



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE SÉPTICO

TRABAJO DE FIN DE GRADO

6º MEDICINA

AÑO 2020

Autor: Raúl Fuertes Fuertes

Alumno de 6º de Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid

Tutor: Dr. David Andaluz Ojeda

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva – HCUV

Profesor Asociado del Departamento de Cirugía - Facultad de Medicina



ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

3. OBJETIVOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Criterios de inclusión.

4.2. Determinaciones analíticas.

4.3. Análisis estadístico.

5. RESULTADOS

5.1. Características clínicas y analíticas de los pacientes.

5.2. Análisis del área bajo la curva ROC.

5.3. Regresión logística multivariante.

5.4. Análisis de supervivencia.

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

9. ANEXOS

9.1. Tablas y Figuras.

9.2. Póster.

9.3. Informe del tutor.

1. RESUMEN.

Introducción: La sepsis es la primera causa de muerte por infección en el mundo y un problema de salud emergente. Es una enfermedad tiempo-dependiente, siendo imprescindible un diagnóstico precoz y una adecuada y rápida respuesta terapéutica. Por todo ello, en los últimos años la comunidad científica ha concentrado sus esfuerzos en la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos que permitan un mejor diagnóstico y una mejor estratificación del riesgo en estos pacientes.

Objetivos: Análisis e identificación precoz y en el tiempo de parámetros nutricionales y metabólicos recogidos de forma rutinaria dentro de los protocolos de manejo de la sepsis en una cohorte de pacientes ingresados de forma consecutiva en UCI durante un año por dicha patología. El objetivo primario sería analizar la relación de estos parámetros con el pronóstico (mortalidad intraUCI y mortalidad acumulada a 28 días).

Materiales y métodos: Estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo, llevado a cabo en una cohorte de pacientes con diagnóstico principal de sepsis o shock séptico (según criterios consenso SEPSIS-3) a lo largo del año natural 2018. Se recogieron los siguientes tipos de variables: antecedentes personales, datos demográficos, comorbilidades, variables clínicas y parámetros analíticos durante el 1º día y al 7º día del ingreso. Dos grupos de pacientes: supervivientes y no supervivientes. Se utilizó: test de Chi-cuadrado para comparación de variables categóricas y test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Cálculo de exactitud diagnóstica para identificar mortalidad intraUCI mediante área bajo la curva ROC (AUROC). Evaluación de la capacidad de predecir mortalidad en el tiempo: regresión logística de COX uni y multivariante. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Software: SPSS 21.0 (IBM, SPSS, Chicago, ILL). Significación estadística: $p < 0.05$.

Resultados: N = 42 pacientes. Fallecidos: 21.4% en la UCI y 16.7% a los 28 días del ingreso. Los no supervivientes presentaron de forma estadísticamente significativa niveles más bajos de albúmina plasmática al d1, d3 y d7 de ingreso, así como niveles más bajos de proteínas totales (PT) y de colesterol total (CT) y LDL al d7 de ingreso. Albúmina d1, d3 y d7 mostraron AUROCs estadísticamente significativas (0.73, 0.73 y 0.78, respectivamente), y también lo hicieron PT d7 (0.74), CT d7 (0.79) y LDL d7 (0.83), mostrándose todas ellas como buenos marcadores pronósticos de mortalidad intraUCI. El modelo de regresión logística multivariante identificó los niveles de LDL d7 como el único factor independiente asociado a mortalidad (HR protector 0.94).

Mediante la comparación de curvas de supervivencia se observó cómo casi el 60% de pacientes que en el 7º día de ingreso presentaban niveles de LDL < 82 mg/dl habían fallecido el día 28 de ingreso, frente a un 5% en el grupo de pacientes que presentaban LDL > 82 mg/dl ($p < 0.001$).

Conclusiones: En la cohorte de pacientes sépticos estudiada, la albúmina se comporta como un factor pronóstico de mortalidad durante todo el periodo de estudio, las proteínas totales como un factor pronóstico de mortalidad tardío (a partir del 7º día) y finalmente, la presencia de niveles de LDL por debajo de 82 mg/dl determinados al 7º día de ingreso se comportan como un factor independiente asociado a mortalidad en el tiempo.

