vol. 61, no. 3, pp. 333-335
September 2026



EDITORIAL

https://doi.org/10.31688/ABMU.2026.61.3.333

Camelia C. DIACONU✉
International Secretary General of the Balkan Medical Union,
President of the Romanian National Section
University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Clinical Emergency Hospital of Bucharest, Romania
Academy of Romanian Scientists

BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS: FROM BIOLOGICAL SIGNALS TO CLINICAL DECISIONS

Sepsis remains one of the most challenging diseases in contemporary medicine. Despite major advances in antimicrobial therapy, organ support, critical care, and understanding of host–pathogen interactions, the early recognition of sepsis remains difficult.

The current definition of sepsis emphasizes life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection[1]. This conceptual framework was an important advance because it moved the focus away from systemic inflammation alone. However, it also highlights a fundamental diagnostic challenge: by the time clinically apparent organ dysfunction develops, the biological processes responsible for deterioration may already be well established.

This diagnostic gap has stimulated considerable interest in biomarkers. The ideal sepsis biomarker must do more than identify inflammation or predict poor outcome. It should provide clinically meaningful information about the relationship between infection, host response, and organ dysfunction.

Procalcitonin (PCT) remains one of the most extensively studied biomarkers in sepsis and bacterial infection. Its biological rationale and widespread availability have made it an attractive adjunct to clinical assessment. However, recent evidence confirms that PCT has only moderate diagnostic accuracy and substantial heterogeneity across clinical settings.

A 2025 systematic review and meta-analysis of patients presenting to acute and emergency care settings

BIOMARQUEURS DANS LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU SEPSIS: DES SIGNAUX BIOLOGIQUES AUX DÉCISIONS CLINIQUES

Le sepsis demeure l'une des affections les plus complexes de la médecine contemporaine. Malgré les progrès majeurs réalisés dans le domaine de l'antibiothérapie, du soutien des fonctions d'organes, des soins intensifs et de la compréhension des interactions entre l'hôte et les agents pathogènes, la reconnaissance précoce du sepsis reste difficile.

La définition actuelle du sepsis met l'accent sur une dysfonction d'organe mettant en jeu le pronostic vital, résultant d'une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection[1]. Ce cadre conceptuel a représenté une avancée importante, car il a permis de déplacer l'attention de la seule inflammation systémique vers les conséquences d'une réponse de l'hôte inappropriée. Toutefois, il met également en évidence un défi diagnostique fondamental: lorsque la dysfonction d'organe devient cliniquement manifeste, les processus biologiques responsables de l'aggravation peuvent déjà être largement établis.

Cette lacune diagnostique a suscité un intérêt considérable pour les biomarqueurs. Le biomarqueur idéal du sepsis doit faire davantage qu'identifier une inflammation ou prédire une évolution défavorable. Il devrait fournir des informations cliniquement pertinentes sur la relation entre l'infection, la réponse de l'hôte et la dysfonction d'organe.

La procalcitonine (PCT) demeure l'un des biomarqueurs les plus largement étudiés dans le sepsis et les infections bactériennes. Sa pertinence biologique et sa large disponibilité en ont fait un outil complémentaire

✉ **Correspondence address:** Camelia C. DIACONU
email drcameliadiaconu@gmail.com

reported pooled sensitivity and specificity of approximately 78% and 77%, respectively, for PCT in the diagnosis of sepsis[2]. These results demonstrate that PCT can provide useful information, but also illustrate why it cannot function as an independent diagnostic test.

C-reactive protein (CRP) has similar limitations. It is inexpensive and widely available, but its elevation reflects inflammation rather than sepsis specifically. Both CRP and PCT may therefore contribute to diagnostic probability without resolving the fundamental clinical question. This distinction is clinically important. A test does not need to be perfect to be useful, but its role must be clearly defined. Current international guidance continues to emphasize clinical assessment and microbiological investigation rather than using a biomarker as a substitute for clinical diagnosis[3].

The limitations of CRP and PCT have encouraged the investigation of biomarkers representing different biological pathways. These include presepsin, soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), interleukin-6, cell-free DNA, endothelial injury markers, and markers of immune dysfunction.

A recent systematic review and meta-analysis including 38 observational studies found pooled sensitivity and specificity of approximately 82% and 78%, respectively, for presepsin in acute and emergency settings, with diagnostic performance broadly comparable to PCT[2]. These results are encouraging, but they do not establish presepsin as a universal diagnostic standard. Differences in renal function, assay thresholds, patient populations, and reference definitions remain relevant considerations.

suPAR represents another potentially useful marker, although its principal value may lie in risk stratification rather than definitive diagnosis. A previous meta-analysis involving more than 6,900 patients reported moderate diagnostic performance and an association with mortality[4]. Such findings illustrate an important distinction: a biomarker may be clinically valuable for prognosis without being sufficiently specific for diagnosis.

Perhaps the most important development in sepsis diagnostics is the movement away from the search for a single universal biomarker and toward characterization of the broader host response.

Sepsis involves interacting pathways of innate and adaptive immunity, endothelial dysfunction, coagulation, metabolism, mitochondrial function, and tissue injury. It is therefore biologically plausible that a multidimensional molecular signature could provide more information than any individual circulating protein.

Transcriptomics is one of the most promising approaches. A 2025 systematic review and meta-analysis evaluated 117 studies involving more than 17,000 patients and found that host RNA biosignatures demonstrated an overall area under the receiver operating

intéressant de l'évaluation clinique. Cependant, les données récentes confirment que la PCT présente une précision diagnostique seulement modérée et une hétérogénéité importante selon les contextes cliniques. Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2025, portant sur des patients pris en charge dans des services de soins aigus et d'urgence, a rapporté une sensibilité et une spécificité globales d'environ 78% et 77%, respectivement, pour la PCT dans le diagnostic du sepsis[2]. Ces résultats montrent que la PCT peut fournir des informations utiles, mais illustrent également pourquoi elle ne peut être considérée comme un test diagnostique indépendant.

