

Biomarcadores emergentes para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de sepsis

Emerging biomarkers for the diagnosis, follow-up and prognosis of sepsis

Anyela Daniela Rodríguez Contreras¹, Laura Jimena Torres Torres²,
Carmen Cecilia Almonacid Urrego³, Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez⁴

Recibido: 10 de agosto de 2024
Aceptado: 31 de noviembre de 2024

Resumen

La sepsis es una disfunción orgánica grave causada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección. Se caracteriza por presentar anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas que elevan la mortalidad hospitalaria a más del 10%. A su vez, el shock séptico representa un estado avanzado de la sepsis que se acompaña de disfunción cardiovascular, celular y metabólica. Cifras de la Organización mundial de la salud (OMS) y la Organización panamericana de la salud (OPS), muestran que alrededor de 6 millones de personas, de los 31 millones que padecen sepsis, fallecen anualmente debido en gran parte a diagnósticos inadecuados que retrasan la implementación de tratamientos oportunos. Su diagnóstico actual se basa en la puntuación SOFA (Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica), complementada con la evaluación de biomarcadores no específicos y de limitada precisión diagnóstica en el contexto de complicaciones sépticas, tales como proteína C reactiva, procalcitonina,

1. Semillero de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Correo electrónico: adanielarodriguez@unicolmayor.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7733-6966>

2. Semillero de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Correo electrónico: ljimenatorres@unicolmayor.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4670-6959>

3. Grupo de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Correo electrónico: ccau2020@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-068X>

4. Grupo de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Correo electrónico: jcarolinagutierrez@unicolmayor.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-6368>

lactato y citoquinas. Esto, aunado a las altas tasas de morbimortalidad que presentan, han llevado a la OMS y la OPS a instar a las entidades de salud a implementar estrategias que permitan una detección temprana y efectiva, basadas en la investigación de moléculas más específicas y sensibles. Por lo anterior, esta revisión narrativa ofrece una breve descripción de los biomarcadores de uso común, y profundiza en los biomarcadores emergentes para sepsis y shock séptico.

Palabras clave: Sepsis, shock séptico, mortalidad, biomarcador, morbilidad, diagnóstico.

Abstract

Sepsis is a severe organic dysfunction, caused by a dysregulated response of the host to an infection. It is characterized because it presents physiological, pathological and biochemical anomalies that increase in-hospital mortality by more than 10%. Likewise, septic shock represents an advanced stage of sepsis, accompanied by a cardiovascular, cellular and metabolic dysfunction. Statistics from The World Health Organization (WHO) and the Pan-American Organization of health (PAHO) show that at least 6 million of the 31 million people that affected from sepsis die annually, largely due to inadequate diagnosis that delays the treatment. It's actual diagnosis is base in the SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment), complemented with nonspecific biomarkers such as C-reactive protein, lactate, cytokines, evaluation and limited diagnostic precision in the context of septic complication. Because of the high rates of morbidity and mortality associated with sepsis has led the WHO and PAHO urge healthcare entities adopt new strategies for early detection and effective treatment. Based on the investigation of more specific and sensitive molecules. Therefore, this narrative review offers a brief description of the biomarker of common use and goes in-depth into the new biomarkers for sepsis and septic shock.

Keywords: Sepsis, septic shock, mortality, biomarker, morbidity, diagnosis.

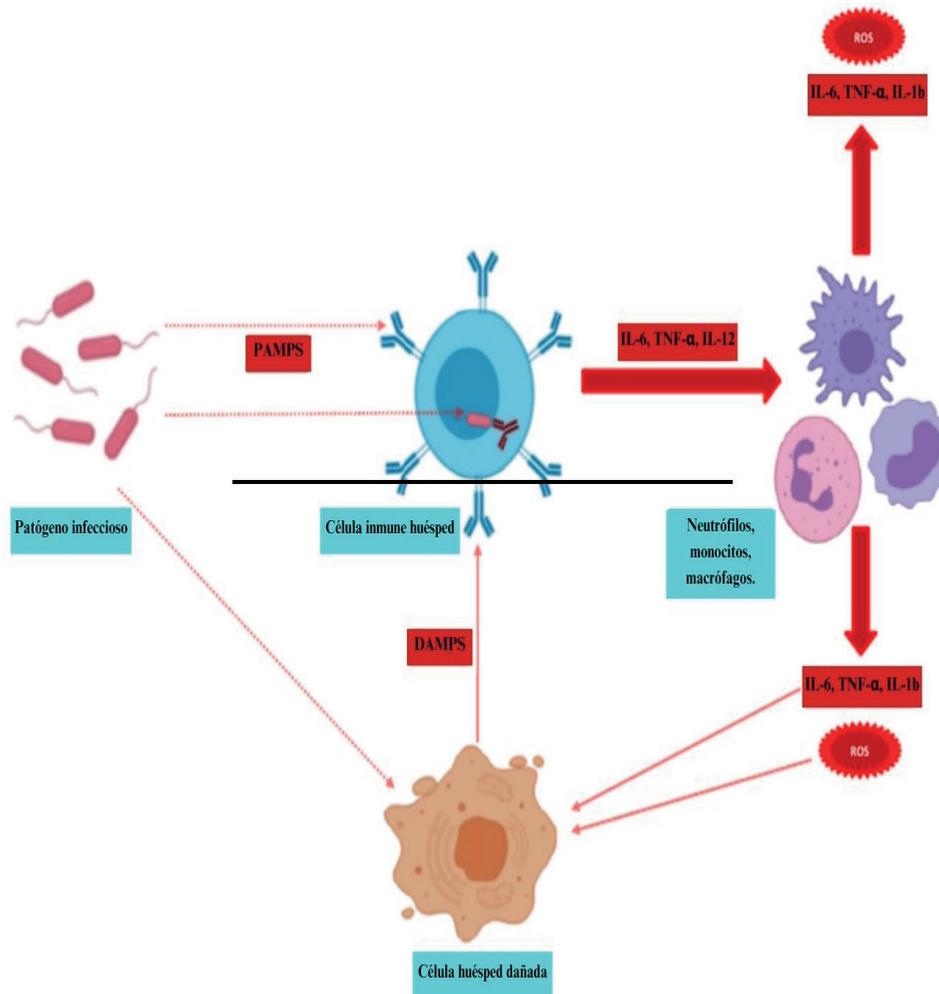
Introducción

Acorde con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de Salud (OPS), de los 31 millones de personas que sufren sepsis al año, 6 millones fallecen debido a ello, principalmente porque esta condición no es diagnosticada de manera correcta, lo que impide realizar un tratamiento oportuno (1,2); esta situación favorece que la sepsis evolucione hasta shock séptico, complicación que posee un alto índice de mortalidad.