Palabras clave: Sepsis, shock séptico, lípidos, LDL, factor pronóstico, Unidad de cuidados intensivos (UCI), mortalidad.

2. INTRODUCCIÓN.

La sepsis es probablemente una de las primeras enfermedades reconocidas por la humanidad. La palabra sepsis procede del griego “σηψις”, término referido a la “descomposición de animales, vegetales o materia orgánica asociada a la presencia de bacterias”. El filósofo y médico griego Hipócrates de Cos en el siglo IV a. C. fue el primero en describir el curso clínico de la enfermedad: “cuando la fiebre continua persiste es peligrosa si las partes externas del cuerpo se mantienen frías, pero las partes internas están ardiendo”. Con el mismo significado también usaron el término sepsis otros autores como Aristóteles, Plutarco y Galeno; este último, junto con Celso, describieron los cinco signos característicos de la inflamación aguda: dolor, vasodilatación periférica (rubor), fiebre (calor), incremento de la permeabilidad capilar (tumor) y disfunción orgánica (1).

Este concepto de sepsis introducido en la época clásica perduró hasta el siglo XIX. Sin embargo, hasta el año 1992 no se produce la primera reunión de consenso para establecer una definición de esta enfermedad (la denominada definición Sepsis-1). En los últimos años, los avances en el conocimiento de la inmunopatogenia de la sepsis han puesto de manifiesto una respuesta compleja y variable del huésped, con mecanismos pro-inflamatorios en unos casos y/o anti-inflamatorios en otros que pueden contribuir por un lado a la aparición de disfunción orgánica, y por otro a un deficiente control del cuadro infeccioso o a la aparición de infecciones secundarias concomitantes. Así, la respuesta va a depender no solo del patógeno causal sino también de las características genéticas e inmunopatogénicas individuales del huésped (2).

La heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad interindividual dificulta poder establecer una definición homogénea de sepsis. La importancia de establecer una adecuada definición cobra una dramática importancia si consideramos el hecho de que la sepsis, de forma similar al síndrome coronario agudo o al ictus isquémico, pertenece al grupo de enfermedades tiempo-dependientes (en las que el retraso diagnóstico y terapéutico influye negativamente en la evolución y en el pronóstico del proceso), pero a diferencia de aquellas, la sepsis carece de un síntoma guía y el espectro de signos y síntomas que puede presentar es tremendamente variable, lo que en muchas ocasiones le convierte en una patología de difícil diagnóstico.

En el año 2016, el Consenso Sepsis-3 establece nuevas definiciones de sepsis y shock séptico, abandonando el concepto de SIRS. Sepsis es definida como una

disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inadecuada del huésped ante una infección. Para identificar esa disfunción orgánica se propone la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Una puntuación mayor o igual a 2 puntos sobre el valor SOFA basal del paciente con infección, identifica una disfunción orgánica, siendo diagnóstico de sepsis; y además supone, dependiendo del estado basal del paciente, entre 2 y 25 veces más riesgo de mortalidad que aquellos pacientes con un cambio de valor en SOFA menor de 2 puntos. A mayor puntuación en la escala, mayor probabilidad de mortalidad. Para aquellos pacientes con sospecha de infección y fuera del entorno de la UCI, se introdujo otra nueva herramienta a modo de screening, el qSOFA (quick SOFA), que es más accesible ya que solo precisa la exploración de 3 ítems clínicos (nivel de consciencia, frecuencia respiratoria y presión arterial). La presencia de 2 o más criterios de qSOFA identifica pacientes de alto riesgo, en los que habría que descartar la presencia de infección y sepsis, y a los que habría que realizar una escala SOFA. Por otra parte, shock séptico es definido como la presencia de hipotensión arterial refractaria a fluidoterapia que precisa tratamiento vasopresor y que presenta además una hiperlactacidemia >2 mmol/ml. Se trata de un subgrupo de pacientes con disfunción circulatoria y metabólico-celular que asocian una mayor mortalidad (45%-63%). Por tanto, dichas nuevas definiciones enfatizan no sólo la importancia de una respuesta anómala del huésped ante la infección y la disfunción orgánica que provoca, sino también la necesidad urgente de un diagnóstico precoz y una adecuada y rápida respuesta terapéutica (3, 4).

