

Revisión Sistemática

Infectología

Kasmera 49(2):e49236425, 2021

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5515854>



Biomarcadores proteicos e infección: ¿Pronóstico de severidad? Revisión Sistemática

Protein biomarkers and infection: Prognosis of severity? Systematic Review

Razo-Romero Miriam Patricia [✉](mailto:miriam.razo@uta.edu.ec)¹, Mesias-Molina Lucetty Yoled ², Razo-Romero María Fernanda ², Fiallos-Cazar Lucía Patricia ²

¹Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato-Tungurahua. Ecuador.

²Profesional de ejercicio libre. Ecuador.

Resumen

Los biomarcadores proteicos se relacionan con las infecciones de la vida cotidiana. El uso de éstos permite el diagnóstico y tratamiento temprano, lo cual beneficia al paciente. Deben ser fáciles de medir, técnicamente no complejo, de bajo costo y que detecte la enfermedad/proceso estudiado con una alta sensibilidad y especificidad. El objetivo del presente estudio fue determinar el valor pronóstico de los biomarcadores proteicos en la evolución de infecciones de diferente etiología. Se realizó una investigación de diseño documental con búsqueda de información en bases de datos científicas como PubMed, Elsevier, Google Académico, SciELO, Scopus y Web of Science hasta febrero de 2021 para identificar estudios que documenten sobre los términos de búsqueda: biomarcadores proteicos, evolución clínica e infecciones, utilizando operadores booleanos. Se encontró que entre los biomarcadores proteicos más utilizados siguen siendo la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), aunque, existen otros biomarcadores que cumplen una función similar, sin embargo, aún no existe evidencia suficiente en su valor pronóstico. Al comparar el uso de los biomarcadores proteicos con otros tipos de biomarcadores, se concluye que son de gran ayuda diagnóstica ante situaciones de emergencia y sepsis en especial cuando se requiere de unidades de cuidados intensivos.

Palabras claves: biomarcadores proteicos, evolución, clínica, infección.

Abstract

Protein biomarkers are related to everyday infections. The use of these allows early diagnosis and treatment, which benefits the patient. They must be easy to measure, technically not complex, low cost and detect the disease / process studied with high sensitivity and specificity. The objective of the present study was to determine the prognostic value of protein biomarkers in the evolution of infections of different etiology. A documentary design investigation was carried out with a search for information in scientific databases such as PubMed, Elsevier, Google Scholar, SciELO, Scopus and Web of Science until February 2021 to identify studies that document the search terms: protein biomarkers, evolution clinic and infections, using Boolean operators. It was found that among the most widely used protein biomarkers they are still C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), although there are other biomarkers that fulfill a similar function, however, there is still not enough evidence on their prognostic value. When comparing the use of protein biomarkers with other types of biomarkers, it is concluded that they are of great diagnostic help in emergency situations and sepsis, especially when intensive care units are required.

Keywords: protein biomarkers, evolution, clinic, infection.

Recibido: 18/04/2021

Aceptado: 07/08/2021

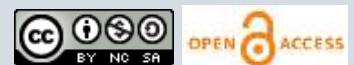
Publicado: 20/09/2021

Como Citar: Razo-Romero MP, Mesias-Molina LY, Razo-Romero MF, Fiallos-Cazar LP. Biomarcadores proteicos e infección: ¿Pronóstico de severidad? Revisión Sistemática. Kasmera. 2021;49(2):e49236425. doi: 10.5281/zenodo.5515854

Autor de Correspondencia: Razo-Romero Miriam Patricia. E-mail: mp.razo@uta.edu.ec

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

A lo largo de las décadas, múltiples enfermedades e infecciones se relacionan con el estilo de vida que se lleva (1). Constituyen un elemento determinante en el desarrollo de alteraciones de la salud, tales como: carcinogénesis, genotoxicidad e inmunotoxicidad. El riesgo de sufrir alguna patología puede ser evaluado a través del uso de biomarcadores (BM) que se expresa como la probabilidad de que un efecto no requerido ocurra como respuesta de una exposición (2).

Los BM forman parte de la práctica médica habitual, desde la medida de la temperatura corporal o presión arterial (primeros biomarcadores fisiológicos) hasta molécula medible en una muestra biológica cuyos niveles se constituyen en indicadores de un proceso normal o patológico, ocupan un lugar importante en el diagnóstico, debido a que pueden indicar la presencia, ausencia o gravedad de la infección o enfermedad, como también aportaciones en el pronóstico, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la recuperación por sepsis, a su vez pueden dividirse en génicos, proteicos y metabólicos (3-5).

En contexto, un marcador biológico o BM es una característica biológica que puede medirse de manera objetiva y puede ser utilizada como indicador de un proceso biológico normal, de un proceso patológico, o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (6).

Según Jimenez y col. (7) el 10% de la asistencia en los servicios de urgencia hospitalarios (SUH) está relacionada con procesos infecciosos, el uso adecuado de los BM proteicos podría desempeñar un papel importante en el pronóstico; dentro de sus funciones se encuentran las de transporte (transporte de oxígeno), funciones de defensa (anticuerpos) y funciones estructurales (colágeno).

La importancia de los BM proteicos radica en la detección del desarrollo de enfermedades basadas en el mal funcionamiento del organismo, ausencia o sobreexpresión; de esta manera se determinan proteínas relacionadas a esa patología, ejemplo de ello sería el antígeno específico de próstata (PSA), BM proteico utilizado para el diagnóstico y screening del cáncer prostático, en pacientes sanos, la concentración es normal o baja, mientras que en pacientes con cáncer estos resultados son elevados (8,9). En la actualidad, los indicadores que se emplean para seguir la clínica de infecciones incluyen: fiebre, recuento de leucocitos (RL), cuantificación de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), entre otros parámetros (6). La búsqueda de nuevos biomarcadores de alta sensibilidad y especificidad que ayuden a mejorar el diagnóstico y pronóstico de las infecciones, en especial de la sepsis, es un campo de estudio en auge. Una aproximación a este tipo de investigaciones se basa en establecer como BM a la variación en la concentración plasmática de las proteínas que participan en la respuesta inflamatoria durante la enfermedad (7-10). Sin embargo, también se propone el polimorfismo de los genes que codifican a

estas proteínas como un BM más confiable (11,12). De hecho, la utilidad de la PCT en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con sepsis es actualmente objeto de mucho debate, diferentes estudios y trabajos metacéntricos, así como metaanálisis, arrojan resultados diferentes. En el presente artículo se revisa el estado del arte de los biomarcadores proteicos propuestos hasta el momento como potenciales marcadores para el diagnóstico y pronóstico de infecciones de diferente etiología y en su evolución, tomando para el análisis la premisa de que un BM ideal debería ser fácil de medir, técnicamente no complejo, de bajo costo y que detecte la enfermedad/procesos infecciosos con una alta sensibilidad y especificidad

