



Artículo de revisión

## Medicina de precisión en sepsis: utilidad de los biomarcadores en pacientes críticamente enfermos

### Precision medicine in sepsis: usefulness of biomarkers In critically ill patients

Daniel Molano MD<sup>a</sup>  
Mario Gómez MD<sup>a</sup>  
Edgar Beltrán MD<sup>a</sup>  
Mario Villabón MD<sup>a</sup>  
Iván Robayo MD<sup>b</sup>  
Felipe Franco MD<sup>a</sup>  
Jorge Cárdenas MD<sup>a</sup>  
Álvaro Estupiñán MD<sup>a</sup>  
Guillermo Sánchez MD<sup>b</sup>  
Ingrid Arévalo MD<sup>c</sup>  
Javier Zamora MD<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

<sup>b</sup>Epidemiología, División de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

<sup>c</sup>Unidad de Estadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal - IRYCIS, CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Madrid - España.

#### RESUMEN

Durante años la evolución del cuidado intensivo ha intentado ofrecer una atención basada en protocolos y paquetes de manejo agrupados por patologías y cuadro sindrómicos. Aunque se logró disminuir la mortalidad en diferentes patologías (sepsis y síndromes coronario agudo y de distrés respiratorio agudo), no se han resuelto por completo los problemas clínicos, en especial el diagnóstico y el manejo. Una nueva opción ha surgido en el horizonte denominada “medicina de precisión”, entendida como estrategia de prevención y tratamiento que tiene en cuenta la variabilidad individual. La sepsis es un síndrome con múltiples aristas en cuanto al fenotipo y genotipo, cuyo diagnóstico temprano es relevante para los desenlaces clínicos. Hasta el momento el enfoque principal ha sido la identificación de un germen etiológico para diferenciarla del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En los últimos años el paradigma en enfermedades infecciosas ha cambiado debido a estudios que demuestran como la respuesta inmunitaria del paciente séptico tiene un papel clave en el desarrollo de la enfermedad, con implicaciones en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, que podrían ayudar a cambiar el abordaje en los próximos años gracias a una estrategia basada en medicina de precisión. Hoy los aislamientos microbiológicos y los cultivos siguen siendo el estándar de referencia con varias desventajas como el tiempo para obtener resultados, sobre todo en infecciones por gérmenes resistentes u hongos, que pueden retrasar el inicio de la terapia antimicrobiana. Como alternativa se ha planteado el uso de biomarcadores en sepsis que siendo productos de la respuesta inflamatoria del individuo ante la

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Fecha recibido: septiembre 12 de 2019

Fecha aceptado: enero 21 de 2020

*Autor para correspondencia.*

Dr. Daniel Molano  
dalemofra@gmail.com

*DOI*

10.31260/ReperMedCir.01217273.973

infección, son útiles para el diagnóstico y pronóstico primordialmente en los críticamente enfermos. Decidimos realizar esta revisión narrativa acerca de la utilidad de los biomarcadores en pacientes con sepsis críticamente enfermos, para enfocarlos en un modelo de medicina personalizada.

*Palabras clave:* medicina de precisión, biomarcador, sepsis, Interleuquina 6, proteína C reactiva, procalcitonina, presepsina, diagnóstico, pronóstico.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

For many years, critical care practice has been based on protocols and management guidelines categorized by pathologies or syndromes. Although mortality caused by various diseases such as sepsis, acute coronary syndrome and acute respiratory distress has decreased, clinical problems, particularly diagnosis and management, have not been completely resolved. A new option known as “precision medicine” is on the horizon, a prevention and treatment strategy based on individual variability. Sepsis is a syndrome encompassing multiple clinical phenotypes and genotypes coding and a prompt diagnosis is relevant to obtain better outcomes. To this moment the main approach has been the identification of microorganisms causing sepsis to distinguish sepsis from systemic inflammatory response (SIRS). Infectious diseases paradigm has changed during recent years due to studies demonstrating how septic patient immune response plays a key role in the development of the disease, with implications on diagnosis, prognosis and treatment, which may help change the approach in the next years thanks to a strategy based on precision medicine. Today microbiological identification and cultures continue to be the reference standard with several disadvantages such as turnaround time for test results predominantly in infections caused by resistant bacteria or fungi that may delay commencement of antibiotic therapy. The use of sepsis biomarkers determined by the individual’s inflammatory response to infection have been proposed as a useful alternative for establishing diagnosis and prognosis mainly in critically ill patients. We decided to conduct this narrative review on the usefulness of biomarkers in critically ill septic patients using a personalized medicine model.