La sepsis es la primera causa de muerte por infección en el mundo y un problema de salud pública mundial emergente. Su prevalencia e incidencia están aumentando debido a hechos como el envejecimiento de la población, la utilización cada vez con más frecuencia de fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores, o la aparición de gérmenes multirresistentes. Rudd et al. (5) en un estudio sobre el impacto mundial de la sepsis revelaron que en 2017 se produjeron 48,9 millones de casos de sepsis en el mundo y 11 millones de muertes, el doble que en las últimas estimaciones. Esto representa 1 de cada 5 muertes, más de 20 muertes por minuto, sucediendo la gran mayoría de los casos de sepsis (85% en 2017) en países con ingresos bajos o medios.

Aunque los estudios epidemiológicos más recientes de nuestro país muestran una variabilidad importante, tanto la incidencia como la mortalidad por sepsis en España siguen siendo elevadas. Así, en un estudio de 2014 Bouza et al. (6) reportan una incidencia de 87 casos por 100.000 habitantes y año, y una mortalidad del 40%,

mientras que en 2017 Yébenes et al. (7) reportan una incidencia de 212 casos por 100.000 habitantes y año, con una mortalidad del 21%. Estamos por tanto hablando de una estimación en España en torno a 65.000 casos de sepsis al año, con una mortalidad que oscila entre 15.000 y 25.000 personas al año. Son cifras que hacen que la sepsis represente en la actualidad un problema emergente de salud.

La fisiopatogénesis de la sepsis es compleja y muchos aspectos de ella son todavía desconocidos. La sepsis implica no solo una activación temprana de la respuesta pro-inflamatoria, con liberación de mediadores inflamatorios (celulares y humorales), sino también una activación temprana de una respuesta anti-inflamatoria, unida a un estado de profunda inmunosupresión durante la enfermedad. Además de estas alteraciones inmunológicas, también se producen disfunciones no inmunológicas radicales, como la disfunción endotelial (permeabilidad capilar, translocación bacteriana), metabólica-celular (hipercatabolismo, hipermetabolismo), neuronal, autonómica, hormonal, bioenergética, cardiovascular (vasodilatación, hiperdinamia, hipotensión) y coagulopatía (estado protrombótico, coagulación intravascular diseminada); afectaciones todas ellas de significación pronóstica (3, 8). Todas estas alteraciones y disfunciones pueden llevar al paciente a una situación de hipoxia tisular global, disfunción orgánica y posterior fallo multiorgánico.

La sepsis es una enfermedad tiempo-dependiente, lo cual hace imprescindible una atención inmediata por un equipo multidisciplinar que establezca de forma precoz el diagnóstico y su tratamiento. Existen una serie de recomendaciones para el manejo de los pacientes sépticos que se van actualizando periódicamente, resultado de un consenso de diferentes expertos y sociedades científicas. Estas medidas son relativamente sencillas e incluyen: a) La resucitación inicial con fluidos; b) inicio de antibioterapia y/o control del foco infeccioso de forma precoz; c) control hemodinámico y medidas de soporte vital (ventilación mecánica, uso de fármacos vasoactivos, técnicas de reemplazo renal, etc.) (9). Dado que se trata de una emergencia médica y la aplicación temprana de estas medidas mejora claramente el pronóstico, en las últimas guías de manejo clínico (Surviving Sepsis Campaign) se recomiendan una serie de medidas que deben ser realizadas en la primera hora ("hour-1 bundle") (10). Es imperativa la adecuada y detallada valoración inicial de los pacientes y la continua reevaluación de su respuesta al tratamiento. Sin embargo, a pesar de su elevada incidencia y mortalidad, a día de hoy no existe un tratamiento específico y estandarizado frente a la sepsis.