Métodos

Se realizó una investigación de diseño documental con búsqueda de información en bases de datos científicas como PubMed, Elsevier, Google Académico, Scielo, Scopus y Web of Science hasta febrero del 2021, para identificar estudios que documenten sobre las palabras clave utilizadas para la búsqueda, de forma única o en combinación y con los operadores booleanos "AND" y "OR": "Biomarcadores proteicos", "evolución", "clínica", "infección". No se aplicaron restricciones temporales, de diseño de estudio o de idioma. Se centró la búsqueda en artículos de texto completo, pero los resúmenes se consideraron relevantes en la selección inicial de los artículos. Se seleccionó un total de 57 artículos. Se aplicaron normas éticas al hacer la citación correcta de los autores según el formato Vancouver.

Resultados

Biomarcadores en la clínica

Son moléculas que se puede medir en una muestra biológica de manera objetiva, sistemática y precisa, estas concentraciones (por lo general séricas) se constituyen en indicadores del grado de respuesta inflamatoria sistémica provocado por un proceso infeccioso en el cuerpo (10). Su uso puede ser de diagnóstico y/o pronóstico; según Jiménez y col. (11) menciona que los biomarcadores sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento, es decir, a modo de guía para indicar, cambiar o cesar alguna terapia, asimismo debe proporcionar información extra a la obtenida. Para Candell y col. (12) los biomarcadores son de mucha ayuda a la hora de tomar decisiones provenientes de los datos clínicos del paciente con la infección. Sin embargo, García y col. (13) menciona que los biomarcadores nunca sustituirán a la exploración física y anamnesis, ni a las pruebas complementarias.

Es importante la validación de los biomarcadores para estudios humanos, el proceso de selección y aprobación requiere una cuidadosa consideración de la especificidad, fiabilidad y sensibilidad para minimizar sesgos, estableciéndolo con exactitud, precisión y calidad del procedimiento analítico (14). En cualquier tipo

de infección, el BM debería ser capaz de evidenciar lo que está pasando en el organismo y en los pacientes con una elevación prolongada, incluso antes de que se manifiesten los síntomas y los signos y deberían de estar dentro del cuadro diagnóstico. Por ende, la seguridad aumentaría y se acortaría el tiempo del diagnóstico clínico (15).

Biomarcadores proteicos

Castagnino (16), en su estudio sobre los biomarcadores en proteómica clínica, sostiene que la búsqueda

constante entre la correlación de un componente proteico específico relacionado con la enfermedad constituye la meta permanente entre la Medicina y la Bioquímica Clínica. Se tomaron los datos de la Administración de alimentos y drogas (Food and Drug Administration, FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, hasta el año 2008, 109 proteínas de suero o plasma como marcadores únicos de interés y un total de 62 pruebas adicionales para péptidos, proteínas post-translacionales modificadas (PTMS), complejos proteicos y proteínas de los glóbulos rojos (17) (Tabla 1).

Tabla 1. Detalle de las proteínas aprobadas por FDA como analitos del suero o plasma

Fosfatasa ácida	Alanina aminotransferasa (ALT o TGP)	Lizozima
Albúmina	Aldolasa Fosfatasa alcalina	Mioglobina
Glicoproteína ácida	Antitripsina	Hormona Paratiroidea Intacta
Antiplasmina	HS-glicoproteína	Plasminógeno
Macroglobulina	Fetoproteína (marcador tumoral)	Prealbumina
Amilasa	Amilasa pancreática	Procalcitonina (PCT)
ACE-Enzima Convertidora de Angiotensina	Antitrombina III (ATIII)	Factor properidina B
Apolipoproteína A ₁	Apolipoproteína B	Antígeno Prostático Específico (PSA)
Aspartato aminotransferasa (AST o STGO)	Microglobulina	Proteína S
Tromboglobulina	Biotinidasa	Piruvato quinasa
Antígeno Cáncer 125 (CA 125)	Antígeno Cáncer 15-3 (CA 15-3)	Proteína ligante del retinol
Antígeno Cáncer, Epididimo proteína humana (HE4)	Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	Mesotelina soluble - péptido relacionado
Ceruloplasmina	Colinesterasa Complemento C ₁	Tiroglobulina
Inhibidor del Complemento C ₁	Complemento C ₁ Q	TBG
Complemento C ₃	Complemento C ₄	Transferrina
Complemento C ₅	Proteína C Reactiva	Troponina T (TnT)
Creatinina quinasa-BB	Creatinina quinasa-MM	Tripsina
Cistatina C	Eritropoietina	Factor von Willebrand
Factor IX-Antígeno	Factor X	Mieloperoxidasa
Factor XIII	Ferritina	Osteocalcina
Fibrinógeno	Fibronectina	Fosfohexosa Isomerasa
Hormona Fólculo Estimulante (FSH)	Gamma Glutamil Transpeptidasa	Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)
Haptoglobina	Gonadotropina Coriónica Humana (hCG), beta	NTproBNP
Hemopexina	Her-2/neu proteína	Prolactina
Hormona de Crecimiento Humana (HGH)	Hormona lactógeno placentaria (HLP)	Fosfatasa ácida prostática
Inmuno Gamma A (IgA)	Inmuno Gamma D (IgD)	Proteína C
Inmuno Gamma E (IgE)	Inmuno Gamma G (IgG)	Pseudocolinesterasa
Inmuno Gamma M (IgM) Inhibina A	Insulina	Renina
Factor de Crecimiento I tipo insulina (IGF-I)	Factor de Crecimiento II tipo insulina (IGF-II)	Globulina ligada a hormona sexual
IGFBP-1	IGFBP-3	Sorbitol dehidrogenasa
Receptor de Interleuquina-2	Isocítrico Dehidrogenasa	TSH
Cadenas livianas □	LDH-1 – Láctico deshidrogenasa cardíaca	Activador del plasminógeno
LLDH – Láctico deshidrogenasa hepática	Cadenas livianas	Receptor de Transferrina
Lactoferrina		
Lipasa	Lipoproteína a – Lp (a)	Troponina I cardíaca
LP-PLA2 – Lipoproteína asociada a fosfolipasa A ₂	Hormona Luteinizante	Uroquinasa

Food and Drug Administration (FDA) (17).