*Key words:* Precision medicine, biomarker, sepsis, Interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, diagnosis, prognosis.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La sepsis se origina de una infección causada por diferentes microorganismos incluyendo bacterias, virus, hongos y parásitos. Su definición clínica ha evolucionado con los años debido al aumento de las investigaciones en la materia. Por años se consideró como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) sumado a una infección con o sin evidencia microbiológica.<sup>1-3</sup> La presencia de SIRS involucraba cambios de origen desconocido de los parámetros clínicos basales como la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la respiratoria y el conteo de glóbulos blancos, entre otros.<sup>2,4</sup> Siguiendo estos criterios, los clínicos a cargo de la atención de dichos pacientes empleaban el término “sospecha de infección”, para iniciar la prescripción inmediata de antibióticos empíricos y ordenar pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico y monitorizar el estado del paciente.<sup>4</sup>

En 2015 las definiciones de sepsis y choque séptico fueron actualizadas por la ESICM (Sociedad Europea de Medicina crítica) y la SCCM (Sociedad de Medicina y Cuidado Crítico),

siendo las usadas en la actualidad. La sepsis se define como una disfunción orgánica de extrema gravedad, derivada de una respuesta inflamatoria no regulada del huésped por una potencial infección. La disfunción orgánica se estima por el aumento de las puntuaciones de la escala SOFA en dos o más unidades, lo cual representa un aumento de 10% en el riesgo de muerte, basado en datos de población general bajo sospecha de infección. En consecuencia, el choque séptico se entiende como un subtipo de la sepsis en el cual el riesgo de morir se ve incrementado por las múltiples anormalidades metabólicas, circulatorias y celulares subyacentes a la respuesta inflamatoria. Los pacientes se caracterizan por presentar hipotensión e hiperlactatemia a pesar de las maniobras de resucitación. Se ha estimado que la mortalidad de los pacientes en choque séptico puede superar 40%.<sup>5</sup>

La frecuencia mundial de sepsis es de difícil evaluación debido a la variabilidad de escenarios clínicos, diseños y definiciones en las cuales se ha realizado. Recientemente

Fleischmann y col. sintetizaron información procedente de países de altos ingresos, precisando la tasa poblacional general de casos hospitalarios en 288 casos por 100.000 personas/año, con un incremento de 437 casos/100.000 personas/año en los últimos 13 años. Asimismo, se estimó que por año se atienden 31.5 millones de casos de sepsis y 19.4 millones de sepsis severa, con una tasa de mortalidad de 5.3 millones muertes al año.<sup>6</sup>

Se han documentado diversas complicaciones asociadas con el inicio y progresión de la sepsis, las cuales incluyen falla renal aguda, polineuropatía, cardiomiopatía y disfunción orgánica múltiple.<sup>1,7,8</sup> Alrededor de 50 a 70% de los que sobreviven a la sepsis reportan problemas posteriores al alta hospitalaria, incluyendo alteraciones físicas (debilidad, disnea), psicológicas (depresión, síndrome de estrés postraumático), cognitivas (pérdida de memoria, alteraciones en la concentración) y sociales (pérdida de la capacidad adquisitiva y demoras en la incorporación laboral).<sup>9-12</sup>

En la actualidad el manejo de la sepsis en adultos sigue siendo un reto para los especialistas en cuidado crítico; las guías de práctica clínica recomiendan la administración de antimicrobianos intravenosos empíricos contra los patógenos más comunes en las primeras horas cuando se sospeche un proceso infeccioso.<sup>1,2,13,14</sup> Sin embargo, una vez establecido el diagnóstico queda como interrogante la probabilidad de que haya un desenlace adverso (incluida la muerte fuera y dentro de la unidad de cuidado crítico). Diferentes biomarcadores han sido propuestos para el diagnóstico, seguimiento y monitoreo de los pacientes con sepsis, con el fin de proporcionar información adicional que permita a los clínicos un mejor tratamiento.<sup>15</sup>

La tendencia de usar biomarcadores como estrategia de diagnóstico y pronóstico se fundamenta en la alta variabilidad en fenotipo y genotipo en los individuos afectados por cuadros de sepsis. Seymour y col. hace poco describieron en sepsis 4 subtipos fenotípicos en un análisis con 20.189 pacientes. Las diferencias en mortalidad fueron evidentes en favor del subtipo con mayor presencia de hiperlactatemia e hipotensión, así como niveles más altos de IL-6 y IL-10.<sup>16</sup> Así mismo, en el estudio GWAS (asociación del genoma completo) se determinó que cada individuo tiene una huella genética que determina respuestas diferentes a infecciones similares con una alta carga bacteriana.<sup>17</sup>

Un biomarcador se define de manera amplia como cualquier característica de ayuda en la identificación de un proceso fisiopatológico.<sup>18</sup> Su papel se ha reivindicado dentro del movimiento de la medicina de precisión/personalizada, la cual ha propuesto que diferentes biomarcadores pueden ayudar en la selección de terapias específicas para cada paciente, así como para medir la respuesta a un determinado tratamiento.<sup>19</sup> En la última década se han documentado más de 150 biomarcadores para el monitoreo de la sepsis, siendo los más estudiados la procalcitonina (PCT), la proteína C-reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y la presepsina.<sup>18,20</sup>

