hígado Bilirrubina (mg/dL)
	Sistema nervioso central Escala de Glasgow
	Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)
	Cardiovascular Tensión arterial

Con respecto al qSOFA

- El consenso de 2021 desaconsejó el uso de qSOFA como única herramienta de detección, recomendando el uso de la Puntuación Nacional de Alerta Temprana (NEWS) o puntuación de (SIRS) debido a su mejor sensibilidad Vs qSOFA en la predicción de sepsis.

National Early Warning Score
Sistema de alerta temprana para identificar pacientes agudamente enfermos.

Presenta FRA hipercapnico?	▼
Aire u Oxigenó?	▼
Saturación oxígeno(%)	SpO2
Frecuencia Respiratoria	▼
P.A.S	▼
Nivel de conciencia	▼
Pulso (FC)	▼
Temperatura (°C)	▼



¿Que es un biomarcador?

- Indicador medible de la condición clínica de un paciente que se puede medir con precisión y reproducibilidad
- Utilidad para
 - Diagnostico y pronostico principalmente
 - reconocimiento temprano de enfermedades
 - estratificación del riesgo
 - tratamiento adecuado.

¿Cómo usar los biomarcadores de sepsis?

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>



Springer

NARRATIVE REVIEW

How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians

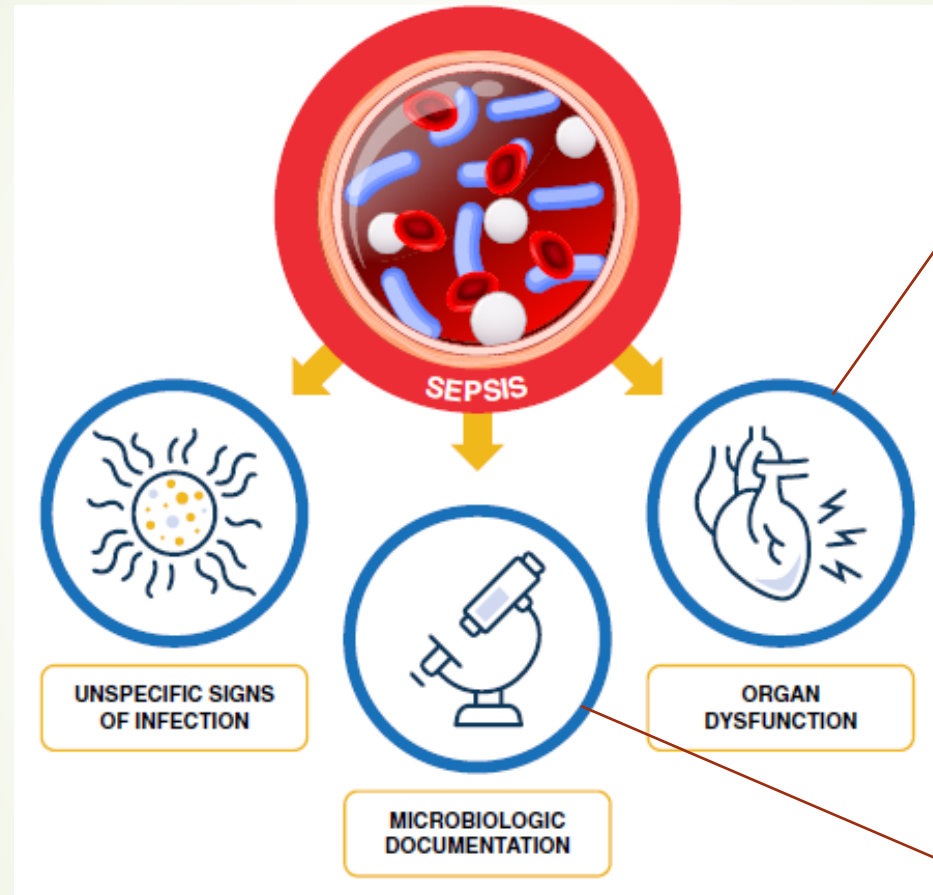


Pedro Póvoa^{1,2,3*} , Luís Coelho^{1,3} , Felipe Dal-Pizzol^{4,5} , Ricard Ferrer^{6,7} , Angela Huttner^{8,9} ,
Andrew Conway Morris^{10,11,12} , Vandack Nobre¹³ , Paula Ramirez^{14,15} , Anahita Rouze¹⁶ , Jorge Salluh^{17,18} ,
Mervyn Singer¹⁹ , Daniel A. Sweeney²⁰ , Antoni Torres^{21,22,23,24} , Grant Waterer²⁵  and Andre C. Kalil²⁶ 

© 2022 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Los tres vectores del abordaje de la sepsis

- Manifestaciones sistémicas
- Biomarcadores de respuesta del huésped:
 - PCR
 - PCT



No son específicos ni sensibles de sepsis

- Disfunción de órganos:
 - Biomarcadores de lesión renal
 - Disfunción hepática
 - Etc.

- Biomarcadores específicos de patógenos
- 40 a 50% cultivos (-)

- Tarda 2 o 3 días
- No son sensibles si se recolecta luego de iniciar tto antibiótico



Biomarkers

Comments

Prognostic

Evaluar la probabilidad de un evento o resultado durante el curso de la sepsis

Predictive

Capacidad para predecir la aparición de sepsis antes de su sospecha clínica (presintomática) e identificar la respuesta a la terapia

La cinética de los mismos es mas informativa que un solo valor (disminuir o volver a valores iniciales con una terapia exitosa o permanecer elevado o aumentar si la sepsis es refractaria al tto)