Pese a todos estos esfuerzos, la sepsis sigue siendo una patología emergente, con una incidencia al alza, con elevada morbimortalidad y cuyo diagnóstico es en ocasiones complejo. El uso aislado de escalas pronósticas como el SOFA para guiar la toma de decisiones en sepsis ha sido muy criticado (11). Por todo ello, la comunidad científica ha concentrado sus esfuerzos en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de sepsis. Prueba de ello son las casi 200 moléculas descritas como posibles marcadores biológicos en los últimos 20 años en recientes revisiones y metanálisis. Clásicamente, los biomarcadores de mayor aplicación y utilidad clínica práctica en los servicios de urgencias hospitalarios y UCI son la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva y el lactato (12-14). Y de entre todos los nuevos biomarcadores en estudio, destaca la región media de la proadrenomedulina (MR-ProADM), que en recientes estudios muestra un excelente comportamiento como predictor de mortalidad en sepsis, tanto de forma aislada como en combinación con escalas pronósticas (tales como el SOFA, CURB 65, PSI...), mejorando el poder predictor pronóstico de mortalidad de dichas escalas (15).

Una de las últimas líneas de investigación en este terreno es la identificación de biomarcadores nutricionales que tengan implicaciones pronósticas en el paciente séptico. Es bien conocido que diferentes parámetros nutricionales y metabólicos tales como albúmina, proteínas totales, triglicéridos, colesterol total, hierro, fósforo, oligoelementos, etc., presentan con mucha frecuencia niveles alterados en el paciente crítico, con las graves implicaciones que esto tiene en la inmunidad y estado oxidativo (16, 17). La hipoalbuminemia altera los mediadores del sistema inmune, provocando un aumento de citocinas pro-inflamatorias, incrementando la susceptibilidad a la infección. Por otra parte, los estados pro-inflamatorios sépticos disminuyen la producción de proteínas séricas, generando hipoalbuminemia por inhibición de su producción (18). A su vez, diferentes estudios demuestran que infecciones de diferentes etiologías comparten similar alteración en la composición de los lípidos en plasma: los niveles de colesterol total, LDL y HDL disminuyen, mientras los triglicéridos pueden estar elevados o disminuidos dependiendo del grado de malnutrición. Las apolipoproteínas A-I, A-II y B también disminuyen. Cuanto más grave la infección, más grave es la alteración de los lípidos y lipoproteínas (19). Y por otra parte, hay estudios recientes que sugieren que niveles bajos de colesterol total, LDL y HDL aumentan el riesgo de desarrollar sepsis (20-23), y en cambio otros estudios consideran estas moléculas perjudiciales y analizan un posible papel beneficioso del tratamiento con estatinas en el pronóstico de esta enfermedad (24).

3. OBJETIVOS.

Como hemos visto, la interrelación sepsis - biomarcadores nutricionales y metabólicos es compleja pero bien conocida desde hace muchos años por la comunidad científica (25).

El objetivo del presente trabajo es el análisis y la identificación precoz y en el tiempo (en el momento de ingreso y semanalmente) de aquellos parámetros nutricionales y metabólicos recogidos de forma rutinaria dentro de los protocolos de actuación del manejo del paciente séptico en una cohorte de pacientes ingresados consecutivamente en UCI durante un año por dicha patología. El objetivo primario sería analizar la relación de estos parámetros con el pronóstico, fundamentalmente con la mortalidad intraUCI y con la mortalidad acumulada en el tiempo. El objetivo secundario sería el análisis de otros parámetros demográficos y/o clínicos y su relación con el pronóstico de este grupo de pacientes.

De esta forma, la identificación de dichos parámetros como marcadores de mala evolución del paciente séptico puede constituir una herramienta potencial para identificar aquellos pacientes que van a desarrollar complicaciones o tener mayor riesgo de mortalidad, y así poder modificar nuestro abordaje y conducta terapéutica.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. Criterios de inclusión.