Estos han sido analizados por años en relación con su capacidad para identificar nuevos casos de sepsis y para la provisión de la terapia antimicrobiana.<sup>21-23</sup> Por ejemplo, se ha evaluado la procalcitonina como un reactante de fase aguda para las infecciones de origen bacteriano, siendo una concentración mayor a 0.8 ng/ml un indicador de proceso séptico. Sin embargo, el análisis de varias revisiones sistemáticas referentes a su potencial papel ha arrojado resultados contradictorios.<sup>24-26</sup>

Considerando lo anterior, también se ha intentado asociar el valor de varios biomarcadores con el pronóstico, considerando que una identificación rápida de estos pacientes permitiría optimizar el manejo médico impactando en la mortalidad. Es así como estudios con procalcitonina asocian valores >10 ng/dl a cuadros más severos de choque séptico.<sup>27,28</sup> También en pacientes inmunocomprometidos, la procalcitonina (P=0.009) y la pro-adrenomedulina (P=0.005) fueron superiores a la proteína C reactiva en predecir en dos meses el aumento de la mortalidad, aunque también se han reportado datos contradictorios.<sup>29</sup> La presepsina mostró una mayor fuerza de asociación con el aumento de la mortalidad a 90 días cuando es medido al ingreso de la UCI.<sup>30</sup> A pesar del amplio uso, en especial PCR y PCT, no se ha demostrado que estos biomarcadores en sepsis sean confiables y valiosos en el campo clínico diario.<sup>31</sup>

Aún no se ha realizado una evaluación formal del papel de los biomarcadores en el diagnóstico y en el pronóstico, o en la predicción de resultados importantes como mortalidad o progresión de la infección. El objetivo de esta revisión es identificar el papel diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores en pacientes sépticos críticamente enfermos con una mirada basada en medicina de precisión o personalizada, en especial los que han demostrado mayor evidencia basados en la experiencia de uso en humanos, para describir las características y su utilidad en la prevención de progresión al choque séptico, disfunción orgánica y muerte.

## DESARROLLO

En general un biomarcador se define como cualquier característica que pueda ayudar en la identificación de un proceso fisiopatológico.<sup>18</sup> Esto se ha propuesto como la clave de la medicina personalizada y de precisión en sepsis, debido a su potencial para ayudar en la selección de terapias específicas individuales, así como para medir la respuesta al tratamiento seleccionado.<sup>19</sup> A principios de la década se describieron más de 150 biomarcadores potenciales de sepsis en la literatura<sup>20</sup>, siendo la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL) -6 y la presepsina (PSEP) las más evaluadas en el campo de la sepsis.<sup>18,21</sup> Como herramientas de diagnóstico los biomarcadores se han estimado por su valor para identificar nuevos casos y ayudar a proporcionar un tratamiento antimicrobiano oportuno, aunque con hallazgos contradictorios.<sup>22-26,32</sup>

En la actualidad, se han descrito alrededor de 178 biomarcadores diferentes relacionados con sepsis, mucho más que para cualquier otra patología, posiblemente debido a los diversos mecanismos de inflamación y las diferentes vías fisiopatológicas, incluyendo las de coagulación, sistema del complemento, sistema de activación de quimiotaxis, inflamación y apoptosis.<sup>33-35</sup> Dentro de esta descripción, existen biomarcadores tipo citoquinas, proteínas de coagulación relacionadas con el daño del endotelio vascular, la vasodilatación, la disfunción orgánica, y proteínas de fase aguda.<sup>36</sup>

Los primeros estudios que buscaron determinar la utilidad clínica de los biomarcadores, tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de pacientes con sepsis, evaluaron procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR);<sup>36,37</sup> después se avanzó en la investigación de la interleucina 6 (IL-6), mediador importante en la fisiopatología de la sepsis, y la presepsina (PSEP), un tipo soluble de CD14 o sCD14.ST, producto del clivaje de CD14 que se libera en la circulación general y puede ser percibido como un testigo de monocitos macrófagos activados en respuesta a patógenos.<sup>38</sup> Hasta el momento los resultados no han sido conclusivos para determinar la utilidad clínica como pruebas diagnósticas debido a múltiples limitantes, entre las cuales podemos mencionar la falta de estandarización en la interpretación de las diferentes pruebas comerciales disponibles en el mercado, así como la falta de puntos de corte establecido para cada prueba y la dificultad para establecer el comportamiento en cada tipo de paciente, dependiendo de la edad, de su sistema inmune y de la severidad de la infección, entre otras.