La protéine C-réactive (CRP) présente des limites similaires. Peu coûteuse et largement disponible, son élévation reflète cependant une réponse inflammatoire plutôt que le sepsis en tant que tel. La CRP et la PCT peuvent donc toutes deux contribuer à l'estimation de la probabilité diagnostique sans pour autant résoudre la question clinique fondamentale.

Cette distinction revêt une importance clinique particulière. Un test n'a pas besoin d'être parfait pour être utile, mais son rôle doit être clairement défini. Les recommandations internationales actuelles continuent de souligner l'importance de l'évaluation clinique et des investigations microbiologiques, plutôt que de considérer un biomarqueur comme un substitut au diagnostic clinique[3].

Les limites de la CRP et de la PCT ont encouragé l'étude de biomarqueurs reflétant différentes voies biologiques. Parmi ceux-ci figurent la présepsine, le récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR), la proadrénomédulline à valeur pronostique intermédiaire (MR-proADM), l'interleukine-6, l'ADN libre circulant, les marqueurs de lésion endothéliale et différents marqueurs de dysfonction immunitaire.

Une revue systématique et méta-analyse récente incluant 38 études observationnelles a rapporté une sensibilité et une spécificité globales d'environ 82% et 78%, respectivement, pour la présepsine dans les contextes de soins aigus et d'urgence, avec une performance diagnostique globalement comparable à celle de la PCT[2]. Ces résultats sont encourageants, mais ils ne permettent pas de considérer la présepsine comme un standard diagnostique universel. Les différences liées à la fonction rénale, aux seuils analytiques, aux populations étudiées et aux définitions de référence demeurent des éléments importants à prendre en considération.

Le suPAR constitue un autre biomarqueur potentiellement utile, bien que sa principale valeur puisse résider davantage dans la stratification du risque que dans le diagnostic définitif du sepsis. Une méta-analyse antérieure portant sur plus de 6900 patients a rapporté une performance diagnostique modérée ainsi qu'une association avec la mortalité[4]. Ces résultats illustrent une distinction importante: un biomarqueur peut présenter une valeur

characteristic curve of approximately 0.86 for distinguishing sepsis from pooled controls[5]. These findings suggest that host-response signatures can capture biological information that conventional biomarkers may miss. Nevertheless, the translation of transcriptomic diagnostics into routine clinical practice remains challenging.

In conclusion, biomarkers have an important role in the evolving approach to sepsis diagnosis, but the evidence does not currently support the use of a single biomarker as a definitive diagnostic test. PCT and CRP remain useful adjuncts. Presepsin and other emerging biomarkers may provide additional information, while host-RNA signatures and multimarker strategies represent promising directions for future research. The 2026 *Surviving Sepsis Campaign* guidelines reinforce the central role of clinical assessment and emphasize that biomarkers should be integrated into, rather than substituted for, clinical decision-making[3].

"No conflicts of interest"

clinique importante sur le plan pronostique sans être suffisamment spécifique pour établir un diagnostic.

L'une des évolutions les plus importantes dans le domaine du diagnostic du sepsis réside probablement dans l'abandon progressif de la recherche d'un biomarqueur universel unique au profit d'une caractérisation plus globale de la réponse de l'hôte.

Le sepsis implique des interactions complexes entre l'immunité innée et adaptative, la dysfonction endothéliale, la coagulation, le métabolisme, la fonction mitochondriale et les lésions tissulaires. Il est donc biologiquement plausible qu'une signature moléculaire multidimensionnelle puisse fournir davantage d'informations qu'une seule protéine circulante.

La transcriptomique constitue l'une des approches les plus prometteuses. Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2025 a évalué 117 études portant sur plus de 17000 patients et a montré que les biosignatures d'ARN de l'hôte présentaient une aire globale sous la courbe ROC d'environ 0,86 pour différencier le sepsis des groupes témoins regroupés. Ces résultats suggèrent que les signatures de la réponse de l'hôte peuvent fournir des informations biologiques qui échappent aux biomarqueurs conventionnels. Néanmoins, la transposition des diagnostics transcriptomiques dans la pratique clinique courante demeure difficile.

En conclusion, les biomarqueurs jouent un rôle important dans l'évolution de l'approche diagnostique du sepsis, mais les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer un biomarqueur unique comme un test diagnostique définitif. La PCT et la CRP demeurent des outils complémentaires utiles. La présepsine et d'autres biomarqueurs émergents pourraient fournir des informations supplémentaires, tandis que les signatures d'ARN de l'hôte et les stratégies multimarqueurs constituent des axes prometteurs pour les recherches futures.

Les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2026 réaffirment le rôle central de l'évaluation clinique et soulignent que les biomarqueurs doivent être intégrés à la prise de décision clinique et non s'y substituer[3].

„Aucun conflit d'intérêts"

References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Chairaj T, Mongkhon P, Leewongsakorn P, et al. Diagnostic performance of procalcitonin and presepsin in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Emerg Med.* 2025;26(1):9. doi:10.1186/s12873-025-01433
3. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med.* 2026;52(5):863-936. doi:10.1007/s00134-026-08361-1.
4. Huang Q, Xiong H, Yan P, 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. doi: 10.1097/SHK.0000000000001434.
5. Loi MV, Sultana R, Nguyen TM, et al. The diagnostic utility of host RNA biosignatures in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor.* 2025;7(2):e1212. doi:10.1097/CCE.0000000000001212.