En la última década han aparecido nuevos marcadores, como los descritos en la enfermedad de Alzheimer (proteína amiloide), en la enfermedad obstructiva pulmonar crónica, cualquier evento cardiovascular oclusivo y marcadores oncológicos de última generación. Las 109 proteínas aprobadas por la FDA representan 0,5% de las proteínas humanas, teniendo en cuenta los 20.500 genes que las codifican. Lo expuesto es una clara evidencia de los extraordinarios avances en el conocimiento del origen y

variaciones proteicas del paciente y de sus aplicaciones a la medicina personalizada.

La proteómica en infecciones

El proteoma está constituido por todas las proteínas a partir de la expresión genómica de un organismo vivo (18). La proteómica es una rama de la genómica que estudia los proteomas, quiere decir, se identifican las proteínas, así también el conocimiento de su estructura primaria, la identificación de sus modificaciones postraduccionales,

su cuantificación de la expresión proteica y su localización (19).

Las relaciones que se generan entre el hospedero y el patógeno por lo general reflejan la homeostasis de los mecanismos de defensa, los mecanismos del patógeno para alterar procesos celulares son mediante la reacción inmunitaria del hospedero. A medida que avanza la ciencia y la tecnología proteómica es posible comprender la interacción entre el patógeno y el hospedero en función de las alteraciones de la expresión proteica (20). Estudios mencionan que los patógenos como el *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Yersinia pestis* proveen una lista de moléculas del hospedero que pueden servir para elucidar los procesos celulares importantes en la replicación del patógeno y de esta forma contrarrestarlo; de igual forma, los virus como parásitos celulares obligatorios se adaptan o modulan el ambiente intracelular del hospedero durante su replicación y propagación (21-23).

Los virus codifican proteínas multifuncionales que actúan entre sí y modifican a las proteínas de células hospederas, los genomas virales fueron los primeros en ser secuenciados, en la actualidad se replantean estudios de los proteomas correspondientes, el uso de la espectrometría de masas se han encontrado diferentes codificadores postraduccionales en proteínas virales, aquellas que aumentan su funcionalidad. Un estudio realizado por Correia y col. (24) sobre microARN (miARN) sostiene que son una clase de pequeñas moléculas de ARN endógeno no codificantes que regulan una amplia gama de procesos biológicos mediante la regulación postranscripcional de la expresión génica. Hasta la fecha se han descubierto miles de estas moléculas y se ha demostrado que múltiples miARN afinan de manera coordinada los procesos celulares clave para el desarrollo del organismo, la homeostasis, la neurobiología, la inmunobiología y el control de la infección. El papel regulador fundamental de los miARN en una variedad de procesos biológicos sugiere que la expresión diferencial de estas transcripciones puede explotarse como una nueva fuente de biomarcadores moleculares para muchas patologías o anomalías de enfermedades diferentes. Esto ha sido enfatizado por el descubrimiento reciente de miARN notablemente estables en biofluidos de mamíferos, que pueden originarse en procesos intracelulares en otras partes del cuerpo. El potencial de los miARN circulantes como biomarcadores de enfermedades se ha demostrado principalmente para varios tipos de cáncer. Más recientemente, sin embargo, la atención se ha centrado en el uso de miARN circulantes como biomarcadores de diagnóstico / pronóstico de enfermedades infecciosas; por ejemplo, tuberculosis humana causada por infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sepsis causada por múltiples agentes infecciosos y hepatitis viral.

Así mismo, en estudio dirigido por Ma y col. (25) sobre los exosomas, microvesículas derivadas del endosoma

nuclear y la membrana plasmática, pueden liberarse al entorno extracelular para actuar como mediadores entre la membrana celular y las proteínas, lípidos o ARN citoplasmáticos. Los exosomas se consideran portadores eficaces de señales intercelulares en procariontes y eucariotas, debido a su capacidad para transferir eficazmente proteínas, lípidos y ácidos nucleicos entre compartimentos celulares. Desde el descubrimiento de que los exosomas contienen sustancias bioactivas, éstos se han investigado intensamente. En varios procesos fisiológicos y patológicos, los exosomas desempeñan funciones biológicas importantes al combinarse específicamente con las células receptoras y transmitir información. Sus características biológicas estables, diversidad de contenidos, vía no invasiva para la introducción de moléculas de señalización y la capacidad de detección rápida hacen que los exosomas sean un marcador de diagnóstico clínico prometedor para potencialmente muchas afecciones patológicas, incluidos los cánceres. Los exosomas no solo se consideran biomarcadores y factores pronósticos de enfermedad, sino que también tienen potencial como portadores de genes y vectores de administración de fármacos y tienen una importancia clínica importante y un potencial de aplicación en los campos del diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.

Los avances en la proteómica basada en la espectrometría de masas han permitido estudios de expresión de isoformas, tasa de rotación, localización subcelular, modificaciones postraduccionales e interacciones entre proteínas (gracias al análisis multidimensional del proteoma, integración y visualización e intercambio de datos. Estos autores sostienen que sus resultados constituyen un punto de partida para el desarrollo de estudios proteómicos en vesículas de membrana externa de *Shigella sonnei*, aisladas a partir de cepas clínicas (pacientes) para su uso como vacuna (26).