Los procesos subyacentes al origen de la sepsis son complicados y aún no se comprenden del todo. Sin embargo, se ha establecido que abarcan una respuesta desregulada en el huésped, caracterizada por procesos proinflamatorios y antiinflamatorios, que conllevan a una disfunción orgánica identificada por la presencia de ciertos elementos como las citoquinas, que desempeñan un papel crítico en la fisiopatología de esta condición. La patobiología de la sepsis inicia cuando el microorganismo emite los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son identificados por las células inmunológicas por medio de receptores de reconocimiento de patrones ubicados tanto en el exterior (receptores tipo Toll), como en el interior celular (receptores tipo Nod). A su

vez, estas células reconocen los patrones moleculares asociados a daños (DAMPs), que son excretados por células del huésped cuando están dañadas. Como consecuencia de esto, las células inmunes responden liberando citoquinas inflamatorias que activan a los leucocitos, que a su vez expulsan más citoquinas y especies reactivas de oxígeno; de igual forma, se activan el complemento y las vías de coagulación, lo que hace que se intensifique la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la disfunción endotelial, celular y cardiovascular. Así mismo, se origina una disfunción orgánica que se complementa con las alteraciones en los procesos homeostáticos del sistema inmune y neuroendocrino, que tienen cierta implicación en la alteración de la energía celular y, por ende, en las funciones endoteliales y epiteliales (Figura1). (2)

Figura 1. Reacción proinflamatoria asociada a la sepsis.



Modificado de Teggett A y colaboradores. 2020.(2).

A través del tiempo la definición y diagnóstico de sepsis ha sufrido ciertas modificaciones (Tabla 1). En la actualidad su diagnóstico se rige bajo la definición de Sepsis-3 complementada con biomarcadores como proteína C-reactiva, procalcitonina, lactato y citoquinas. Sin embargo, la complejidad de diagnóstico que tiene la sepsis y el incremento en su índice de mor-

talidad, ha llevado a la OMS y la OPS a solicitar a las entidades de salud establecer nuevos planes de organización para su prevención, diagnóstico y tratamiento (1), que incluyan la investigación de biomarcadores mucho más específicos y sensibles que permitan realizar un diagnóstico temprano y evitar las complicaciones asociadas.

Tabla 1. Actualización de los criterios para el diagnóstico de sepsis

Evolución de la Definición de Sepsis
Conferencia del Consenso del Colegio Estadounidense de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos
Sepsis-1 (1991)
Se le describe como “una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a una infección”, que debe presentar al menos dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre mayor de 38°C • Taquicardia mayor de 90 latidos por minuto • Taquipnea mayor de 20 respiraciones por minuto • Alteración del nivel de conciencia • Leucocitosis mayor de 12.000/μL o leucopenia menor de 4.000/μL (1,3)
Consenso Americano sobre Sepsis
Sepsis-2 (2001)
Introduce el término de sepsis grave, definida como la presencia de sepsis establecida mediante los criterios SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (4) con inclusión de la hipoperfusión sanguínea y la disfunción de al menos dos órganos. De igual manera, define shock séptico como sepsis con: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión persistente, que requiere el uso de vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) por lo menos en 65 mmHg • Hipoperfusión sanguínea a pesar de realizar reanimación con líquidos (3).
Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico
Sepsis-3 (2016)
Determina la sepsis como una disfunción orgánica mortal o un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas, causadas por una respuesta desregulada del huésped a la infección, que puede presentar un aumento en la puntuación SOFA de 2 o más puntos, por lo que se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10%. Así mismo establece el shock séptico como un agravamiento de la sepsis que requiere: <ul style="list-style-type: none"> • El uso de vasopresores para mantener la presión arterial media en 65 mmHg, • Lactato sérico > 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia, Es decir, sepsis más una disfunción orgánica cardiovascular, celular y metabólica con un mayor riesgo de mortalidad. En esta actualización se elimina el término de sepsis grave y se establecen solo sepsis y shock séptico (3)

El objetivo de este trabajo es, presentar los biomarcadores de uso común y profundizar en los biomarcadores emergentes para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la sepsis y el shock séptico.

Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de literatura en las bases de da-

tos SciELO, PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y Scopus, enfocada en la selección de artículos en inglés y español publicados de preferencia en los últimos 5 años. La revisión sistemática estuvo dirigida a artículos de revisión, artículos originales y metaanálisis, que recopilarán información sobre biomarcadores actuales y emergentes con utilidad demostrada para el pronóstico, diagnóstico y seguimiento de la sepsis y el shock séptico.

Biomarcadores de uso actual

Citoquinas

Las citoquinas, proteínas encargadas de la comunicación entre células, son responsables de activar receptores específicos en la membrana celular y regular funciones como la quimiota-

xis y la proliferación y diferenciación celular. Así mismo, actúan como promotores e inhibidores del proceso inflamatorio. En situaciones de inflamación o infección se observa un incremento en los niveles de citoquinas en la sangre, lo que ha llevado a postular su utilidad como biomarcadores para sepsis (Tabla 2) (5).

Tabla 2. Citoquinas y sepsis

Citoquina	Origen	Cinética	Función	Utilidad en Sepsis
IL-6	Linfocitos T, macrófagos y células endoteliales (6, 5).	Aumenta dentro de las 2-6 horas a partir del inicio de la infección y antes de la aparición de signos o síntomas de la misma (7).	-Proinflamatoria y antiinflamatoria (7). -Activación de células B (7). -Promoción de la secreción de anticuerpos (7). -Estimulación de la diferenciación de células T citotóxicas (7).	- Es un indicador de la intensidad de la respuesta inflamatoria (6). -En shock séptico se correlaciona con la morbimortalidad de los pacientes (8, 9). -No se considera específica de infección bacteriana debido a que se eleva en otros procesos no bacterianos (8, 9).
IL-8	Monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales (7,10).	Sus niveles aumentan dentro de las 2-4 horas del inicio de la infección (7).	-Proinflamatoria (10). -Recluta y activa otras células proinflamatorias, especialmente neutrófilos (10).	-Se incrementa de manera progresiva con el estadio de la sepsis (8). -En comparación con la procalcitonina no aporta información útil con respecto al pronóstico de la enfermedad (8).
TNF- α	Se origina de la escisión de una proteína transmembranal y es segregada por macrófagos, monocitos y células dendríticas (7, 8).	Se incrementa dentro de las 2-4 horas posteriores a la inflamación (11).	-Proinflamatoria (7, 8). -Estimula la producción de citoquinas (7, 8).	-Dilata y aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos (7). -Está implicado en el desarrollo de edemas, hipovolemia e hipoproteinemia (7). -Se relaciona con el desarrollo de estados febriles y la estimulación de la producción de IL-6 e IL-8 (7).
IL-10	Es segregada por granulocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK y células T y B (7, 10).	Sus niveles alcanzan el pico a las 48 h y se mantienen por 3 a 5 días (13).	-Antiinflamatoria (7, 12). -Tiene papel en el control de las respuestas autoinmunes (10).	-Se incrementa en sepsis de origen micótico (7). -Se eleva significativamente en sepsis en relación con SRIS (14). -Es un factor coadyuvante en la inmunosupresión y por ende en la mortalidad (14). -Permite pronosticar el desarrollo de insuficiencia orgánica (14). -Su incremento se relaciona con el aumento de la IL-6 en pacientes con sepsis grave (14).

Otros Biomarcadores

En la Tabla 3 se resumen otros biomarcadores de utilidad, debido a su

papel decisivo en la identificación temprana, monitoreo y evaluación de la respuesta al tratamiento de la enfermedad.