En el manejo de pacientes sépticos es importante el diagnóstico precoz y la estratificación de la gravedad de la sepsis, aumentando la posibilidad de iniciar el tratamiento oportuno y específico.<sup>39,40</sup> Por otra parte, se debe identificar la importancia de los valores y el comportamiento de los biomarcadores en los diferentes momentos de la evolución de la sepsis con el tratamiento y su necesidad de predecir los desenlaces, evaluando además el período de tiempo durante el cual cualquiera de estos biomarcadores específicos puede ser útil. En la actualidad se están realizando revisiones sistemáticas que pretenden determinar la utilidad de diferentes biomarcadores desde el punto de vista diagnóstico, pero no se ha evaluado el comportamiento de los mismos en diferentes situaciones clínicas como en la progresión de la infección o la severidad de la infección (choque séptico, disfunción orgánica y muerte).

Las citocinas han sido analizadas en el pasado por lo regular con cohortes de pocos casos y su sensibilidad y especificidad no ha sido buena; solo la IL6 en trauma y sepsis ha tenido mayor aproximación al uso clínico rutinario sin poder determinar su real valor predictivo en casos de sepsis.<sup>41,42</sup> Igualmente, se ha asociado a peor pronóstico con valores altos en las distintas escalas de severidad, como APACHE III y SAPS II.<sup>43</sup> Otro trabajo muestra que niveles altos persistentes de IL-6 se asociaron con alta mortalidad,

con 75% y 86% de sensibilidad y especificidad. Los niveles de IL-6 > 124.14 pg/ml en el tercer día tuvieron 6.1 veces mayor asociación con muerte que aquellos con niveles bajos.<sup>44</sup>

Existe una alta correlación en el diagnóstico en estudios de pacientes con sospecha de sepsis cuando se utilizan en conjunto la PCT, IL-6 y PCR, pero no son lo suficientemente discriminatorios cuando se usan en forma independiente.<sup>45</sup> El uso potencial de esta combinación para identificar quienes podrían beneficiarse del tratamiento con terapia antiinflamatoria o antitrombótica está pendiente de ser evaluado, usándola solo o en combinación con las escalas de pronóstico (APACHE II o MODS).<sup>46</sup>

Como se anotó en la introducción, los biomarcadores pueden ser de valor diagnóstico (para discriminar la infección de condiciones no infecciosas o para determinar el patógeno causante), de valor pronóstico (asignar perfiles de riesgo y predecir el resultado), y en el futuro pueden ser de valor terapéutico (ayuda en la selección y seguimiento de la terapia)<sup>48</sup>, resaltando, que aún hoy la función exacta de los biomarcadores en el manejo de pacientes sépticos, no está definida.<sup>47</sup> Se plantea que basados en la complejidad de la respuesta de la sepsis, es poco probable que se encuentre un biomarcador ideal o que sea útil para resolver todas las inquietudes anotadas. Un terreno por explorar en el futuro es la combinación de varios biomarcadores de sepsis (páneles de biomarcadores). En el presente ya se encuentra literatura que muestra esa orientación con mejores resultados. Lo anterior pudiera ser más efectivo, pero se debe tener en cuenta la sensibilidad y especificidad que sin duda tienen que ser altas, y la relación costo-efectividad justificable para lograr su uso rutinario, siendo el costo una de las limitantes.<sup>36,47-49</sup>

Algunos de los biomarcadores más utilizados en sepsis como ya se mencionó son la proteína C reactiva, la procalcitonina, la Interleucina 6, la presepsina (CD 14), el receptor del activador de plasminógeno soluble tipo uroquinasa (suPAR) y el receptor soluble expresado en las células mieloides 1 (sTREM-1). A continuación se mencionan los aspectos inherentes a cada uno de éstos en pacientes críticos.

### Proteína C reactiva

Fue descubierta hacia 1930 en sueros de paciente con infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, los cuales poseían una estructura proteica que se podía unir al polisacárido de la pared bacteriana (polisacárido C) y aumentaba de manera notable en presencia de necrosis tisular, además de reaccionar con el ADN, los nucleótidos, lípidos y otros polisacáridos.<sup>50</sup> Se determinó así su gran capacidad para formar bandas de apariencia monoclonal menor pero distinta en pacientes que tenían una respuesta inflamatoria severa.<sup>51,52</sup> Su peso molecular está entre 118.000 y 144.000 Daltons.<sup>53,54</sup> Durante los años de investigación se desarrollaron múltiples métodos analíticos para la identificación (aglutinación, ELISA,

inmunodifusión) determinando su vida media de 19 horas, constante e independiente del proceso subyacente, por lo que se atribuye la intensidad a un proceso patológico que estimula su formación, pudiendo demostrar que las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva reflejan el grado de inflamación o daño tisular comparada con otros marcadores como la velocidad de sedimentación globular o la viscosidad plasmática. Sin embargo, se ha establecido que existen múltiples situaciones clínicas asociadas con patologías no infecciosas, donde se evidencia elevación de la proteína C reactiva, como esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico, entre otras.<sup>55</sup>