Las enfermedades infecciosas tienen gran incidencia en la población, provocando un impacto en la salud mundial. La primera técnica aplicada al diagnóstico de las infecciones es el cultivo de los microorganismos *in vitro*, el cual es costoso y con un resultado tardío. En las últimas décadas los esfuerzos se han centrado en la aplicabilidad de las ciencias «ómicas», destacando el avance proporcionado por las técnicas proteómicas en el campo de las enfermedades infecciosas y no infecciosas. Observaciones recientes apoyan la hipótesis de que un desequilibrio entre factores angiogénicos tiene un papel fundamental en la patogenia de la preeclampsia y es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El estudio de Nogueira y col. (27) permitió evaluar la sensibilidad, la especificidad y el mejor nivel de precisión de la tirosina quinasa 1 soluble similar a fms (sFlt-1), el factor de crecimiento placentario (PlGF) y la relación sFlt-1 / PlGF en pacientes maternos. La relación suero y proteína/creatinina en muestra de orina para definir el mejor punto de corte de estas pruebas para discriminar entre las pacientes con hipertensión gestacional y las pacientes con preeclampsia, para evaluar la posibilidad de utilizarlas como métodos de diagnóstico. Ninguna

prueba de laboratorio estudiada demostró ser bastante precisa para el diagnóstico de preeclampsia, a excepción de la relación proteína/creatinina; sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar los biomarcadores sFlt-1 y PlGF para el diagnóstico de preeclampsia.

Utilidad de Biomarcadores proteicos en UCI

En un estudio documental realizado en el año 2010 por Pierrakos y Vincent (28) encontraron 178 biomarcadores diferentes en los 3.370 estudios que relacionaban la sepsis con estos, de un total de 573 se referían a PCR y 507 a PCT, de estos cuales se escogieron para el estudio los biomarcadores proteicos representados en la tabla 2. La mayoría de los biomarcadores se habían probado clínicamente, principalmente como marcadores de pronóstico en la sepsis; relativamente pocos se habían utilizado para el diagnóstico. La PCT y la PCR se han utilizado más ampliamente, pero incluso estas tienen una capacidad limitada para distinguir la sepsis de otras afecciones inflamatorias o para predecir el resultado.

Los resultados de Pierrakos y Vincent dan origen a múltiples estudios sobre biomarcadores; en la actualidad

el mismo Pierrakos y col. (29) en su estudio sobre biomarcadores de sepsis mencionan que de 178 biomarcadores identificados, no tenían la suficiente especificidad o sensibilidad para ser empleados de forma rutinaria, con una revisión actual hasta el 2019, con un total de 5367 estudios, agregaron 80 nuevos biomarcadores y concluyen que no hubo mucha diferencia a su estudio del 2010, sin embargo, mencionan que la PCT se puede considerar que es superior a la PCR, fijándose que la PCT es más útil en el diagnóstico clínico al momento de una infección o sepsis. Los pacientes con sepsis representan una población muy heterogénea, y los posibles biomarcadores deben evaluarse en estudios con un número significativo de pacientes para garantizar la distribución aleatoria de los factores de riesgo que pueden afectar los resultados del estudio (p. Ej. edad, disfunción orgánica, tipo de infección, comorbilidades). Sin embargo, la cantidad de pacientes inscritos en un estudio no es el único factor a considerar al evaluar el papel potencial de un biomarcador de sepsis, y es de destacar que ninguno de los grandes estudios multicéntricos pudo sacar conclusiones sobre el biomarcador en estudio que pudieran cambiar la práctica clínica (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Biomarcadores y utilidad relevante reconocida en urgencias

Biomarcador	Capacidad diagnóstica	Capacidad pronóstica	Otras	Observaciones
PCR	+++	++	+	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, bacteriemia, mala evolución, mortalidad, como guía de tratamiento. Menor sensibilidad y especificidad que la PCT
PCT	+++++	++++	+++	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, mortalidad, bacteriemia, mala evolución, guía de tratamiento (sepsis, neumonía adquirida en la comunidad, EPOC), evolución según aclaramiento porcentual. Sensibilidad y especificidad >90% según puntos de corte. Utilidad en: neutropénicos, pacientes oncohematológicos, reumatológicos, con insuficiencia renal o hepática. Utilidad en pacientes ancianos con similar sensibilidad y especificidad. Asociación con escalas pronósticas de gravedad. Orientación de etiología microbiana específica (NAC, meningitis). Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Es el BM con mayor poder diagnóstico

Pierrakos y col. (29)

Aplicaciones de la proteómica en la salud pública: ¿Qué se espera?

El nuevo milenio de la salud tiene como meta integrar las ciencias genómicas al derecho de todos los seres humanos, para ello es importante tener en cuenta todos los conocimientos generados a partir del genoma humano, los avances tecnológicos como la genómica, proteómica, metabolómica y la bioinformática (30). Robles y Mendoza (31) mencionan que la salud pública a nivel

mundial experimenta a una transición epidemiológica hacia el predominio de las enfermedades crónicas (cáncer, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, entre otras) así mismo, sobre las infecciosas, aunque algunas de ellas subsisten y se consideran emergentes (p. Ej. VIH/SIDA, dengue, malaria).

Como parte de la genómica funcional, se espera que la investigación proteómica permite vislumbrar nuevas aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. Para Fang y

col. (32) la identificación de las proteínas que intervienen en las diversas etapas de una enfermedad ayudará a comprender las bases moleculares y la naturaleza de dicha anomalía; de igual modo, para Liu y col. (33) estas proteínas identificadas pueden utilizarse como biomarcadores de diagnóstico o pronóstico de la enfermedad. El entendimiento de los procesos moleculares de los trastornos complejos, como el cáncer, el VIH o las enfermedades autoinmunitarias, contribuirá a instituir políticas de salud más efectivas que repercutan en el bienestar de la población. Asimismo, hará posible la identificación de nuevos blancos terapéuticos para un mejor diseño de fármacos y la vigilancia de los efectos de una sustancia en el tratamiento de un paciente. El conocimiento de los proteomas de diferentes patógenos en interacción con su hospedero hará posible comprender mejor la biología del sistema y proporcionará biomarcadores proteicos que se usarán para mejorar herramientas de control de las enfermedades infecciosas (34).

Metabólica: ¿Una opción?