Tabla 3. Otros biomarcadores usados actualmente

Nombre	Características bioquímicas	Cinética	Función	Utilidad clínica
Proteína C reactiva (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> -Proteína no glicosilada (15, 16). -Se sintetiza en hígado, macrófagos, linfocitos, adipocitos, células del músculo liso y células epiteliales (15, 16). -Peso molecular: 118.000 a 144.000 Daltons (5,7). -Se estimula por IL-6, IL-1β, TNF-α (7, 17). 	<p>Se eleva de 6-12 horas de inicio de la infección, alcanzando sus niveles máximos dentro de las 48-50 horas (18).</p>	<p>Promueve los siguientes procesos (15,19):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Inflamación. -Oxidación de lipoproteínas. -Proliferación celular. -Fagocitosis bacteriana. -Expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. -Posibilita la fagocitosis de las células dañadas de tejido necrótico. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ayuda al seguimiento de la respuesta a la antibioticoterapia (18, 20). -En adultos con terapia de corticosteroides pierde especificidad (18, 20).
Procalcitonina (PCT)	<ul style="list-style-type: none"> -Proteína producida en las células C de la glándula tiroides como precursor de la calcitonina (5,7). -Número de aminoácidos: 116 (5,7). -Peso molecular: 13-14 kDa (5,7). -En infecciones bacterianas se sintetiza en monocitos, macrófagos (16, 26), tejido endotelial y células parenquimatosas de: hígado, riñón, pulmón e intestino. (7, 21). 	<ul style="list-style-type: none"> -Vida media: 20-24 horas (22). -Se incrementa de 6-12 horas post infección bacteriana (22). -En sepsis se eleva a las 2-4 horas posteriores al inicio (22). 	<ul style="list-style-type: none"> -Es precursora de la calcitonina, hormona encargada de la regulación del calcio sérico (5, 22). -Sus valores en circulación son muy bajos (< 0,05 ng/ml) (5, 22). - Su principal función diferenciar si la infección es de origen bacteriano o viral, incrementándose más en la bacteriana (23). 	<ul style="list-style-type: none"> -Se disminuye hasta un 50% en las primeras 24 horas cuando el organismo responde al tratamiento con antibióticos (22). -Valores diagnósticos para sepsis: sensibilidad (42 - 97%); especificidad (48-100%) (24). -Se eleva en otras patologías no bacterianas como malaria, síndromes neoplásicos y cáncer, lo que disminuye su especificidad para sepsis (23).
Lactato	<p>Es el producto final de la glucólisis anaerobia (25).</p>	<p>Se incrementa antes de las 3 horas del inicio de la sepsis (26).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Tiene acciones antiinflamatorias e inmunomoduladores (25). -Debido a su transporte inter e intracelular, interviene en la reparación de tejidos (25). 	<ul style="list-style-type: none"> -Su disminución durante los procesos sépticos refleja mejora en la perfusión capilar (27, 28). -En disfunción hepática, cirugías cardíacas y estados de sepsis, se incrementa por fallas en su aclaramiento (27, 28).

Los biomarcadores anteriormente descritos no son 100% específicos para el diagnóstico de sepsis, debido a que se elevan en otras pa-

tologías que cursan con episodios infecciosos e inflamatorios. (6, 22, 29). Por lo anterior, se han potenciado investigaciones que conduzcan a

la identificación de biomarcadores emergentes con mayor sensibilidad y especificidad para sepsis.

Biomarcadores emergentes

suPAR

La forma soluble del receptor activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (suPAR), fue descubierto en 1990 por investigadores daneses, quienes lo describieron como un biomarcador relacionado con el cáncer (6). Se expresa en monocitos, linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos y tiene diversas funciones como la adhesión, señalización y proliferación celular, migración, quimiotaxis y activación inmune (5, 30, 31). Se identifica en diferentes fluidos corporales como orina, sangre, plasma, suero y líquido cefalorraquídeo (32, 33).

Sus niveles son estables en estados fisiológicos (32) por lo que su incremento es indicativo de la activación del sistema inmune (5, 32, 33), condición que permite considerar al suPAR como marcador del estado inflamatorio (32) que se genera en patologías como la artritis, fibrosis hepática, malaria, VIH, tuberculosis e infecciones por bacterias (6, 32, 33).

Este biomarcador ha demostrado una utilidad moderada en el diag-

nóstico de sepsis, con una sensibilidad y especificidad aceptables. Se considera especialmente útil para diferenciar entre SRIS y sepsis (32). Tiene un importante valor predictivo de mortalidad, asociado con mayores puntuaciones SOFA y APACHE II en pacientes no sobrevivientes (31), característica que sustenta su relevancia en el pronóstico de la sepsis (30, 31, 32, 33). En comparación con otros biomarcadores como PCT y PCR, suPAR presenta una mayor especificidad, lo cual hace que se posicione como un complemento eficaz en los esquemas diagnósticos y pronósticos de la sepsis (32).

Resistina

La resistina es una hormona proteica con peso de 12,5 kDa, que en el 2001 fue identificada como un ortólogo de la familia de partículas semejantes a la resistina murina (34). Es producida por células mononucleares, células de la médula **ósea**, macrófagos, neutrófilos y adipocitos, por lo que en la actualidad se le considera como una adipocitoquina (35). Participa en procesos proinflamatorios, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), adipogénesis, desarrollo de resistencia a la insulina, elevación de la producción de citoquinas proinflamatorias e inestabilidad de la placa aterosclerótica (7, 36).

Ha sido asociada con ciertas afecciones inflamatorias como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, enfermedades renales y cardiovasculares, traumatismos y sepsis (34). Se ha relacionado con inflamaciones que cursan con presencia o ausencia de microorganismos, evidenciándose una mayor concentración en infecciones originadas por helmintos, bacterias y virus (36). Cabe destacar que el lipopolisacárido (LPS) contribuye a que la resistina tenga una expresión más fuerte (36), probablemente porque esta converge en un sitio de unión con él en TLR 4. Por lo tanto, la interconexión del TLR4 con los microorganismos gramnegativos que cuentan con gran cantidad de LPS, puede llegar a afectar la producción de esta adipocina (34).

Sus incrementos se han relacionado con episodios de sepsis grave y shock séptico (36), debido a que participa junto con otras citoquinas inflamatorias en la generación de un sistema que conlleva a la falla orgánica y la coagulación intravascular diseminada (CID). Así mismo, se ha asociado con IL-1 β , IL-6, IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), por lo que posiblemente también interviene en la respuesta proinflamatoria que conlleva a deterioro endotelial vascular (35).

En la actualidad, la resistina se identifica como un biomarcador relevante en el contexto de la sepsis, debido a que permite demostrar la severidad de la respuesta inflamatoria y el pronóstico de los pacientes. Su capacidad para predecir disfunciones orgánicas tempranas, que se refleja en sus altos niveles desde el inicio de la condición séptica, junto con su relación con los puntajes de gravedad como SOFA (36) y con otros biomarcadores inflamatorios, fortalece la teoría de su utilidad en el análisis de la evolución y el desenlace de la infección (34, 35). La evidencia propone que la resistina podría ser un elemento clave para identificar casos de sepsis grave y mortalidad asociada (34, 35).