Theranostic

Habilidad de identificar un paciente particular que podría beneficiarse de una terapia especifica (Medicina de precisión)

Table 1 Main pathogen-specific biomarkers used in routine practice

Biomarker	Methods	Infection diagnosis	Sample (Cut-off)	Diagnostic accuracy	
				Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Legionella urinary Ag test	EIA ICT FIA	Legionellosis caused by <i>Legionella</i> spp.	urine	0.79 (0.71–0.85)	1.00 (0.99–1.00)
Glutamate dehydrogenase (GDH)	EIA	<i>Clostridioides difficile</i> infection	unformed stool	0.94 (0.89–0.97)	0.90 (0.88–0.92)
<i>Clostridium difficile</i> toxins A/B	EIA	<i>Clostridioides difficile</i> infection	unformed stool	0.83 (0.76–0.88)	0.99 (0.98–0.99)

PCT

- Es producida por casi todos los órganos y macrófagos
- Sus niveles aumentan 3-4 h después de un estímulo inflamatorio
- Los estudios preliminares en casos documentados de influenza sugieren que los niveles de PCT pueden ofrecer un mayor VPN para descartar una coinfección bacteriana. (1)

1. Rodriguez AH, Aviles-Jurado FX, Diaz E et al (2016) Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: a CHAID decision-tree analysis. J Infect 72:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.11.007>

Lo que debes saber sobre la PROCALCITONINA



La procalcitonina (PCT) es una proteína que consta de 116 aminoácidos y es el precursor peptídico de la calcitonina. Utilizada generalmente para detección de infecciones bacterianas

Valores normales	< 1 ng/ml	Tiempo En aparecer	3-4 hr
Pico máximo	> 100ng/ml	Tiempo concentración pico	24hr
Lugar de origen	Macrófagos	Inmunosupresión neutropenia	Falso negativo
Vida media	22-35hr	Falla Renal	↑ ↑
Bacteriana vs viral	Pobre	Hemodialisis	↓ ↓



Puedes utilizarlo para continuar aplicando antibióticoterapia o para desescalar el tratamiento

Terapia antibiótica guiada por PCT

Biomarkers to discontinue antibiotics

Recommendation

31. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we **suggest** using **procalcitonin** AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone



PCR

- Proteína de fase aguda sintetizada exclusivamente en el hígado en respuesta a citocinas, particularmente IL-6.
- Sus niveles comienzan a aumentar 4 - 6 h después de un estímulo inflamatorio, duplicándose cada 8 h
- Su nivel no se ve influido por la inmunosupresión (esteroides o neutropenia) ni por la I. Renal o diálisis.