Una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensos es la sepsis (35), si bien, actualmente los biomarcadores proteicos facilitan el cribado de alto rendimiento de BM específicos de enfermedades de los fluidos biológicos, la metabólica tiene como objetivo medir las moléculas pequeñas (metabolitos) que se analizan dentro de las células, tejidos, biofluidos u órganos (36). Según Patti y col. (37) a diferencia de la genómica, la transcriptómica y la proteómica; la metabólica representa el fenotipo molecular de un organismo porque los metabolitos y sus concentraciones son la "lectura" funcional directa de la actividad celular y el estado de las células y tejidos. Santos (38) menciona que a diferencia de los marcadores proteicos comunes como la PCR que tienen estudios muchos más complejos, la metabólica juega un papel pronóstico potencial, igual o mejor a la proteómica.

Debido a la limitada información, Wang y col. (39) en su metaanálisis sobre el uso de biomarcadores metabólicos y sus vías en la sangre, con un muestra total inicial de 1814 estudios y una muestra final de 16 investigaciones publicadas entre 2003 y 2019, se encontró una superposición muy limitada de los biomarcadores de metabolitos, sin embargo, esto no quiere decir que no tienen valor, al contrario, enriquecieron las vías metabólicas relacionadas con la muerte (DRMP), la sensibilidad y especificidad fueron del 80,4% a diferencia de las proteicas que cuenta con el 95% (40), los investigadores concluyeron que el uso de los biomarcadores metabólicos en el pronóstico de la sepsis, revela nuevas funciones del metabolismo en la muerte inducida por sepsis y destaca el valor potencial de las vías metabólicas en relación con la muerte.

A pesar de aun no existir suficiente evidencia que relacionen a la metabólica como una opción de la proteómica, el uso de ésta no se descarta. Para Neugebauer y col. (41) en busca de perfiles de metabolitos

en la sepsis, analizaron un total de 406 muestras, encontraron un modelo de regresión que combina el esfingolípido SM C22: 3 y el glicerofosfolípido lisoPCaC24: 0 para el diagnóstico de sepsis con una sensibilidad del 84,1% y una especificidad del 85,7%. De esta manera concluyen que existen metabolitos específicos que permiten un buen diagnóstico de sepsis, sin embargo, existe una tasa de falsos positivos del 14%, que no significa que no funcionen en el pronóstico debido a que pueden ser útiles para la diferenciación, el diagnóstico y el pronóstico del tipo de infección subyacente. Reportes de casos informan a la fosfatasa alcalina (FA) como un BM metabólico, puede pronosticar la mejora de pacientes con insuficiencia renal asociado a sepsis en UCI (42-44).

Tang y col. (45) en su metaanálisis sobre el efecto de FA en pacientes con lesión renal aguda asociada a sepsis, con un total de 4 artículos, encontraron que la dosis de FA usada en estos tipos de pacientes puede ayudar significativamente a reducir la mortalidad entre los días 28 y 90, sin embargo, no influyó en el efecto de volúmenes de orina, los niveles de creatinina plasmática se redujeron y en conclusión, el uso de FA ayuda a controlar mejor a los pacientes con insuficiencia renal, permitiendo un diagnóstico y pronóstico mucho más estable que otros BM de la función renal.

Plaquetas y leucocitos: ¿Una Opción a la proteómica?

Las plaquetas y los leucocitos son uno de los componentes esenciales de la sangre, cuando existe algún tipo de afectación en el organismo, las plaquetas liberan citocinas y mediadores, mientras que los leucocitos son parte del sistema inmunitario y ayudan a combatir infecciones. Los granulocitos inmaduros son un indicador del aumento de la producción de células mieloides y se sabe que aumentan en condiciones infecciosas o inflamatorias. Se sabe que aproximadamente el 80% de los pacientes tienen leucocitosis en la apendicitis aguda. Sin embargo, un recuento elevado de leucocitos o glóbulos blancos, tiene un valor predictivo bajo porque también están elevados en hasta el 70% de los pacientes con otras causas de dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, mientras que los niveles elevados de PCR son comunes en la apendicitis aguda, pero los estudios no están de acuerdo sobre su sensibilidad y especificidad. Una evaluación de laboratorio sugerida más recientemente es la determinación de las proporciones de neutrófilos a linfocitos (NLR) y plaquetas a linfocitos (PLR). Sin embargo, su sensibilidad y especificidad no es más sensible o específica que la de los leucocitos o PCR. (46,47). La relación entre plaquetas y sepsis está establecida por el volumen medio de plaquetas (MPV), este valor se ha considerado un marcador del tamaño, la función y la reactividad de las plaquetas, mientras que la elevación de los leucocitos se utiliza como indicador de infección específica (48).

En la actualidad, estudios siguen que la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) puede servir como un biomarcador utilizado para el diagnóstico y el pronóstico de diversas enfermedades (49,50). Liu y col. (51) en su

metaanálisis sobre la relación plaquetaria y linfocitos como biomarcadores en apendicitis aguda, mencionan que, con un total de once artículos de 5446, con un tamaño de muestra entre 63 y 650 durante el año 2015 a 2019, encontraron que el uso de estos BMs se relaciona directamente con apendicitis aguda. Esto se debe a la respuesta inflamatoria sistémica que puede inducir neutrofilia y linfocitopenia, lo que lleva a ser útil a algunos índices inflamatorios como PLR y NLR. Smith y col. (52) encontraron que algunos procesos de respuesta inflamatoria estaban influenciados por los cambios en los marcadores plaquetarios. El grupo de estudio concluyó que el PLR es un BM que a diferencia de la PCR funciona como diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, el uso de todos los biomarcadores disponibles mejora su sensibilidad y especificidad al 99.9% siendo un valor prometedor, además tiene un gran potencial para ayudar al diagnóstico y a la toma de decisiones. Estos biomarcadores no son usados solo para apendicitis aguda, a pesar que algunos estudios indican que la PLR es desfavorable para el paciente (53,54). No obstante, otros estudios aportan evidencias de que los leucocitos y plaquetas tienen un papel importante en otras afectaciones como es el cáncer ovárico, tuberculosis, neoplasias laríngeas, pronóstico en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis hepática, entre otras enfermedades (55-57).