Se trata de un estudio observacional de tipo retrospectivo llevado a cabo en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se recogieron de forma consecutiva los datos demográficos, clínicos y analíticos de aquellos pacientes que ingresaron en dicho servicio con diagnóstico principal de sepsis o shock séptico a lo largo de un año natural (01/01/2018 a 31/01/2018). Sepsis y shock séptico se definieron según los criterios propuestos por el consenso SEPSIS-3 (3). Para tal efecto, se diseñó una hoja de recogida de datos específicamente diseñada para el estudio que recogía más de 100 variables entre las que se incluían aquellas relacionadas con antecedentes personales, datos demográficos, comorbilidades, parámetros analíticos y variables clínicas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del área de Salud Este de Valladolid. No se aportó consentimiento informado dado el carácter retrospectivo y observacional del estudio. El trabajo se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

4.2. Determinaciones analíticas.

Los siguientes parámetros fueron determinados dentro de las primeras 24 horas desde el ingreso en UCI y al 7º día: albúmina, proteínas totales, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, fósforo, magnesio, triglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, hierro, bilirrubina total, proteína C reactiva, glucemia y creatinina. Las determinaciones fueron realizadas en el Laboratorio Central dentro del protocolo asistencial rutinario del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Los datos analíticos se compararon tras dividir a los pacientes en dos grupos: supervivientes y no supervivientes.

4.3. Análisis estadístico.

Para las variables demográficas y clínicas las diferencias entre los dos grupos de pacientes (supervivientes y no supervivientes) fueron analizadas utilizando el test de Chi-cuadrado en el caso de variables categóricas y el test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. La exactitud diagnóstica de los diferentes parámetros analíticos para identificar mortalidad intraUCI fue calculada mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (AUROC). Por otra parte, se evaluó la capacidad de las diferentes variables analíticas de predecir mortalidad en el tiempo (se consideró mortalidad en el día 28 de ingreso) mediante regresión logística de COX. Aquellas variables que en el análisis univariante presentaban asociación con mortalidad a día 28 (considerando una $p < 0.1$) fueron incluidas en un modelo de COX multivariante. Finalmente, mediante la construcción de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se determinó el punto de corte exacto de aquellos parámetros analíticos que demostraron asociación con la mortalidad en el tiempo.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS 21.0 (IBM, SPSS, Chicago, ILL). Se consideró significación estadística en un nivel de $p < 0.05$.

5. RESULTADOS.

5.1. Características clínicas y analíticas de los pacientes.

Se reclutaron 42 pacientes, de los cuales un 16.7% habían fallecido a los 28 días del ingreso y un 21.4% fallecieron en la UCI. El 71% de los pacientes eran varones y la mediana de edad fue 62 años. La mediana de SOFA y APACHE al ingreso para toda la cohorte fue de 8 y 16, respectivamente. En la Tabla 1 y Tabla 2 se muestran todos los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes, divididos en 2 grupos, en función de la mortalidad intraUCI. Al comparar ambos grupos se observó que los pacientes que fallecieron presentaban con más frecuencia inmunosupresión (33% versus 5%) sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa. Aquellos pacientes que fallecieron sí presentaron de forma estadísticamente significativa niveles más bajos de albúmina plasmática en los días 1, 3 y 7 de ingreso, así como niveles más bajos de proteínas totales y de colesterol total y LDL al 7º día de ingreso.

5.2. Análisis del área bajo la curva ROC.

La capacidad predictiva pronóstica de aquellas variables clínicas y analíticas que en la Tabla 1 y Tabla 2 mostraron diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes (supervivientes en UCI frente a no supervivientes) fue analizada mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (AUROC). De esta forma, los niveles de albúmina en los días 1, 3 y 7 de ingreso en UCI mostraron AUROCs estadísticamente significativas (0.73, 0.73 y 0.78, respectivamente) (Figura 1). De igual forma, los niveles plasmáticos de proteínas totales a día 7 también demostraron una AUROC significativa (0.74). En este caso los niveles de proteínas totales en el día 1 no mostraron una AUROC significativa (Figura 2).

Finalmente y de forma interesante, las variables que mostraron una mejor AUROC fueron los niveles de colesterol total y de colesterol LDL al 7º día de ingreso en UCI (LDL d7), con una AUROC de 0.79 y 0.83, respectivamente. Ni los niveles de dichas moléculas en el día 1 ni los de colesterol-HDL durante el periodo de estudio demostraron capacidad pronóstica alguna mediante el cálculo del AUROC (Figura 3).