Predicción de sepsis con PCR

- ▶ La cinética en los días previos a la adquisición de sepsis en la UCI predijo con precisión su diagnóstico con un aumento diario de PCR > 4.1 mg/dL **(1)**
- ▶ Se observó un hallazgo similar en un gran estudio de infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en la comunidad en el que la concentración de PCR comenzó a aumentar durante los 3 días anteriores a un diagnóstico definitivo. **(2)**

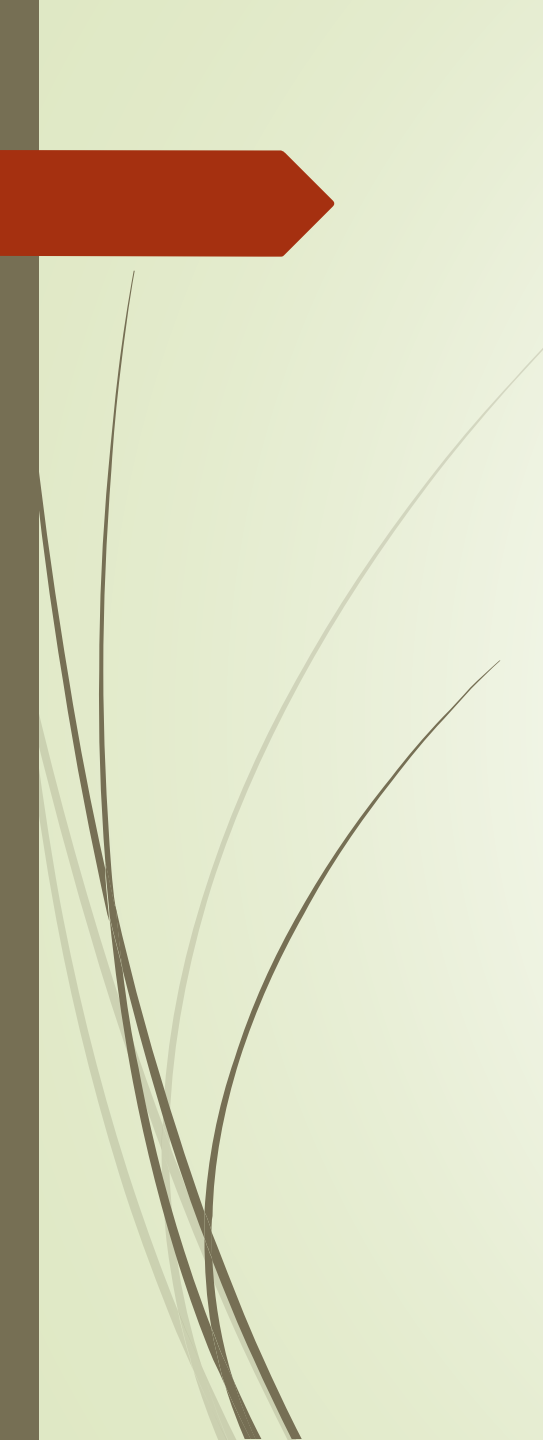
1. Pova P, Coelho L, Almeida E et al **Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein:** a prospective observational study. Crit Care 10:R63. [https:// doi. org/ 10.1186/ cc4892](https://doi.org/10.1186/cc4892)
2. Garvik OS, Pova P, Magnussen B et al (2020) **PCR and albumin kinetics before community-acquired bloodstream infections**—a Danish population-based cohort study. Epidemiol Infect 148:e38. [https:// doi. org/ 10. 1017/ S0950 26882 00002 91](https://doi.org/10.1017/S0950268820000291)