Conclusiones

El proceso de infección se manifiesta a menudo inespecíficamente en especial en ancianos o inmunodeprimidos, esto dificulta el reconocimiento precoz de estas enfermedades y situaciones, los biomarcadores son capaces de tratar mejor el manejo de pacientes en UCI, esto mediante la exploración física adjunto con la clínica. Las evidencias analizadas permiten concluir que el uso de los BM proteicos en pacientes de gravedad, forman parte fundamental ante la evaluación de riesgos de afectación para un buen diagnóstico y pronóstico; es importante mencionar además, que los biomarcadores proteicos PCR y PCT siguen siendo los más utilizados para determinar el grado de infección e inflamación de los pacientes, no obstante, actualmente existen otros biomarcadores generados con las ciencias "ómicas" y otras opciones como las plaquetas y leucocitos y sus índices o proporciones, que permiten la obtención de información relevante acerca de diferentes tipos de enfermedades e infecciones y la identificación de factores de riesgo para la salud de los individuos y las poblaciones.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no presentar conflictos de interés y relaciones durante la realización del estudio.

Financiamiento

El estudio fue financiado por la Universidad Técnica de Ambato.

Referencias Bibliográficas

1. de Lucas Moreno B, González Soltero R, Bressa C, Bailén M, Larrosa Pérez M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal. *Nutr Hosp* [Internet]. 2019;36(Spec No3):35-9. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewitpKmtPlXyAhXwkWoFHdeoBHMqFjANegQIJBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.nutricionhospitalaria.org%2Ffiles%2F2969%2FCO-WM-02805-01.pdf&usq=AOvVaw01rTsDQYS0X6VcfKxVycjp> DOI: [10.20960/nh.02805](https://doi.org/10.20960/nh.02805) PMID [31368330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31368330/)
2. Arango V SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2012;30(1):75-82. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2012000100009
3. León C, Loza A. Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;32(3):137-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X14000147> DOI: [10.1016/j.eimc.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.01.001) PMID [24556266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556266/)
4. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden sernos útiles? *Emergencias* [Internet]. 2012;24(5):343-5. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/descargar/biomarcadores-de-infeccion-en-urgencias-cuales-pueden-sernos-utiles/>
5. Londolo-Agudelo JM, Jaimes-Barragán FA, Hoyos Vanegas NA, Niño Pulido CD. Uso de biomarcadores en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis. *Iatreia* [Internet]. 2013;26(4):457-66. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/14298>
6. Prado-Díaz A, Castillo A, Rojas DM, Chávez-Vivas M. Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2017;65(1):145-55. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstr&act&pid=S0120-00112017000100145&lng=es&nrm=iso&tlng=es DOI: [10.15446/revfacmed.v65n1.53876](https://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.53876)
7. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;32(3):177-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X13000104> DOI: [10.1016/j.eimc.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005) PMID [23490142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490142/)

8. González Naranjo LA, Molina Restrepo JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2010;17(1):35-47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812310700918> DOI: [10.1016/S0121-8123\(10\)70091-8](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(10)70091-8)
9. Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2020;34(6):471-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8124> DOI: [10.1089/ars.2020.8124](https://doi.org/10.1089/ars.2020.8124) PMID [32559410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559410/) PMCID [PMC8020551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8020551/)
10. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2012;139(1):33-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-biomarcadores-sospecha-infeccion-servicios-urgencias-S0025775311009754> DOI: [10.1016/j.medcli.2011.09.018](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.09.018) PMID [22075231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075231/)
11. Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2017;30(4):245-56. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/30/4/julian08mar2017.pdf> PMID [28276227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276227/)
12. Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2016;29(2):55-68. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/29/2/candel25mar2016.pdf> PMID [27014770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27014770/)
13. García Parra P, Anaya Rojas M, Jiménez Bravo B, González Oria MO, Lisbona Muñoz M, Gil Álvarez JJ, et al. Correlación entre la exploración física y los hallazgos intraoperatorios de patología de hombro tratada mediante artroscopia. Análisis estadístico de 150 pacientes. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* [Internet]. 2016;60(5):306-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888441516300303> DOI: [10.1016/j.recot.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.recot.2016.05.002) PMID [27435988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27435988/)
14. Naderi M, Hashemi M, Hazire-Yazdi L, Taheri M, Moazeni-Roodi A, Eskandari-Nasab E, et al. Association between toll-like receptor2 Arg677Trp and 597T/C gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2013;17(5):516-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867013001438> DOI: [10.1016/j.bjid.2012.12.009](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.12.009) PMID [23830055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830055/)
15. Tejedor Fernández M, Ferrer Higuera MJ, Tejedor Benítez R. Seguridad del paciente, resultados clínicos y eficiencia en los servicios de emergencias [Internet]. *Emergencias*. 2016;28(3):141-2. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/descargar/seguridad-del-paciente-resultados-clinicos-y-eficiencia-en-los-servicios-de-emergencias/> PMID [29105445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105445/)
16. Castagnino JM. Biomarcadores en proteómica clínica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. 2011;45(2):253-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53521168001.pdf>
17. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2021 [citado 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
18. Cuesta Astroz Y, Segura Latorre C. Métodos proteómicos aplicados al estudio de la malaria: *Plasmodium falciparum*. *Acta Biológica Colomb* [Internet]. 2012;17(3):463-84. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-548X2012000300002&script=sci_abstract&lng=es
19. Salvador-Severo K, Gómez-Caudillo L, Quezada H, García-Trejo J de J, Cárdenas-Conejo A, Vázquez-Memije ME, et al. Mitochondrial proteomic profile of complex IV deficiency fibroblasts: rearrangement of oxidative phosphorylation complex/supercomplex and other metabolic pathways. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2017;74(3):175-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114617300497> DOI: [10.1016/j.bmhmx.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.001) PMID [29382484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382484/)
20. Nápoles Méndez D. Algunos marcadores de la proteómica en medicina perinatal. *Rev Cuba Obstet y Ginecol* [Internet]. 2013;39(2):209-22. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v39n2/gin16213.pdf>
21. Salwani MS, Adeyemi KD, Sarah SA, Vejayan J, Zulkifli I, Szilil AQ. Skeletal muscle proteome and meat quality of broiler chickens subjected to gas stunning prior slaughter or slaughtered without stunning. *CyTA - J Food* [Internet]. 2016;14(3):375-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19476337.2015.1112838> DOI: [10.1080/19476337.2015.1112838](https://doi.org/10.1080/19476337.2015.1112838)
22. Chávez M, Vallejo Prado DE. Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y choque. *Rev Ciencias la Salud* [Internet]. 2013;11(1):93-103. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v11n1/v11n1a07.pdf>
23. Chopra R, Kalaiarasan P, Ali S, Srivastava AK, Aggarwal S, Garg VK, et al. PARK2 and proinflammatory/anti-inflammatory cytokine gene interactions contribute to the susceptibility to leprosy: a case-control study of North Indian population. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4(2):e004239. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/4/2/e004239.abstr.act> DOI: [10.1136/bmjopen-2013-004239](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004239) PMID [24578538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578538/) PMCID [PMC3939656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3939656/)
24. Correia CN, Nalpas NC, McLoughlin KE, Browne JA, Gordon S V, MacHugh DE, et al. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers of Infectious Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:118. Disponible en:

- <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00118> DOI: [10.3389/fimmu.2017.00118](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00118) PMID [28261201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261201/) PMCID [PMC5311051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5311051/)
25. Ma Y-S, Yang X-L, Xin R, Liu J-B, Fu D. Power and promise of exosomes as clinical biomarkers and therapeutic vectors for liquid biopsy and cancer control. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* [Internet]. 2021;1875(1):188497. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X2030216X> DOI: [10.1016/j.bbcan.2020.188497](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188497) PMID [33370570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370570/)
 26. Padrón-Collazo M de los A, Martínez-Cabrera I, Wheeler J, Nisar S, Riverón-Martínez LA, Martínez-Pozo ME, et al. Caracterización proteómica de vesículas de membrana externa extraídas de *Shigella sonnei*. *Vaccimonitor* [Internet]. 2017;26(3):70-80. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=77159>
 27. Nogueira de Sá CP, Foresti Jiménez M, Wengrover Rosa M, Machado Arlindo E, Klelher Ayub AC, Bernardes Cardoso R, et al. Evaluation of Angiogenic Factors (PIGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obs* [Internet]. 2020;42(11):697-704. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1713916> PMID [33254263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254263/)
 28. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(1):R15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc8872> DOI: [10.1186/cc8872](https://doi.org/10.1186/cc8872) PMID [20144219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20144219/) PMCID [PMC2875530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2875530/)
 29. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent J-L. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):287. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5> DOI: [10.1186/s13054-020-02993-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5) PMID [32503670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503670/) PMCID [PMC7273821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7273821/)
 30. Cao C, Xiao Z, Ge C, Wu Y. Application and Research Progress of Proteomics in Chicken Meat Quality and Identification: A Review. *Food Rev Int* [Internet]. 2020;12(1):1-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1733594> DOI: [10.1080/87559129.2020.1733594](https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1733594)
 31. Pando-Robles RV, Lanz-Mendoza H, RV P-R, H L-M. La importancia de la proteómica en la salud pública. *Salud Publica Mex*. 2009;51(1):s386-94. DOI: [10.1590/s0036-36342009000900004](https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000900004) PMID [20464212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464212/)
 32. Fang F, Pan J, Li Y, Xu L, Su G, Li G, et al. Association between interleukin 1 receptor antagonist gene 86-bp VNTR polymorphism and sepsis: A meta-analysis. *Hum Immunol* [Internet]. 2015;76(1):1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885914005138> DOI: [10.1016/j.humimm.2014.12.013](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.12.013) PMID [25500257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500257/)
 33. Liu L, Chen D, Wang J, Chen J. Advances of Single-Cell Protein Analysis. *Cells* [Internet]. 2020;9(5):1271. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/5/1271> DOI: [10.3390/9051271](https://doi.org/10.3390/9051271) PMID [32443882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32443882/) PMCID: [PMC7290353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7290353/)
 34. Jeong S, Park M-J, Song W, Kim H-S. Advances in laboratory assays for detecting human metapneumovirus. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020;8(9):608. Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/34042> DOI: [10.21037/atm.2019.12.42](https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.42) PMID [32566634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32566634/) PMCID [PMC7290561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7290561/)
 35. Liu X, Ren H, Peng D. Sepsis biomarkers: an omics perspective. *Front Med* [Internet]. 2014;8(1):58-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11684-014-0318-2> DOI: [10.1007/s11684-014-0318-2](https://doi.org/10.1007/s11684-014-0318-2) PMID [24481820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24481820/) PMCID [PMC7088921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7088921/)
 36. Han J, Xia Y, Lin L, Zhang Z, Li* HT and K. Next-generation Metabolomics in the Development of New Antidepressants: Using Albiflorin as an Example. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2018;24(22):2530-40. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/node/164079/article> DOI: [10.2174/1381612824666180727114134](https://doi.org/10.2174/1381612824666180727114134) PMID [30051781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051781/)
 37. Patti GJ, Tautenhahn R, Rinehart D, Cho K, Shriver LP, Manchester M, et al. A View from Above: Cloud Plots to Visualize Global Metabolomic Data. *Anal Chem* [Internet]. 2013;85(2):798-804. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/ac3029745> DOI: [10.1021/ac3029745](https://doi.org/10.1021/ac3029745) PMID [23206250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206250/) PMCID [PMC3716252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3716252/)
 38. dos Santos CC. Shedding metabo'light' on the search for sepsis biomarkers. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):277. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0969-7> DOI: [10.1186/s13054-015-0969-7](https://doi.org/10.1186/s13054-015-0969-7) PMID [26148483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148483/) PMCID [PMC4493818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4493818/)
 39. Wang J, Sun Y, Teng S, Li K. Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. *BMC Med* [Internet]. 2020;18(1):83. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01546-5> DOI: [10.1186/s12916-020-01546-5](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01546-5) PMID [32290837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290837/) PMCID [PMC7157979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7157979/)
 40. Bertoli G, Ronzoni N, Silva R, Spinicci M, Perlini C, Omega L, et al. Usefulness of C-Reactive Protein and Other Host BioMarker Point-of-Care Tests in the Assessment of Non-Malarial Acute Febrile Illnesses: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020;103(5):1797-802. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/5/article-p1797.xml> DOI: [10.4269/ajtmh.19-0935](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0935) PMID [32901594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901594/) PMCID [PMC7646768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7646768/)
 41. Neugebauer S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou A, Marioli A, Baziaka F, Tsangaris I, et al. Metabolite Profiles in Sepsis: Developing Prognostic Tools Based on the Type of Infection. *Crit Care Med* [Internet]. 2016;44(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344444/> PMID [27344444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344444/)