5.3. Regresión logística multivariante.

El análisis de regresión logística de Cox univariante identificó la inmunosupresión, la escala APACHE II y los niveles de LDL d7 como los únicos factores asociados con la mortalidad acumulada a los 28 días del ingreso en UCI. Al incluir estas tres variables en un modelo multivariante, únicamente los niveles de LDL d7 se identificaron como un factor independiente asociado a mortalidad, con un Hazard Ratio (HR) protector de 0.94 (Tabla 3).

5.4. Análisis de supervivencia.

Con el objetivo de identificar la concentración de colesterol LDL a día 7 que mejor identificara a aquellos pacientes susceptibles de fallecer en los primeros 28 días de ingreso, se realizó un análisis de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Mediante esta prueba se observó cómo casi el 60% de pacientes que en el 7º día de ingreso en UCI presentaban niveles de colesterol LDL < 82 mg/dl habían fallecido el día 28 de ingreso, frente a un 5% en el grupo de pacientes que presentaban niveles de LDL > 82 mg/dl, todo ello de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 4).

6. DISCUSIÓN.

De los resultados obtenidos se observa que albúmina a día 1, albúmina a día 3, albúmina a día 7, proteínas totales a día 7, colesterol total a día 7 (CT d7) y LDL a día 7 (LDL d7) de ingreso en UCI, todas ellas presentaron AUROCs estadísticamente significativas, mostrándose como buenos marcadores pronósticos de mortalidad intraUCI, siendo CT d7 y LDL d7 las que mostraron un mejor comportamiento, con una AUROC de 0.79 y 0.83 respectivamente. Los niveles de CT, LDL y proteínas totales a día 1 no mostraron AUROCs significativas, y tampoco lo hicieron los niveles de HDL durante todo el periodo de estudio. Más interesante aún, como comentaremos más adelante, es que después de aplicar un modelo de regresión logística multivariante, LDL a día 7 es la única variable del estudio que demuestra ser un factor independiente asociado a mortalidad a día 28 del ingreso, con un punto de corte de 82 mg/dl a partir del cual, niveles más bajos se asocian a un significativo aumento de la mortalidad.

Creemos importante destacar el comportamiento de los niveles bajos de albúmina como marcador de mortalidad intraUCI en todos los puntos de corte analizados (día 1, 3 y 7), mientras que las proteínas totales lo hacen a día 7. Son abundantes los estudios que demuestran la relación entre la disminución de los niveles de albúmina y proteínas totales con el aumento de la mortalidad en el paciente crítico. Vincent et al. en un metaanálisis de 90 estudios de cohortes compuestos de 291 433 pacientes críticos muestran que la hipoalbuminemia es un potente predictor de mal pronóstico y mortalidad, siendo esta asociación independiente del estado nutricional e inflamatorio (26). Sin embargo, hay poca investigación centrada en el paciente séptico. Novedosos son algunos estudios recientes que demuestran una significativa relación de la albúmina como predictor de mortalidad independiente en el paciente séptico. Así, en un extenso estudio retrospectivo, Kendall et al. muestran que los niveles de albúmina sérica al ingreso, la tendencia descendente de albúmina sérica y el nivel más bajo de albúmina sérica, todos ellos fueron significativos predictores independientes de mortalidad, recomendando por ello no solo la sistemática medición seriada de los niveles de albúmina en los pacientes con sepsis, sino también una monitorización y tratamientos más agresivos en los pacientes sépticos con niveles bajos de albúmina sérica y con tendencia descendente (27). Igualmente, otro trabajo señala cómo los niveles bajos de albúmina al ingreso determinan el pronóstico de los pacientes ancianos con sepsis, siendo un fuerte predictor independiente de mortalidad (28). Así mismo, un reciente estudio retrospectivo encuentra una fuerte asociación entre los cambios diarios descendentes en los niveles de proteínas totales y de albúmina con el pronóstico del paciente séptico, estando estos cambios diarios significativamente asociados con la mortalidad (29).