Guía para la terapia antibiótica guiada por biomarcadores

Non-immunocompromised adults with suspected or confirmed bacterial infection, without conditions requiring longer antibiotic therapies (eg, infective endocarditis, *S. aureus* bacteremia, osteomyelitis)

Urgency
room



Daily patient re-evaluation

Reassess after 3-5 full days of antibiotic therapy

- Progressive improvement of clinical and laboratory signs of infection
AND absence of persistent foci of infection AND
- SOFA decreasing (2 or more points)

*No utilice los niveles de CRP o PCT como único criterio para iniciar la terapia con antibióticos

Fig. 2 Guía del usuario para la terapia antibiótica guiada por biomarcadores. El inicio de antibióticos en pacientes críticos con sospecha de sepsis debe hacerse independientemente del nivel de cualquier biomarcador. Pero esto debe ser reevaluado diariamente. Utilice el curso clínico, el curso de la disfunción orgánica (con puntaje SOFA), la cinética de los biomarcadores y la duración de la terapia con antibióticos para determinar la duración óptima de la terapia.

Table 2 Main host-response biomarkers used in routine practice in critically ill patients

	C-reactive protein	Procalcitonin
Properties	Acute phase protein (pentraxin)	Hormokine
Normal values	0.08 mg/dL (median)	< 1 ng/mL
Maximum peak	> 50 mg/dL (> 1000 × reference value)	> 100 ng/mL (> 10.000 × reference value)
Source	Liver	Virtually all cells and macrophages
Time to increase after insult	4–6 h	3–4 h
Time to peak concentration	36–50 h	Around 24 h
Half-life	19 h	22–35 h
Possible confounders		
Steroids	No effect	frequent false negatives
Immunosuppression	No effect	frequent false negatives
Neutropenia	No effect	frequent false negatives
Renal failure	No effect	↑↑
Renal replacement therapy	No effect	↓↓
Chronic liver failure	↓ (70% of the normal)	No effect
Acute liver failure	No CRP increase	No effect
Secondary infection (2nd hit)	↓ (70% of 1st episode)	↓↓↓ (10% of 1st episode)



Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions

Jean-Louis Vincent^a and Jan Bakker^{b,c,d,e}

Purpose of review

Blood lactate concentrations are frequently measured in critically ill patients and have important prognostic value. Here, we review some key questions related to their clinical use in sepsis.

Recent findings

Despite the metabolic hurdles, measuring lactate concentrations remains very informative in clinical practice. Although blood lactate levels change too slowly to represent the only guide to resuscitation, serial lactate levels can help to define the patient's trajectory and encourage a review of the therapeutic strategy if they remain stable or increase over time.

Summary

Lactate concentrations respond too slowly to be used to guide acute changes in therapy, but can help evaluate overall response. Hyperlactatemia should not be considered as a problem in itself, but as a warning of altered cell function.

Keywords

anaerobic metabolism, microcirculation, pyruvate, tissue hypoxia



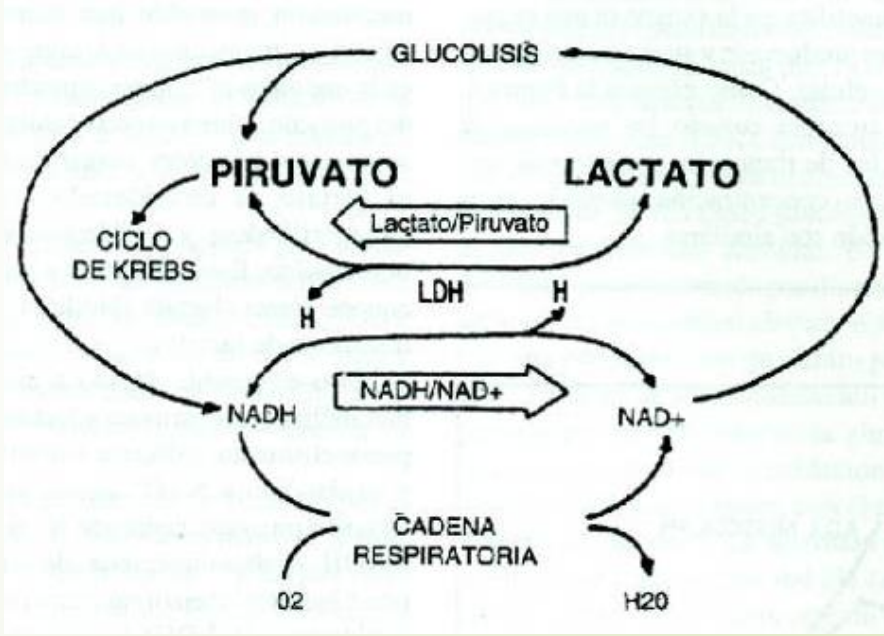
- 
- La concentración normal de lactato es de 1 mEq/l
 - El Shock séptico se asociado con una concentración por encima de un valor arbitrario de 2 mEq/l