Proteína de cálculo pancreático

En 1980 distintos investigadores describieron la litostatina y la proteína regeneradora 1 (Reg I) como moléculas totalmente diferentes. Más adelante se identificó que dichas proteínas tenían ciertos aspectos en común como estructura, síntesis en células acinares pancreáticas y secreción en el duodeno, por lo que fueron denominadas como proteína de cálculo pancreático (PSP) (37). Pesa 16 kDa y es producida por las células acinares pancreáticas, células paneth intestinales, células betainsulares, y células gástricas fúndicas (5, 38). Tiene

como funciones el favorecimiento de las respuestas proliferativas en la regeneración de células beta, la reconstrucción epitelial, la prevención de la formación de cálculos al actuar como inhibidor de la precipitación del carbonato cálcico en el jugo pancreático (5), la identificación de estrés sistémico, la detección de lesiones en vísceras lejanas y la proliferación celular, debido a su regulación con respecto a la IL-6 y otras citoquinas liberadas en daños tisulares (37). Se debe destacar que recientemente se propuso que la PSP activa los neutrófilos en la fase inicial de las infecciones al regular el incremento de los marcadores de activación CD11b y CD62L y estimula la agregación bacteriana, lo que permite considerar que su funcionalidad es mucho más extensa (39, 40,41).

Se han registrado niveles elevados de PSP en pancreatitis aguda y crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal diabética, diabetes mellitus tipo 2, patologías gastrointestinales malignas y procesos traumatizantes que resultan en sepsis (5, 37). También se ha evidenciado que las concentraciones de PSP predicen los episodios tanto infecciosos como sépticos en traumas, cirugía cardíaca de emergencia y UCI (40). De igual manera, de forma más efectiva que la PCT, permite diferenciar la sepsis del SRIS (42).

Por su incremento previo a las manifestaciones clínicas de infección y sepsis, la PSP se postula como marcador temprano de estas condiciones, destacando su precisión, sensibilidad y elevada especificidad diagnóstica en comparación con otros biomarcadores (43). Así mismo, tiene valor pronóstico ya que se asocia con la gravedad de las disfunciones orgánicas y la predicción de eventos intrahospitalarios fatales (37, 42, 44, 45).

La valoración conjunta de la PSP con la puntuación SOFA en pacientes quemados y en servicios de urgencias, así como su elevación 72 horas antes de la manifestación de la sepsis, podría llegar a ser útil en la identificación preclínica y el reconocimiento inicial de esta condición en estos individuos (39, 40, 41, 46).

Su medición es sencilla debido a que su cuantificación se puede llevar a cabo a través de métodos que incluyen enzimoimmunoanálisis como los tipos sándwich, pruebas de análisis junto al paciente (POCT) e inmunocromatográfica, entre otros (37), lo que ha permitido un diagnóstico rápido y preciso de la sepsis facilitando así, un tratamiento mucho más efectivo (47). Todas estas características permiten postular a la PSP como un biomarcador prometedor, que se debería incluir en la puntuación de sepsis.

Fibronectina

La fibronectina (FN) es una proteína multifuncional que tiene dos formas: La denominada fibronectina plasmática (pFN), que se genera de forma soluble e inactiva en los hepatocitos, circula a nivel sanguíneo e interviene en la curación de heridas; y otra forma celular insoluble (cFN), que es sintetizada por diversas células y se almacena a nivel celular como parte de la matriz extracelular. Esta forma que ayuda en la adhesión, activación, agregación y acción procoagulante de los trombocitos, posee dos dominios (A y B), que dan origen a las isoformas EDA y EDB. Estas últimas no se evidencian o se encuentran en pequeñas concentraciones en los individuos sanos (48, 49).

La FN está implicada en la disponibilidad de factores de crecimiento y el desarrollo embrionario. En infecciones y procesos inflamatorios facilita la interacción entre los fagocitos y actúa como un blanco para numerosas proteínas bacterianas, ya que junto con la integrina y las proteínas de unión a la fibronectina (FnBP) crea una conexión que facilita la colonización de bacterias a nivel endotelial y epitelial (48, 49).

A su vez, las isoformas EDA y EDB se relacionan con la reestructuración de tejidos, diferenciación y proliferación

celular, inflamación y desarrollo tumoral (48, 49,50), lo que les otorga un papel fisiológicamente importante en el mantenimiento de la salud humana. Sin embargo, su desregulación se ha relacionado con el desarrollo de patologías como la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar y hepática, la diabetes y el cáncer (48).

La importancia de la FN en la sepsis aún no se comprende totalmente, no obstante, desde la década de 1980 se ha logrado evidenciar que sus niveles plasmáticos disminuyen de forma drástica en los individuos con quemaduras graves y sepsis, especialmente en aquellos que presentan dicha complicación de origen fúngico (48, 50).

Con respecto a sus valores diagnósticos, la pFN destaca por su relación negativa con la puntuación SOFA, lo cual ha hecho que supere a otros biomarcadores de uso actual, ya que permite un análisis más preciso y una oportuna toma de decisiones en pacientes con sepsis. También se ha demostrado una fuerte asociación de los niveles disminuidos de la pFN y niveles elevados de EDA, con la severidad y mortalidad en los pacientes con sepsis (48). Sin embargo, la variabilidad en las concentraciones de pFN durante las diferentes fases de la sepsis y su posible relación con el deterioro hepático resaltan la necesidad de llevar a cabo más investigaciones (50).

Proadrenomedulina de la región media (MR -proADM)

La pro-ADM es un péptido de 164 aminoácidos, que proviene de la escisión de la pre-pro-ADM. Al dividirse la pro-ADM da origen a dos péptidos activos, la adrenomedulina (ADM) y el péptido N-terminal de la proadrenomedulina (PAMP); y a una región media (MR-proADM) que está conformada por 45- 92 aminoácidos. Aunque esta molécula no posee actividad biológica es la que se cuantifica a nivel plasmático debido a que es más estable a nivel serológico y a que se sintetiza en relación 1:1 con la ADM, lo que refleja las concentraciones de esta (5, 24).

La MR-proADM es un péptido vasodilatador que se encuentra ampliamente distribuido en los tejidos durante el estrés celular (24). Sus niveles reflejan el daño endotelial, la afección microcirculatoria y la desregulación hemodinámica (24, 51,52). Se eleva en disfunciones cardíacas, pulmonares, renales, cerebrales, tumorales y en cursos infecciosos, sin importar la etiología. Estos últimos cursan con las concentraciones más elevadas (43, 52).