- https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2016/09/000/Metabolite_Profiles_in_Sepsis_Developing.3.aspx DOI: [10.1097/ccm.0000000000001740](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001740) PMID [27097292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097292/)
42. Heemskerk S, Masereeuw R, Moesker O, Bouw MPWJM, van der Hoeven JG, Peters WHM, et al. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2009;37(2):417-23. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2009/02/000/Alkaline_phosphatase_treatment_improves_renal.3.aspx DOI: [10.1097/ccm.0b013e31819598af](https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819598af) PMID [19114895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114895/)
 43. Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, Joannidis M, Molitoris BA, Kellum JA, et al. Effect of Human Recombinant Alkaline Phosphatase on 7-Day Creatinine Clearance in Patients With Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018;320(19):1998-2009. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14283> DOI: [10.1001/jama.2018.14283](https://doi.org/10.1001/jama.2018.14283) PMID [30357272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357272/) PMCID [PMC6248164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6248164/)
 44. Zhang Z. Human recombinant alkaline phosphatase: a promising, yet-to-be-tested agent for the treatment sepsis-induced acute kidney injury. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018;6(S2):S124-S124. Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/22949/22263> DOI: [10.21037/atm.2018.12.17](https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.17) PMID [30740445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740445/) PMCID [PMC6330598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6330598/)
 45. Tang W, Huang J, Huang X, Han X, Tang W, Ke G, et al. Effect of alkaline phosphatase on sepsis-associated acute kidney injury patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(4):e18788. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/01240/Effect_of_alkaline_phosphatase_on.28.aspx DOI: [10.1097/md.00000000000018788](https://doi.org/10.1097/md.00000000000018788) PMID [31977869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977869/) PMCID [PMC7004577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7004577/)
 46. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev* [Internet]. 2007;21(2):99-111. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X06000403> DOI: [10.1016/j.blre.2006.06.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.06.001) PMID [16987572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987572/)
 47. Shin DH, Cho YS, Cho GC, Ahn HC, Park SM, Lim SW, et al. Delta neutrophil index as an early predictor of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2017;12(1):32. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0140-7> DOI: [10.1186/s13017-017-0140-7](https://doi.org/10.1186/s13017-017-0140-7) PMID [28747992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747992/) PMCID [PMC5525197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5525197/)
 48. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(12):1646-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060> DOI: [10.1080/14767058.2017.1322060](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060) PMID [28427289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427289/)
 49. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2012;23(4):265-73. Disponible en: <https://doi.org/10.3802/jgo.2012.23.4.265> DOI: [10.3802/jgo.2012.23.4.265](https://doi.org/10.3802/jgo.2012.23.4.265) PMID [23094130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094130/) PMCID [PMC3469862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3469862/)
 50. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015;18(7):731-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12582> DOI: [10.1111/1756-185X.12582](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12582) PMID [25900081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900081/)
 51. Liu L, Shao Z, Yu H, Zhang W, Wang H, Mei Z. Is the platelet to lymphocyte ratio a promising biomarker to distinguish acute appendicitis? Evidence from a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):e0233470. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233470> DOI: [10.1371/journal.pone.0233470](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233470) PMID [32442179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442179/) PMCID [PMC7244160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7244160/)
 52. Smith TL, Weyrich AS. Platelets as Central Mediators of Systemic Inflammatory Responses. *Thromb Res* [Internet]. 2011;127(5):391-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.10.013> DOI: [10.1016/j.thromres.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.10.013) PMID [21074247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074247/) PMCID [PMC3081926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3081926/)
 53. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(3):641-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675719306710> DOI: [10.1016/j.ajem.2019.10.023](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023) PMID [31785981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785981/)
 54. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2018;484:136-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898118302730> DOI: [10.1016/j.cca.2018.05.055](https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.055) PMID [29856976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856976/)
 55. Eskiizmir G, Uz U, Onur E, Ozyurt B, Karaca Cikrikci G, Sahin N, et al. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2019;85(5):578-87. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869418302957> DOI: [10.1016/j.bjorl.2018.04.013](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.013) PMID [29936214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936214/)

56. Li Y, He D, Che Y, Zhao X. Monokine induced by gamma interferon for detecting pulmonary tuberculosis: A diagnostic meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(47):e23302. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/11200/Monokine_induced_by_gamma_interferon_for_detecting.79.aspx DOI: [10.1097/md.00000000000023302](https://doi.org/10.1097/md.00000000000023302) PMID [33217864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217864/) PMCID [PMC7676613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7676613/)
57. Zhou M, Li L, Wang X, Wang C, Wang D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2018;46(1):178-86. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000488420> DOI: [10.1159/000488420](https://doi.org/10.1159/000488420) PMID [29587273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587273/)

Autores:

Correspondencia: Razo-Romero Miriam Patricia (Autora de correspondencia). <https://orcid.org/0000-0002-2791-5150>. Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato-Tungurahua. Ecuador. E-mail: mp.razo@uta.edu.ec

Mesias-Molina Lucetty Yoled. <https://orcid.org/0000-0001-7996-6251>. Profesional de ejercicio libre. E-mail: lucetty88@yahoo.com

Razo-Romero María Fernanda. <https://orcid.org/0000-0003-4203-0235>. Profesional de ejercicio libre. E-mail: fernandarazor@gmail.com

Fiallos-Cazar Lucía Patricia. <https://orcid.org/0000-0001-9225-2691>. Profesional de ejercicio libre. E-mail: fiallos.lucia@gmail.com

Contribución de los Autores:

RRMP, MMLY, RRMF y FCLP: conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, curación de datos, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición, visualización, supervisión, planificación y ejecución, administración de proyectos, adquisición de fondos.