Recommendation

3. For adults suspected of having sepsis, we **suggest** measuring blood lactate

- 
- me
- ▶ El lactato de la glucosa
 - ▶ La glucosa
 - ▶ La forma
 - ▶ La acidez de las necesidades

Tabla 1. Principales causas de hiperlactatemia en sepsis
Hipoxia tisular
Aumento de la glucólisis
estimulación adrenérgica
Inhibición de la piruvato deshidrogenasa
Depuración alterada (por el hígado)



¿Se puede considerar las concentraciones de lactato en sangre como marcadores de sepsis?

- No
- Las concentraciones de lactato aumentan en todas las formas de shock, ya sea que la principal alteración fisiopatológica subyacente sea hipovolémica, obstructiva o distributiva
- No se debe considerar la hiperlactatemia como debida únicamente a alteraciones celulares; la perfusión tisular reducida es un factor importante pero no el único que genera hiperlactatemia

¿Pueden las concentraciones del lactato predecir resultados?

- ¡Si, definitivamente!
- Numerosos estudios ha demostrado que las concentraciones de lactato están asociadas con:
 - **la supervivencia del paciente (1,3)**
 - **Y/o la insuficiencia orgánica tanto en adultos como en niños. (2)**
- Incluso las mediciones tempranas predicen el resultado.

1. Ryoo SM, Lee J, Lee YS, *et al.* Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by Sepsis-3. Crit Care Med 2018; 46:e489–e495.
2. Bakker J, Gris P, Coffernils M, *et al.* Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996; 171:221 –226.
3. Chen H, Zhao C, Wei Y, *et al.* Early lactate measurement is associated with better outcomes in septic patients with an elevated serum lactate level. Crit Care 2019; 23:351.

¿Es valioso repetir la medición de las concentraciones de lactato en sangre?

- Definitivamente si
- Seguir el curso temporal de las concentraciones de lactato en sangre puede proporcionar información valiosa especialmente cuando la evolución del estado del paciente es incierta.
- El primer estudio sobre concentraciones seriadas de lactato en 1993 mostró que en el mejor de los casos **de respuesta rápida a la fluidoterapia las concentraciones disminuyeron un 10% en una hora**
- Se **recomienda medir cada una o dos horas**

¿Es toxico el lactato?

- No
- El lactato en si mismo no es toxico y se usa como combustible para las células. Incluso puede tener importantes propiedades reguladoras.

7 For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** guiding resuscitation to decrease serum lactate in patients with elevated lactate level, over not using serum **lactate**.

- El objetivo de la terapia no debe ser disminuir su concentración, sino intervenir en los procesos que conduce a un aumento de la misma, por ejemplo la hipoxia tisular secundaria a hipovolemia.