Se ha sugerido que es un biomarcador de infección grave que permite evaluar el pronóstico, la necesidad de ingreso a la UCI, el riesgo de fa-

llecer en individuos con infecciones localizadas o en estados de sepsis o shock séptico y que estratifica la gravedad de la enfermedad. A su vez se asocia con el tiempo y la mortalidad hospitalaria, demostrando un valor predictivo negativo (VPN) independiente de mortalidad del 96% al décimo día y del 94% a los 28 días de iniciado el proceso séptico (24, 51, 52, 53,54). Así mismo, se ha evidenciado que tiene sensibilidad a la respuesta al tratamiento antimicrobiano, lo que lo convierte en una herramienta prometedora para monitorear la eficacia terapéutica (43). Con base en los aspectos evidenciados es posible destacar que la MR-proADM es una herramienta valiosa en el manejo clínico de pacientes con sepsis.

Amiloide A sérico

El amiloide A sérico (SAA) es una apolipoproteína de fase aguda, que se produce en el hígado, células endoteliales y monocitos. Es liberada tras la presencia de infecciones o traumas (7) y sus concentraciones están influenciadas por las citoquinas IL-1, IL-6, IL-1 β TNF- α y los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas (7, 55, 56). Interviene en distintos procesos como la quimiotaxis, la inmunomodulación, la reestructuración de tejidos y la modulación de IL-10, IL-23 e IL-33 (7, 56). El SAA está compuesto de 4

isotipos, de los cuales el SAA1 es el que se encuentra en mayor concentración a nivel serológico (56).

Sus concentraciones se incrementan en sepsis, hemorragia intraventricular y traumatismos generados por el parto y la asfixia (55). A su vez, interactúa en patologías de origen inflamatorio, angiogénesis y progresión tumoral (56).

Debido a su rápida y fuerte elevación en las primeras fases de la sepsis y a su rendimiento (especificidad del 92% y sensibilidad del 78%), se ha postulado al amiloide A sérico como un posible biomarcador para el diagnóstico de esta complicación en pacientes con traumatismos graves (7, 55, 57).

Su capacidad para incrementarse de forma consistente y mantenerse elevado en comparación con la PCR y la PCT, lo cataloga como un elemento valioso tanto para la detección de sepsis como para la monitorización de la efectividad del tratamiento antibiótico (55). De manera complementaria, se ha constatado que la combinación de SAA con estos biomarcadores mejora significativamente el rendimiento diagnóstico, particularmente en casos de urosepsis (58). Por otro lado, su potencial para diferenciar entre sepsis y SIRS es prometedor, sin embargo, se requieren más investigaciones para validar su utilidad en diferentes contextos clínicos (56).

Angiopoyetinas

Las angiopoyetinas son glicoproteínas que comparten similitud en su estructura proteica, que consta de un dominio de super agrupación, un dominio en espiral rico en hélice α en el terminal N y un dominio en el terminal C que es similar al FN. Este último dominio permite determinar si la angiopoyetina está en su forma activa o no (59). De las cuatro angiopoyetinas presentes en el ser humano, solo las Angpt-1 y Angpt-2 están relacionadas con sepsis y shock séptico ya que actúan sobre la angiogénesis (30), y estas patologías cursan con complicaciones a nivel circulatorio.

La Angpt-1 está compuesta por 498 aminoácidos, es secretada por las células del músculo liso vascular, pericitos, gránulos alfa de las plaquetas y células mesenquimales (59, 60). Tiene actividad antiinflamatoria y promueve que las células endoteliales sean estables, perduren y se desarrollen correctamente (30). En condiciones normales la Angpt-1 se une al receptor tipo tirosina quinasa transmembrana Tie2, generando estabilidad en el endotelio y favoreciendo la angiogénesis (59, 60).

La Angpt-2 está compuesta por 496 aminoácidos, es secretada directamente por las células endoteliales de forma autocrina, se almacenan en

los cuerpos de Wibel-Palade (59, 60) y es liberada por citoquinas (59). En presencia de algún estrés físico como inflamación e infección, la Angpt-2 se une al receptor Tie2 y de manera antagónica a la Angpt-1, provoca la desestabilización de las células endoteliales al inhibir las señalizaciones de Tie2. Esto permite la expresión de moléculas de adhesión para leucocitos y el aumento de proteínas procoagulantes, que son manifestaciones propias de sepsis y shock séptico (60). Por ello, se ha planteado que la Angpt-2 sirve como biomarcador para el diagnóstico y estratificación de sepsis.

En relación con su utilidad clínica, se ha demostrado que en individuos con sepsis que cursan con alguna enfermedad de base como insuficiencia respiratoria, los niveles séricos de Angpt-1 y Angpt-2 se encuentran levemente aumentados con respecto al valor de referencia, mientras que en el shock séptico solo aumenta de manera significativa la Angpt-2, esto permite realizar la diferenciación de estadios de sepsis y shock séptico. Así mismo, en pacientes que fallecen a causa de shock séptico, solo se encuentra elevada la Angpt-2, lo que la postula como biomarcador de mortalidad (61, 62, 63,64).

Quemerina

La quemerina es una adipocina secretada principalmente por los adipocitos, pero también puede ser producida por las células epiteliales del hígado, piel, páncreas, glándulas suprarrenales, riñones y pulmones (65, 66). En su estado activo se compone de 143 aminoácidos y tiene un peso de 16 kDa, en contraste, en su estado inactivo como proquemerina está compuesta por 163 aminoácidos y tiene un peso de 18 kDa (67).

Es responsable de regular diversos procesos biológicos que incluyen la adipogénesis, la homeostasis de la glucosa, la angiogénesis y la miogénesis, actuando además como molécula proinflamatoria que desencadena daño tisular (65, 68). Sus incrementos se correlacionan con obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina (67) y enfermedades inflamatorias y autoinmunes (65) como síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal crónica y pancreatitis crónica (68). Se encuentra en estudio su papel en las patologías tumorales (65, 67).

La aplicabilidad en clínica de esta adipocina aún sigue en estudio, debido a que es una proteína multifuncional y está presente en diversas patologías, sin embargo, se han realizado diver-

sos acercamientos en diferentes poblaciones.

En sepsis y shock séptico se ha observado una elevación inicial de los valores séricos de quemerina con disminución progresiva a la semana siguiente del inicio de la sintomatología, sin alcanzar la normalidad; no obstante, sus niveles se conservan más elevados en el shock séptico, lo que permite postular que el estudio de la cinética de esta adipocina serviría como biomarcador del inicio de sepsis y shock séptico (65).

También se ha propuesto a la quemerina como un biomarcador temprano de co-infección de sepsis con bacterias gram positivas tales como *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, ya que se ha observado un aumento significativo en pacientes sépticos que cursan con infecciones por estos microorganismos (69).

Pentraxina-3

La pentraxina-3 (PTX3) pertenece a la superfamilia de las proteínas pentaméricas de cadena larga, lo que la hace una proteína de fase aguda (70). Por ello, se considera una molécula homóloga a la PCR (71); sin embargo, se diferencia en su estructura, ubicación genética, reconocimiento del li-

gando, origen celular y señalización de inducción (72).

La PTX3 es un componente de la inmunidad humoral innata inducida por inflamación y es liberada por los neutrófilos, monocitos y células endoteliales vasculares, por lo que se conoce inicialmente como marcador de inflamación microvascular (73, 74). Está involucrada en la fase temprana de la inflamación, activando la vía clásica del complemento (75).