A pesar de ser el biomarcador más antiguo, los ensayos clínicos existentes en pacientes críticos como elemento diagnóstico o pronóstico en sepsis son escasos, presentando resultados contradictorios y de menor valor respecto a otros como la procalcitonina. Los estudios reportan mayor utilidad en pacientes febriles en sepsis con una sensibilidad y especificidad de 87.5% y 86.1%.<sup>36,56</sup>

### **Procalcitonina**

Es un péptido precursor de la calcitonina. En condiciones normales se almacena como preprocalcitonina en las células C tiroideas de donde es liberada aunque no es la única parte del cuerpo donde se puede producir. En pacientes con infecciones se ha evidenciado el aumento secundario debido a la liberación de tejidos extra tiroideos, principalmente en células del sistema mononuclear fagocítico. En modelos experimentales aumentan al someterse a estímulos de endotoxinas bacterianas (fragmentos de polisacáridos).<sup>57,58</sup>

La procalcitonina se ha propuesto como biomarcador en sepsis tomando como valor de referencia 0.8 ng/ml, sin embargo su rendimiento para diferenciar pacientes con respuesta inflamatoria secundaria a patología infecciosa vs no infecciosa no ha sido concluyente. Existen múltiples estudios con valores contradictorios. La preprocalcitonina y la procalcitonina son prehormonas precursoras de calcitonina sintetizadas a partir del gen CAL-1 situado en el cromosoma 11, que se almacena en los gránulos c de la glándula tiroidea. En una revisión sistemática reciente se estableció una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis de 77% y 79%.<sup>59</sup> Schuetz y col. en 2009 propusieron el uso de la procalcitonina para guiar el manejo antimicrobiano, demostrando su utilidad al reducir los días con antibióticos y los efectos adversos por su uso.<sup>60,61</sup> En el presente, se ha observado que este biomarcador tiene una mejor sensibilidad en cuanto a valor pronóstico del paciente con patología infecciosa de origen pulmonar y se ha considerado como un determinante de sobrevida.<sup>58</sup>

### **Interleucina 6**

Las interleucinas (IL) son citocinas liberadas por múltiples células del sistema inmune como monocitos, células T, fibroblastos y células endoteliales. Tienen numerosas

funciones en los diferentes sistemas y órganos, y sirven de comunicación intercelular llevando señales a las células vecinas para modular y originar una respuesta inmune, produciendo inflamación frente a una infección.<sup>62-64</sup> La interleucina 6 (IL-6) es una de las más importantes como biomarcador en sepsis, tiene un peso molecular aproximado de 26 kilodaltons (KDa) y se deriva de un gen localizado en la región cromosómica 7p21-p14.<sup>65</sup> Esta citoquina tiene una acción pleiotrópica, es decir con actividad proinflamatoria y antiinflamatoria. La primera la ejerce induciendo la producción de inmunoglobulinas o anticuerpos a partir de una diferenciación tardía de linfocitos B en plasmocitos y en conjunto con la IL-1 y el TNF $\alpha$  actúan sobre los hepatocitos induciendo liberación de reactantes de fase aguda, en especial fibrinógeno. Así mismo es un pirógeno endógeno que aumenta la temperatura del cuerpo y el sedimento de eritrocitos, del mismo modo provoca la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la adenohipófisis como una respuesta al estrés que genera un proceso inflamatorio. También regula la función inmune, participa en la modulación de la hematopoyesis, los procesos de coagulación y la reparación de heridas, siempre controlando la amplitud de la respuesta inflamatoria,<sup>64,65</sup> activa las células T particularmente linfocitos TH17, los cuales protegen contra infecciones bacterianas y T reguladores que suprimen la actividad del sistema inmune.<sup>66-68</sup>

La literatura es muy amplia en vincular a la IL-6 de modo directo con la fisiopatología de varias enfermedades autoinmunes. Existen anticuerpos para inhibir la acción de la IL-6, como sucede en el tratamiento de la artritis reumatoide y la idiopática juvenil.<sup>64</sup> Esta citoquina se usa en diferentes niveles de dilución en inmunoterapia, para provocar o frenar la acción biológica dependiendo de la patología a tratar, como en la terapia contra el cáncer donde la IL-6 se usa para estimular el sistema inmunitario. Por todas sus características y funciones se ha estudiado su utilidad como biomarcador en sepsis, pero hasta la fecha no hay resultados satisfactorios.<sup>64,65</sup>