Tanto nuestros resultados como los de los estudios comentados pueden explicarse desde varios ángulos. La disminución de las proteínas totales provoca una progresiva hipogammaglobulinemia que incrementa no solo la susceptibilidad a la infección sino la peor gestión de una infección ya presente. En esto incide además la hipoalbuminemia, ya que al disminuir su actividad como antioxidante, aumentaría el estrés oxidativo. Por otra parte, los estados pro-inflamatorios sépticos, a través de IL-1 o TNF-alfa, disminuyen la producción de proteínas séricas por parte del hígado desde el inicio de la sepsis, generando hipoalbuminemia por inhibición de su producción. Además, la farmacocinética de determinados antibióticos podría estar alterada por la hipoalbuminemia, pudiendo estar disminuidos los niveles en sangre de esos antibióticos en los pacientes con niveles bajos de albúmina. Y finalmente, el descenso

de la albúmina sérica tiene un importantísimo efecto sobre la presión oncótica del plasma que puede cambiar dinámicamente la permeabilidad vascular, favoreciendo el acúmulo de líquido en el espacio extravascular, tal como el intersticio o el parénquima pulmonar, lo cual puede contribuir a un aumento de la mortalidad (18, 27-29). Creemos que esta última razón puede desestabilizar la homeostasis de una forma más aguda y grave que la progresiva inmunodeficiencia provocada por la disminución de las proteínas totales. Todos estos factores podrían explicar por qué en nuestro estudio los niveles bajos de albúmina estarían ya implicados desde el día 1 en un aumento de la mortalidad, mientras que las proteínas totales aparecen como un factor pronóstico de mortalidad más tardío, a día 7. Muy probablemente el estado pro-inflamatorio séptico progresivo y el hipercatabolismo proteico concomitante van generando una hipoproteïnemia y un compromiso inmunitario progresivos que no estaban presentes en los primeros días, influyendo por tanto más tardíamente en la mortalidad.

Los hallazgos más interesantes de nuestro estudio tienen que ver con los resultados obtenidos en la serie lipídica, en donde tanto los niveles bajos de colesterol total en el día 7 como los de LDL en ese momento del tiempo se comportan como marcadores pronósticos de mortalidad intraUCI. Sin embargo, no hemos podido demostrar ese comportamiento con HDL en nuestro estudio. Para reflejar la consonancia de nuestros resultados con la línea de trabajos actuales sobre el colesterol total (CT), señalaremos que un reciente estudio retrospectivo encuentra que los cambios diarios descendentes de los niveles de CT están asociados a un aumento del riesgo de muerte a corto plazo en el paciente séptico (29). Otro trabajo concluye que los niveles de CT por debajo de 130 mg/dl al ingreso estaban significativamente asociados con el aumento de la mortalidad a 28 días (30). Un estudio prospectivo muestra que los niveles de colesterol total, HDL-C, LDL-C, apolipoproteína apo-AI y apo-B eran significativamente más bajos en los no supervivientes que en los supervivientes (31). Y finalmente, un reciente estudio retrospectivo muestra que el valor mínimo del CT fue significativamente más bajo en los no supervivientes que en los supervivientes, sugiriendo que un descenso del CT durante las dos primeras semanas tras el ingreso estaría asociado a la mortalidad (32).

Para comprender mejor estos resultados tenemos que recordar que los lípidos tienen tres funciones básicas en las células: ser componentes estructurales básicos de las membranas celulares, almacén de energía y actuar como moléculas señaladoras en la comunicación celular. En particular, el colesterol es un precursor de las hormonas esteroideas y ácidos biliares, y es un constituyente esencial de las

membranas celulares, además de facilitar la transducción de señales. Además, los lípidos y las lipoproteínas son componentes de la inmunidad innata y desempeñan diferentes funciones como mediadores defensivos en la lucha anti-infecciosa: bloqueo de receptores, lisis, quimiotaxis y la neutralización de endotoxinas bacterianas, que comentaremos más adelante (29, 32).