FENOTIPOS EN SEPSIS

NOS HABLA SOBRE MORTALIDAD

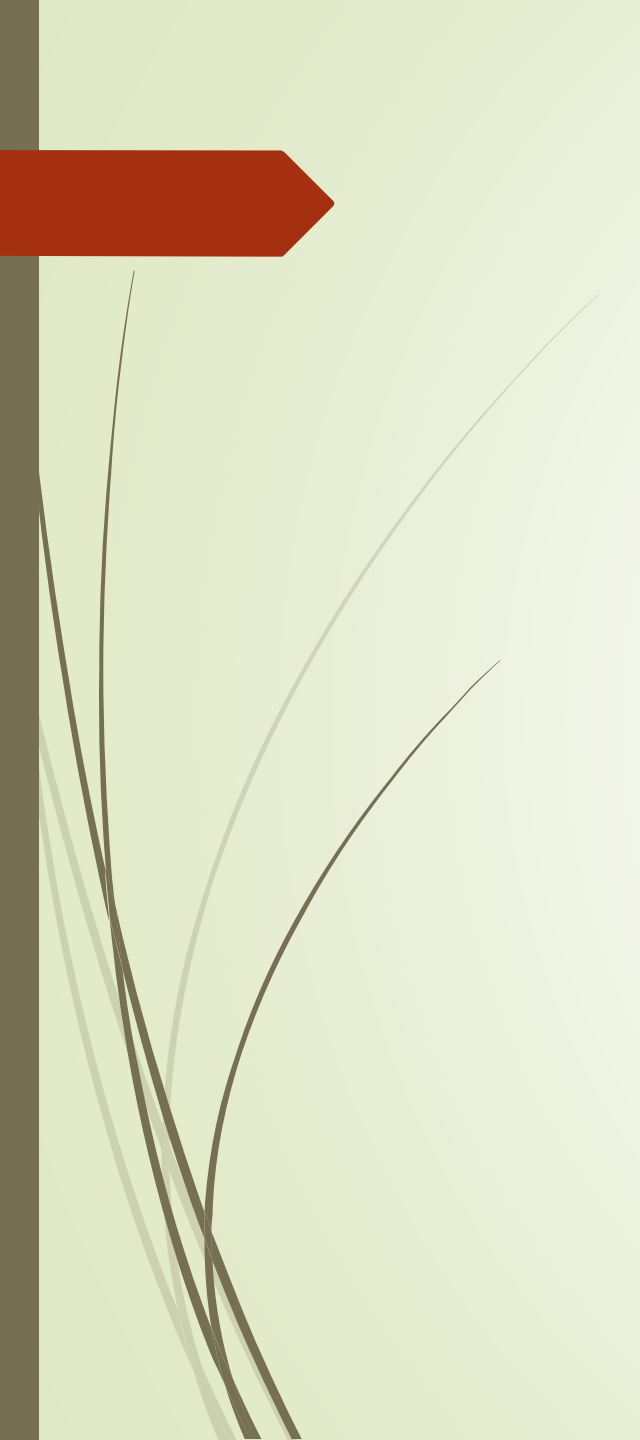


α	β	γ	δ
Menos enfermo	Lesión renal	Inflamación y lesión pulmonar	Falla hepática y choque
Respuesta inflamatoria menos agresiva	Más común en pacientes con enfermedades crónicas falla renal significativa	Alta respuesta inflamatoria y alteraciones en la coagulación. SDRA	Alteración de alteración de la coagulación disfunción hepática significativa SOFA mayor al ingreso
Incidencia: 24-42%	Incidencia: 19-30%	Incidencia: 23-50%	Incidencia: 5-23%
Mortalidad: 5%	Mortalidad: 13%	Mortalidad: 24%	Mortalidad: 40%

Un panel de biomarcadores podría ser una nueva estrategia que ayude a predecir, identificar o proporcionar nuevos enfoques de tratamiento en la sepsis.

Los fenotipos de hiperinflamación como los de inmunosupresión tuvieron tasas más altas de reingreso hospitalario a los 6 meses y tasas de mortalidad al año por todas las causas.

En resumen los niveles circulatorios de PCR, IL-6, PAI-1 pueden ser útiles para estratificar el fenotipo de un paciente hiperinflamatorio.



GRACIAS POR SU ATENCIÓN