Los valores séricos de la PTX3 son bajos (<2 ng/mL), pero ante un proceso infeccioso aumentan entre 6-8 horas como respuesta a la degranulación de los neutrófilos, contrario a la PCR que a pesar de su rápida liberación presenta picos elevados luego de 24 horas (72). La elevación de PTX3 se ha asociado con procesos infecciosos como tuberculosis, dengue, meningitis, sepsis y shock séptico, condiciones en las que se presentan valores más altos (76), debido a ello se postula como posible biomarcador de estas dos últimas patologías.

Los estudios realizados hasta este momento han descrito que la PTX3 se incrementa al inicio de la sepsis por estímulo de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β (70, 71, 72,73), disminuyendo progresivamente sus concentraciones durante el proceso de recuperación de forma concomi-

tantemente con la sintomatología del paciente, y de manera paralela con otros biomarcadores como la PCR, PCT y algunas citoquinas proinflamatorias (76). Así mismo, se postula su papel como marcador predictivo, ya que elevaciones marcadas se asocian con mayor índice de mortalidad (77). De igual manera, se ha observado que su medición conjunta con IL-6 mejora su valor diagnóstico y predictivo (74).

A pesar de ello, se requieren realizar más estudios que permitan evaluar la efectividad de la valoración de la PTX3 como biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de sepsis y shock séptico.

sTREM-1

El receptor desencadenante expresado en células mieloides-1 (TREM-1) pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales se encuentran en células inmunes y no inmunes (78). Se expresa principalmente en la superficie de neutrófilos, monocitos, macrófagos y fagocitos activados, así como en células endoteliales hepáticas y epiteliales gástricas, cuando existe un proceso inflamatorio (78, 79). Se puede encontrar presente también en fluidos corporales como el plasma, líquido pleural, lavado bronco alveolar, esputo, orina y líquido cefalorraquídeo, lo

que genera mayor interés en su implementación (79, 80).

El TREM-1 modula la respuesta inmunitaria intensificando o reduciendo la señal del receptor tipo Toll (TLR), lo que conlleva a que la activación del TLR4 estimule a TREM-1 y este adopte su forma soluble (sTREM-1) por acción de la metaloproteinasa (81). Dentro de sus funciones está el activar la respuesta inflamatoria en presencia de infección bacteriana y liberar mediadores proinflamatorios (IL-1 β y TNF- α) a la circulación (81).

Los estudios realizados reflejan que el aumento de sTREM-1 como respuesta a la activación de leucocitos mieloides en reacción a una infección bacteriana, es indicativo del desarrollo de sepsis, observándose que su expresión en inflamaciones no infecciosas es deficiente. También se ha demostrado que tiene un incremento mayor en pacientes que sobreviven y que se correlaciona eficazmente con la puntuación SOFA, lo cual lo convierte en un posible biomarcador de diagnóstico y pronóstico (78, 79, 80, 81,82).

De otro lado, en neumonía por SARS-Cov-2 el sTREM-1 ayuda a identificar la población con mayor riesgo de generar sepsis, demostrándose sensibilidades de 94% para predecir la mortalidad a 30 días (81). De igual manera, el aumento de sTREM-1 en

sepsis está asociado con disfunción endotelial y disfunción orgánica múltiple, correlacionando sus valores con los biomarcadores ICAM-1 y VCAM-1 (82).

Conclusión

Aunque se ha avanzado significativamente en la identificación de biomarcadores que permiten realizar un diagnóstico y manejo temprano de la sepsis y el shock séptico en diferentes tipos de poblaciones, se siguen presentando variables que han impedido la identificación del marcador ideal. Dentro de ellas se encuentran la falta de especificidad derivada de que estas moléculas se elevan en otras condiciones patológicas, la variada sensibilidad observada ante la presencia de condiciones asociadas y la no definición de su aporte específico al diagnóstico y seguimiento del paciente séptico. Por ello, es necesario seguir indagando sobre nuevos biomarcadores con utilidad clínica real.

Referencias

1. 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. *Chest*. 1992; 101(6): 1644-1655. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)38415-X/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)38415-X/abstract)
2. Teggert A, Datta H, Ali Z. Biomarkers for point-of-care diagnosis of sepsis. *Micromachines (Basel)*. 2020; 11(3):286. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7143187/>
3. 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(8):801-810. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4968574/>
4. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019; 23(1):374. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6880479/>
5. Holgado AH, de Guadiana LG, Fernández-Carballido A, Otón DA. Biomarcadores empleados en sepsis: Un review. *ANALES RANF*. 2017; 83(2):175-187. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6661967>
6. Molano Franco D, Gómez Duque M, Beltrán E, Villabón González M, Robayo Valbuena IF, Franco LF, et al. Medicina de precisión en sepsis: utilidad de los biomarcadores en pacientes biomarcadores en pacientes críticamente enfermos. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2020; 29(2):75-83. <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/973>
7. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *MÉD.UIS*. 2019; 32(3):35-47. <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/10249/10178>
8. Londoño Agudelo JM, Niño Pulido CD, Hoyos Vanegas NA, Jaimes Barragán FA. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. *IATREIA*. 2013; 26(4): 457-466. <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/14298>

9. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013; 40(5): 358–365. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3806047/>
10. Jacobs L, Wong HR. Emerging infection and sepsis biomarkers: will they change current therapies?. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14(10): 929–941. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5087989/>
11. Balayan S, Chauhan N, Kumar P, Chandra R, Jain U. Fabrication of a sensing platform for identification of tumor necrosis factor-alpha: a biomarker for neonatal sepsis. *3 Biotech*. 2022; 12(1):37. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8733138/>
12. Zhang W, Wang W, Hou W, Jiang C, Hu J, Sun L, et al. The diagnostic utility of IL-10, IL-17, and PCT in patients with sepsis infection. *Front Public Health*. 2022; (10):923457. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9355284/>
13. Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J. Conocimientos Actuales En La Fisiopatología De La Sepsis. *Med Intensiva*. 2005; 29(3):135-41. <https://medintensiva.org/es-conocimientos-actuales-fisiopatologia-sepsis-articulo-13074185>
14. Potjo M, Theron AJ, Cockeran R, Sipholi NN, Steel HC, Bale T v, et al. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist distinguish between patients with sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Cytokine*. 2019; 120: 227-233. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466619301310?via%3Dihub>
15. Bhattacharya S, Munshi C. Biological significance of C-reactive protein, the ancient acute phase functionary. *Front Immunol*. 2023; 14:1238411. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1238411/full>
16. Pohanka M. Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors (Basel)*. 2022; 12(5):344. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9138282/>
17. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories?. *Clin Chem Lab Med*. 2023; 61(9):1540-1545. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2023-0086/html>
18. Hassan J, Khan S, Zahra R, Razaq A, Zain A, Razaq L, et al. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Predictors of Sepsis and in Managing Sepsis in Postoperative Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 14(11):e31067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475186/>
19. Kushner I. C-reactive protein – My perspective on its first half century, 1930-1982. *Front Immunol*. 2023; 14:1150103. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1150103/full>
20. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020; 24(1):287. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7273821/>
21. D’Onofrio V, Heylen D, Pusparum M, Grondman I, Vanwalleghem J, Meersman A, et al. A prospective observational cohort study to identify inflammatory biomarkers for the diagnosis and prognosis of patients with sepsis. *J Intensive Care*. 2022; 10(1):13. <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-022-00602-x>
22. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 23, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>

23. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(7):e01851-19. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7315022/>
24. Cander B, Visneci EF, Karaoglan O, Cakmak F, Tuncar A, Taslidere B. Diagnostic and prognostic value of MR-pro ADM, procalcitonin, and copeptin in sepsis. *Open Medicine.* 2023;18(1): 20230865 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10787304/>
25. Yang K, Fan M, Wang X, Xu J, Wang Y, Gill PS, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis. *Science Advances.* 2022;8(17): eabm8965. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9045716/>
26. Dartiguelongue JB. Biological significance and clinical utility of lactate in sepsis. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2024; 122 (2): e202310149 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38153988/>
27. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now?. *Crit Care Clin.* 2020;36(1):115-124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733674/>
28. Chaudhry S, Haroon F, Irfan Waheed KA, Victor G, Shahzad M, Fatima B. Blood Lactate Levels And Lactate Clearance As Predictors Of Mortality In Neonatal Sepsis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(3):438-441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36377152/>
29. Santistevan León KM, Durán Pincay YE. Biomarcadores diagnósticos de sepsis y shock séptico. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria Pentaciencias.* 2023; 5 (3):413-23. <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/558>
30. Pregernig A, Müller M, Held U, Beck-Schimmer B. Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):125. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6841861/>
31. Nasr El-Din A, Abdel-Gawad AR, Abdelgalil W, Fahmy NF. Evaluation of sTREM1 and suPAR Biomarkers as Diagnostic and Prognostic Predictors in Sepsis Patients. *Infect Drug Resist.* 2021;14:3495-3507. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8418360/>
32. Huang Q, Xiong H, Yan P, Shuai T, Liu J, Zhu L, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of suPAR in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock.* 2020;53(4):416-425. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7069396/>
33. Efat A, Shoeib SA, Arafa AF, Dawod AA, Abd ElHafez MA, Abd ElMohsen EA, et al. Thrombo-inflammatory biomarkers to predict sepsis outcome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211048561. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8521754/>
34. Bonenfant J, Li J, Nasouf L, Miller J, Lowe T, Jaroszewski L, et al. Resistin Concentration in Early Sepsis and All-Cause Mortality at a Safety-Net Hospital in Riverside County. *J Inflamm Res.* 2022;15:3925-3940. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9289958/>
35. Ebihara T, Matsumoto H, Matsubara T, Matsuura H, Hirose T, Shimizu K, et al. Adipocytokine Profile Reveals Resistin Forming a Prognostic-Related Cytokine Network in the Acute Phase of Sepsis. *Shock.* 2021;56(5):718-726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606478/>

36. Bonaventura A, Carbone F, Vecchié A, Meessen J, Ferraris S, Beck E, et al. The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: Results from the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13333. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13333>
37. Fidalgo P, Nora D, Coelho L, Pova P. Pancreatic Stone Protein: Review of a New Biomarker in Sepsis. *J Clin Med.* 2022;11(4):1085. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8880320/>
38. Bottari G, Caruso M, Paionni E, De Luca M, Romani L, Pisani M, et al. Accuracy of Pancreatic Stone Protein for diagnosis of sepsis in children admitted to pediatric intensive care or high-dependency care: a pilot study. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):134. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10559422/>
39. Niggemann P, Rittirsch D, Buehler PK, Schweizer R, Giovanoli P, Reding T, et al. Incidence and Time Point of Sepsis Detection as Related to Different Sepsis Definitions in Severely Burned Patients and Their Accompanying Time Course of Pro-Inflammatory Biomarkers. *J Pers Med.* 2021;11(8):701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34442346/>
40. Klein HJ, Niggemann P, Buehler PK, Lehner F, Schweizer R, Rittirsch D, et al. Pancreatic Stone Protein Predicts Sepsis in Severely Burned Patients Irrespective of Trauma Severity: A Monocentric Observational Study. *Ann Surg.* 2021;274(6):e1179-e1186. <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/186091/>
41. de Hond TAP, Oosterheert JJ, van Hemert-Glaubitz SJM, Musson REA, Kaasjager KAH. Pancreatic Stone Protein as a Biomarker for Sepsis at the Emergency Department of a Large Tertiary Hospital. *Pathogens.* 2022;11(5):559. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9145478/>
42. Pugin J, Daix T, Pagani JL, Morri D, Giacomucci A, Dequin PF, et al. Serial measurement of pancreatic stone protein for the early detection of sepsis in intensive care unit patients: a prospective multicentric study. *Crit Care.* 2021;25(1):151. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8056692/>
43. Antari V, Skoura L, Hatzipantelis E, Tsinopoulou VR, Papakonstantinou K, Protonotariou E, et al. Kinetics and Role of Pancreatic Stone Protein and Midregional Proadrenomedullin as Predictors of Sepsis and Bacteremia in Children with Hematological Malignancies. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2023;15(1): e2023065. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38028393/>
44. Filippidis P, Hovius L, Tissot F, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al. Serial monitoring of pancreatic stone protein for the detection of sepsis in intensive care unit patients with complicated abdominal surgery: A prospective, longitudinal cohort study. *J Crit Care.* 2024;82:154772. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883-9441\(24\)00259-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883-9441(24)00259-4)
45. Prazak J, Irincheeva I, Llewelyn MJ, Stolz D, García de Guadiana Romualdo L, Graf R, et al. Accuracy of pancreatic stone protein for the diagnosis of infection in hospitalized adults: a systematic review and individual patient level meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):182. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8164316/>
46. Saleh NY, Aboelghar HM, Garib MI, Rizk MS, Mahmoud AA. Pediatric sepsis diagnostic and prognostic biomarkers: pancreatic stone protein, copeptin, and apolipoprotein A-V. *Pediatr Res.* 2023;94(2):668-675. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10382317/>