### **Presepsina**

El CD 14 es el receptor de los complejos lipopolisacárido-lipopolisacáridos unidos a proteína (LPS-LBP), el cual traduce la señal de las endotoxinas liberadas por gérmenes gram negativos a través del receptor Toll-Like 4 (TLR4), lo cual conduce a una activación en cascada que activa de manera gradual la transcripción del factor nuclear kappa B, lo que conlleva a una liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1 $\beta$ , IL- 8 e IL-6. Adicional a lo anterior ocurre una activación de la cascada inflamatoria, incluyendo una activación de la respuesta celular compuesta por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células endoteliales, para ampliar la respuesta inmune. En casos de infección por gérmenes gram positivos, la principal fuente de aumento de niveles de presepsina radica en los procesos de fagocitosis y mediante enzimas

como las catalasas, que aumentan los niveles del subtipo soluble de la glicoproteína CD14 (sCD14-ST).<sup>69,70</sup>

En resumen, la presepsina es el subtipo soluble de la glicoproteína CD14 o sCD14-ST, producto complejo del clivaje de CD14 una vez ocurre la activación de monocitos y puede encontrarse en la circulación general en las fases tempranas de la sepsis. El CD 14 tiene dos formas: CD14 unida a membrana (mCD14) y complejo soluble CD14 (sCD14). Sus valores preliminares para exclusión de sepsis que aún están en estudio corresponden a valores <200 pg/ml, y valores positivos para esta entidad en rango >300 pg/ml. Su aparente superioridad radica en la elevación en fases tempranas de sepsis, después de 2 horas de iniciado el proceso de respuesta inflamatoria, obteniendo su pico máximo a las 24 horas.<sup>70,71</sup>

Algunos estudios clínicos han intentado demostrar la relación entre sCD14 y sepsis. A pesar de que existe un aumento significativo de los niveles en los pacientes con choque séptico en comparación con los individuos sanos, su especificidad fue deficiente, en especial en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática e hiperglicemia, entre otros.<sup>70,72</sup> Un metaanálisis reciente evidencia superioridad en los pacientes con sepsis en los cuales se realizó manejo guiado por presepsina, sin embargo no tuvo buenos resultados en definir entre casos con sepsis y los que no la presentaron.<sup>73</sup>

### Receptor soluble expresado en las células mieloides 1 (S-TREM 1)

El receptor expresado en células mieloides tipo 1 se ha visto aumentado en infecciones bacterianas y fúngicas. La forma soluble se libera a la circulación gracias a la acción de metaloproteasas en respuesta a lipopolisacáridos y otras toxinas bacterianas.<sup>74</sup> En su aplicación clínica los resultados han demostrado un beneficio similar a otros biomarcadores estudiados. En una revisión sistemática de 2012, se reporta una sensibilidad de 79% (IC 95% 65-89) y especificidad de 80% (IC 95% 69-88). Uno de los mayores problemas en el momento de la interpretación ha sido determinar el punto de corte adecuado, tanto para diagnóstico como pronóstico, ya que se han reportado valores entre 40 y 3500 pg/ml. Otros estudios se han enfocado en el diagnóstico de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, con sensibilidad de 80% y especificidad de 40% más un área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de 0.61 para diagnóstico. Finalmente se ha investigado en pacientes con sepsis, cáncer y cuadros inflamatorios no infecciosos. No obstante, su papel en la sepsis aún sigue en fase de investigación, sin resultados concretos.<sup>33</sup>

### Receptor del activador de plasminógeno soluble tipo uroquinasa (suPAR)

El suPAR fue identificado por primera vez por investigadores daneses en 1990, como un biomarcador asociado con cáncer y su progresión. Esta forma soluble

del receptor del activador del plasminógeno se asoció después al pronóstico en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), malaria, tuberculosis e infecciones bacterianas, abriendo así el campo para su estudio como biomarcador en sepsis.<sup>35,36</sup> Savva y col. publicaron el primer estudio determinando la función pronóstica de suPAR en pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica en UCI, encontrando que valores >12.9 ng/ml correspondían a mayor mortalidad a 28 días.<sup>37</sup> Giamarellos y col. ampliaron el estudio a 1.920 pacientes con hallazgos similares de sensibilidad y especificidad (80% y 95%), valorándolo como marcador de peor pronóstico en UCI para cifras de suPAR >12 ng/ml en pacientes con sepsis.<sup>38</sup> Un estudio danés en 2013 confirmó en cerca de 5.000 pacientes admitidos en urgencias un área bajo la curva ROC de 0.85 para determinar mayor probabilidad de muerte a 30 días por cualquier causa.<sup>75</sup> Estos resultados nos hablan de un excelente biomarcador pronóstico en pacientes críticos, sin embargo no discrimina aquellos con sepsis de otro tipo de patología y por tanto se podría considerar inespecífico en el momento de su interpretación.