47. Schneider JE, Dick K, Cooper JT, Chami N. Pancreatic stone protein point-of-care testing can reduce healthcare expenditure in sepsis. *Health Econ Rev.* 2022;12(1):39. <https://healtheconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-022-00381-z>
48. Lemańska-Perek A, Krzyżanowska-Gołąb D, Skalec T, Adamik B. Plasma and Cellular Forms of Fibronectin as Prognostic Markers in Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8364247. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7416265/>
49. Lemańska-Perek A, Adamik B. Fibronectin and its soluble EDA-FN isoform as biomarkers for inflammation and sepsis. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1561-1567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596557/>
50. Yuan X, Wu Y, Lin J, Weng Q, Wu L, Yang S, et al. Plasma fibronectin can affect the cytokine profile and monocytes/macrophages function in addition to predicting the prognosis of advanced sepsis. *FASEB J.* 2022;36(3):e22179. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202100760RRR>
51. Yañez Palma MC, Roman F, Llopis-Roca F, Fragiell M, Julián Jiménez A, Martín-Sánchez FJ, et al. Utility of the medial region of pro-adrenomedullin for the detection of true bacteremia in elderly patients treated in the emergency department for suspected infection. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37(1):78-87. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10874664/>
52. Spoto S, Basili S, Cangemi R, D'Avanzo G, Lupoi DM, Romiti GF, et al. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin Can Predict Organ Failure and Prognosis in Sepsis?. *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17429. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10743785/>
53. Godínez-Vidal AR, Carrillo-Esper R, Cabello-Aguilera R. Biomarcadores y endotipos en la sepsis. Nuevas evidencias. *Biomarkers and sepsis endotypes. New evidence. Cir Cir.* 2021;89(4):553-558. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352878/>
54. Di Somma S, Magrini L, Travaglino F, Lalle I, Fiotti N, Cervellin G, et al. Opinion paper on innovative approach of biomarkers for infectious diseases and sepsis management in the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(6):1167-1175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392907/>
55. Bengnér J, Quttineh M, Gäddlin PO, Salomonsson K, Faresjö M. Serum amyloid A - A prime candidate for identification of neonatal sepsis. *Clin Immunol.* 2021;229:108787. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661621001248?via%3Dihub>
56. Tang Y, Ling N, Li S, Huang J, Zhang W, Zhang A, et al. A panel of urine-derived biomarkers to identify sepsis and distinguish it from systemic inflammatory response syndrome. *Sci Rep.* 2021;11(1):20794. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8531286/>
57. Li M, Qin YJ, Zhang XL, Zhang CH, Ci RJ, Chen W, et al. A biomarker panel of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A is a predictor of sepsis in severe trauma patients. *Sci Rep.* 2024;14(1):628. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10770317/>
58. Cui N, Zhang YY, Sun T, Lv XW, Dong XM, Chen N. Utilizing procalcitonin, C-reactive protein, and serum amyloid A in combination for diagnosing sepsis due to urinary tract infection. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(7):2141-2146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38376659/>

59. Chi Y, Yu S, Yin J, Liu D, Zhuo M, Li X. Role of Angiopoietin/Tie2 System in Sepsis: A Potential Therapeutic Target. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241238010. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10921858/>
60. Sack KD, Kellum JA, Parikh SM. The Angiopoietin-Tie2 Pathway in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):201-216. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8843037/>
61. Thanh Duyen LT, Manh BV, Phuong Thao TT, Khanh LV, Linh Trang BN, Giang NT, et al. Prognostic significance of the angiopoietin-2 for early prediction of septic shock in severe sepsis patients. *Future Sci OA*. 2023;8(10):FSO825. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9979161/>
62. Lymperopoulou K, Velissaris D, Kotsaki A, Antypa E, Georgiadou S, Tsaganos T, et al. Angiopoietin-2 associations with the underlying infection and sepsis severity. *Cytokine*. 2015;73(1):163-168. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466615000411?via%3Dihub>
63. Seol CH, Yong SH, Shin JH, Lee SH, Leem AY, Park MS, et al. The ratio of plasma angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a prognostic biomarker in patients with sepsis. *Cytokine*. 2020;129:155029. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466620300454?via%3Dihub>
64. Rosenberger CM, Wick KD, Zhuo H, Wu N, Chen Y, Kapadia SB, et al. Early plasma angiopoietin-2 is prognostic for ARDS and mortality among critically ill patients with sepsis. *Crit Care*. 2023;27(1):234. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10261831/>
65. Karampela I, Christodoulatos GS, Vallianou N, Tsilingiris D, Chrysanthopoulou E, Skyllas G, et al. Circulating Chemerin and Its Kinetics May Be a Useful Diagnostic and Prognostic Biomarker in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Study. *Biomolecules*. 2022;12(2):301. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8869693/>
66. Ferland DJ, Mullick AE, Watts SW. Chemerin as a Driver of Hypertension: A Consideration. *Am J Hypertens*. 2020;33(11):975-986. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7759724/>
67. Treeck O, Buechler C, Ortmann O. Chemerin and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3750. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6695761/>
68. Horn P, Metzging UB, Steidl R, Romeike B, Rauchfuß F, Sponholz C, et al. Chemerin in peritoneal sepsis and its associations with glucose metabolism and prognosis: a translational cross-sectional study. *Crit Care*. 2016;20:39. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4751629/>
69. Amend P, Mester P, Schmid S, Müller M, Buechler C, Pavel V. Plasma Chemerin Is Induced in Critically Ill Patients with Gram-Positive Infections. *Biomedicines*. 2023;11(7):1779. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10376393/>
70. Wang G, Jiang C, Fang J, Li Z, Cai H. Pentraxin-3 as a predictive marker of mortality in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2022;26(1):167. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9175505/>
71. Cui N, Chen Z, Yu Z, Lv X, Hu Z. PTX3 mediates PI3K/AKT/mTOR signaling to downregulate apoptosis and autophagy to attenuate myocardial injury in sepsis. *PeerJ*. 2024;12:e17263. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11114122/>

72. Perez-San Martin S, Suberviola B, Garcia-Unzueta MT, Lavin BA, Campos S, Santibañez M. Prognostic value of plasma pentraxin 3 levels in patients with septic shock admitted to intensive care. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243849. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7728227/>
73. Protti A, Meessen J, Bottazzi B, Garlanda C, Milani A, Bacci M, et al. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(5):e13530. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7995110/>
74. Chen H, Li T, Yan S, Liu M, Liu K, Zhang H, et al. Pentraxin-3 Is a Strong Biomarker of Sepsis Severity Identification and Predictor of 90-Day Mortality in Intensive Care Units via Sepsis 3.0 Definitions. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1906. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8534382/>
75. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):968. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4618-7>
76. Davoudian S, Piovani D, Desai A, Mapelli SN, Leone R, Sironi M, et al. A cytokine/PTX3 prognostic index as a predictor of mortality in sepsis. *Front Immunol*. 2022;13:979232. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9521428/>
77. Tian R, Wang X, Pan T, Li R, Wang J, Liu Z, et al. Plasma PTX3, MCP1 and Ang2 are early biomarkers to evaluate the severity of sepsis and septic shock. *Scand J Immunol*. 2019;90(6):e12823. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6900011/>
78. Theobald V, Schmitt FCF, Middel CS, Gaissmaier L, Brenner T, Weigand MA. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in sepsis, and current insights into clinical studies. *Crit Care*. 2024;28(1):17. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10775509/>
79. Nasr El-Din A, Abdel-Gawad AR, Abdelgalil W, Fahmy NF. Evaluation of sTREM1 and suPAR Biomarkers as Diagnostic and Prognostic Predictors in Sepsis Patients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3495-3507. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8418360/>
80. Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8201585. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7327583/>
81. Dholariya S, Parchwani DN, Singh R, Radadiya M, Katoch CDS. Utility of P-SEP, sTREM-1 and suPAR as Novel Sepsis Biomarkers in SARS-CoV-2 Infection. *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(2):131-138. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8494168/>
82. Kung CT, Su CM, Hsiao SY, Chen FC, Lai YR, Huang CC, et al. The Prognostic Value of Serum Soluble TREM-1 on Outcome in Adult Patients with Sepsis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):1979. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8625818/>