## DISCUSIÓN

La sepsis es una patología que supone una gran variabilidad en cuanto a su presentación clínica, debido a diferentes características fenotípicas y genotípicas. La interacción entre un agente etiológico infeccioso y el huésped determinan en gran medida esta respuesta. La medicina de precisión intenta descubrir con mayor detalle cuales son los mecanismos o vías de respuesta individual a través de la medición de diferentes biomarcadores tanto en el diagnóstico como en el pronóstico, sin que se haya logrado establecer el biomarcador ideal que logre mejorar los resultados en pacientes sépticos críticamente enfermos.<sup>7,19</sup>

Hasta el momento han surgido múltiples dificultades en este proceso siendo las más relevantes: poder establecer uno ideal en sepsis debido a la gran cantidad de biomarcadores, el poco conocimiento de los mismos y su difícil interpretación por la inexistencia de puntos de corte claros para su interpretación, el elevado costo económico y la baja disponibilidad a nivel hospitalario.<sup>47</sup>

Hasta el momento el más promisorio ha sido la procalcitonina por su seguridad en guiar el manejo antibiótico en pacientes sépticos críticamente enfermos, no para el inicio empírico de antibióticos sino para la suspensión de los mismos.<sup>48</sup> A pesar de esto, su interpretación, los falsos positivos y negativos, la cinética de depuración del biomarcador, su interpretación en pacientes con falla renal, son algunas de las consideraciones que aún están por resolver.

El estudio de los otros biomarcadores, incluyendo algunos no mencionados en esta revisión, no ha mostrado resultados superiores en cuanto al diagnóstico de la sepsis y su posibilidad de diferenciar cuadros de respuesta

inflamatoria sistémica versus verdaderas infecciones. En los estudios de área bajo la curva ROC no han superado 0.87 de la procalcitonina en infecciones respiratorias<sup>48</sup> En cuanto al pronóstico, existe mayor evidencia que algunos de estos biomarcadores (IL-6, presepsina, suPAR) pueden ser un factor de la mayor importancia en la identificación de pacientes con peor pronóstico y constituir una guía en las terapias inmunomoduladoras en estos enfermos.<sup>49</sup>

Siguiendo este rol de pronóstico, nos encontramos desarrollando una serie de revisiones sistemáticas con la participación de varios centros e investigadores en Europa y Suramérica, tanto en el ámbito clínico como epidemiológico, buscando establecer la utilidad de 4 biomarcadores (IL-6, presepsina, procalcitonina y proteína C reactiva) en la determinación del pronóstico de pacientes críticamente enfermos con sepsis.<sup>76</sup> Hasta el momento se han cribado cerca de 60.000 referencias en la revisión sistemática en curso; al finalizar dicho trabajo esperamos conocer realmente el papel de estos biomarcadores y su utilidad en la medicina de precisión en pacientes sépticos.

Por último, se debe reconocer que los biomarcadores son una gran ayuda en el entendimiento de los pacientes, aunque nunca deben usarse solos para establecer un diagnóstico o manejo. No han logrado reemplazar el juicio clínico del personal sanitario implicado en el manejo multidisciplinario de estos pacientes. Es posible que la suma de varios de estos biomarcadores, los resultados de microbiología, la interpretación clínica de los signos y los síntomas además del concurso multidisciplinario, sean la mejor forma de personalizar el manejo con la obtención de grandes resultados para el paciente.

## CONCLUSIÓN

La sepsis es un síndrome aún en fase de conocimiento, debido a su gran variabilidad genética y a las intrincadas relaciones entre el huésped y el agente etiológico. Los hallazgos en biología molecular, metabólica, proteómica e informática, nos han derivado a un nuevo camino en esta búsqueda de conocimiento. La personalización o precisión en el manejo de pacientes sépticos es una realidad y la aplicación de biomarcadores de inflamación o infección pueden ser útiles en el diagnóstico o control de dichas patologías mediante nuevas intervenciones terapéuticas. Todavía faltan estudios para probar su validez en poblaciones relevantes y la creación de pruebas estandarizadas, antes de considerar su utilización regular en la práctica clínica, no obstante se deben considerar desde ahora como una herramienta real y útil en la práctica clínica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
3. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth.* 2013;27(2):269-83.
4. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117-23.
5. 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(8):801-10.
6. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-72.
7. Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1572-8.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
9. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med.* 2014;29(2):87-95.
10. Whittaker SA, Fuchs BD, Gaieski DE, Christie JD, Goyal M, Meyer NJ, et al. Epidemiology and outcomes in patients with severe sepsis admitted to the hospital wards. *J Crit Care.* 2015;30(1):78-84.
11. Wunsch H, Guerra C, Barnato AE, Angus DC, Li G, Linde-Zwirble WT. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA.* 2010;303(9):849-56.
12. Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(9):1065-74.
13. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
15. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1349-56.

16. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-17.
17. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):53-60.
18. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):139-52.
19. Rello J, van Engelen TSR, Alp E, Calandra T, Cattoir V, Kern WV, et al. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1264-72.
20. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 2:ii33-40.
21. Molano Franco D, Arevalo Rodriguez I, Roqué i Figuls M, Zamora J. Interleukin 6 for diagnosis of sepsis in critically ill adult patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(7):CD011811.
22. Onyenekwu CP, Okwundu CI, Ochodo EA. Procalcitonin, C reactive protein, and presepsin for the diagnosis of sepsis in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4):CD012627. doi: 10.1002/14651858.CD012627.
23. 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(1):2091.
24. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):474-81.
25. Lee SH, Chan RC, Wu JY, Chen HW, Chang SS, Lee CC. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1350-7.
26. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129450.
27. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(5):578-85.
28. Martínez-Sagasti F, Velasco-López E, Domingo-Marín S, Gil-Perdomo JM. Usefulness of biomarkers on infection management: with or without them? *Rev Esp Quimioter*. 2018;31 Suppl 1:43-6.
29. Debiane L, Hachem RY, Al Wohoush I, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, et al. 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\*. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2500-7.
30. 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(1):R6.
31. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration: The Cochrane Collaboration; 2011.
32. Giannakopoulos K, Hoffmann U, Ansari U, Bertsch T, Borggrefe M, Akin I, et al. The Use of Biomarkers in Sepsis: A Systematic Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(6):499-507.
33. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(6):R229.
34. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11(2):R38.
35. Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Danø K, et al. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *EMBO J*. 1990;9(2):467-74.
36. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(5):409-15.
37. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, Routsis C, Antonopoulou A, Koutoukas P, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J Infect*. 2011;63(5):344-50.
38. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care*. 2012;16(4):R149.
39. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
40. Molano Franco D, ARI, Sanchez G, Gomez M, Villabon, M, NX, Ferrer R, Beltran Linares E, Costa T, Zamora J. Sepsis biomarkers for prognosis of critically ill adult patients: a suite of prognostic factors systematic reviews. *Prospero*. 2019.
41. Gentile LF, Cuenca AG, Vanzant EL, Efron PA, McKinley B, Moore F, et al. Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? *Methods*. 2013;61(1):3-9.
42. Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G, Aktas E, Seyhun Y, Turna A, et al. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis. *Arch Surg*. 2002;137(9):1037-43; discussion 43.
43. Wunder C, Eichelbröner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res*. 2004;53(4):158-63.



44. Pallás Beneyto LA, Rodríguez Luis O, Saiz Sánchez C, Coltell O, Bautista Rentero D, Miguel Bayarri V. [Prognostic value of interleukin 6 for death of patients with sepsis]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(7):281-6.
45. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med*. 2012;43(1):97-106.
46. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*. 2005;23(6):488-93.
47. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017;45:46-50.
48. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017;15(1):15.
49. Prado-Díaz A, Castillo A, Rojas DM, Chávez-Vivas M. Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2017;65:145-55.
50. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*. 1999;190(12):1733-40.
51. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res*. 2001;24(2):163-76.
52. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2-3):189-97.
53. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:406-18.
54. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997;43(1):52-8.
55. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
56. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(2):101-8.
57. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2003;7(1):85-90.
58. Carrillo Esper R, Pérez Calatayud ÁA. Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía. *Conceptos actuales. Cirujano general*. 2013;35(1):49-55.
59. 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(5):426-35.
60. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
61. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059-66.
62. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, Geerlings MI, Vergouwe Y, Steyerberg EW, et al. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med*. 2012;9(5):1-12.
63. Peat G, Riley RD, Croft P, Morley KI, Kyzas PA, Moons KG, et al. Improving the transparency of prognosis research: the role of reporting, data sharing, registration, and protocols. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001671.
64. Saavedra Ramírez PG, Vásquez Duque GM, González Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia; Vol 24, Núm 2*. 2011.
65. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(11):619-26.
66. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830-5.
67. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347-52.
68. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 2:S3.
69. Jiang Y, Liu AH, Huang QB. p38 MAPK Signal is Necessary for TNF-alpha Gene Expression in RAW Cells. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*. 1999;31(1):9-15.
70. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5(1):16-9.
71. Camargo, Rubio R FCD, Thomae R, Alcocer Olaciregui A, Vargas Moranth R. Diagnóstico y pronóstico de sepsis con presepsina en el Departamento de Urgencias. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2018;18(2):92-9.
72. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(1):64-8.
73. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133057.
74. Kanai K, Asano K, Hisamitsu T, Suzaki H. Suppression of matrix metalloproteinase-9 production from neutrophils by a macrolide antibiotic, roxithromycin, in vitro. *Mediators Inflamm*. 2004;13(5-6):313-9.
75. Østervig RM, Køber L, Forberg JL, Rasmussen LS, Eugen-Olsen J, Iversen K. SuPAR - A future prognostic biomarker in emergency medicine. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2015;23(Suppl 1):A31-A.
76. Molano Franco D AI, Sanchez G, Gomez M, Villabon M, Nubials X, Ferrer R, Beltran Linares E, Costa T, Zamora J. Sepsis biomarkers for prognosis of critically ill adult patients: a suite of prognostic factors systematic reviews. *Prospero*. 2019.