Por todo esto, es comprensible que los niveles bajos de CT, HDL y LDL puedan aumentar el riesgo de desarrollar sepsis (20-23). Más aún, cuando la infección ya está instalada, durante la fase de respuesta aguda, el aumento de concentración de citocinas pro-inflamatorias es directamente responsable de que los niveles de colesterol y lipoproteínas caigan dramáticamente. Igualmente, el estado hipercatabólico que se produce durante la sepsis disminuye el colesterol y las lipoproteínas por consumo, y cuanto más grave sea el proceso, más grave será la alteración de los lípidos y lipoproteínas. La magnitud de esta alteración puede estar asociada al pronóstico, gravedad y mortalidad (19, 20).

Así, la hipocolesterolemia no sólo va a generar y perpetuar una deficiente respuesta inmunitaria ante la infección, sino que también va a alterar de forma crucial la regulación de la comunicación celular, la respuesta ante el estrés por insuficiente producción de cortisol, la capacidad de regeneración celular y la respuesta ante el hipercatabolismo, entre otras situaciones. La hipocolesterolemia favorece así una progresiva pérdida de capacidad de respuesta del organismo ante la sepsis. Esta situación podría explicar por qué en nuestro estudio los niveles bajos de CT no influyen en la mortalidad en los primeros días, sino más tarde, apareciendo como un factor pronóstico de mortalidad tardío, en nuestro caso a día 7º de ingreso.

Una de las principales diferencias entre los resultados de nuestro estudio en comparación con los de otras líneas actuales de investigación sobre biomarcadores nutricionales, es que nosotros no hemos hallado una asociación pronóstica entre los niveles de HDL y la mortalidad, mientras que varios trabajos recientes no sólo encuentran significativamente esa asociación, sino que además algunos establecen el HDL como posible factor pronóstico precoz de mortalidad. En todo este terreno de investigación de los biomarcadores nutricionales, quizá la molécula más investigada actualmente sea precisamente la HDL. Por tanto, entendemos fundamental comentar y valorar brevemente esta asociación pronóstica, aunque no haya aparecido en nuestro estudio, y porque también creemos que es necesario conocer la implicación

fisiopatológica del HDL en la sepsis para comprender mejor la implicación del LDL, que comentaremos después.

En un estudio prospectivo, Chien et al. muestran que los niveles bajos de HDL a día 1 se asociaron significativamente con un aumento de la mortalidad, con un punto de corte entre 20 y 25 mg/dL, subrayando la capacidad del HDL d1 para predecir la mortalidad a 30 días (33). Un reciente estudio prospectivo señala que el temprano y constante descenso en los niveles de HDL en pacientes con sepsis grave se asocia significativamente con peores resultados clínicos y con un aumento de la mortalidad, concluyendo que la concentración de HDL puede ser un biomarcador predictivo independiente y precoz de supervivencia (34). Cirstea et al. concluyen en su reciente estudio que los niveles de HDL estaban muy disminuidos en aquellos pacientes que, habiendo estado estables durante la primera semana, habían acabado desarrollando disfunción multiorgánica (SDMO) o habían muerto. Así mismo, subrayan que en comparación con el resto de marcadores clínicos de rutina, el HDL tenía una capacidad muy superior para predecir SDMO y mortalidad a 28 días (35). Tanaka et al., en un interesante y reciente estudio, demuestran por primera vez que la partícula de HDL, bajo condiciones sépticas, sufre un cambio de tamaño, haciéndose más grande y disfuncional (36). Finalmente, señalar que un metaanálisis recientemente publicado concluye que la disminución de los niveles de HDL se asocia con una alta mortalidad en el paciente séptico adulto, sugiriendo que el HDL pueda ser considerado como un factor predictor en el pronóstico del paciente séptico (37).

La molécula de HDL, además de su conocida función cardioprotectora, también demuestra en condiciones fisiológicas una amplia gama de propiedades pleiotrópicas, entre las que se incluyen: anti-oxidante, anti-apoptótica, anti-trombótica, anti-inflamatoria y anti-infecciosa.

El lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram-negativas es una endotoxina bacteriana que juega un papel clave en el inicio de la respuesta inflamatoria en la sepsis, al igual que el ácido lipoteicoico (LTA) de las bacterias Gram-positivas. Todas las lipoproteínas son capaces de unirse y neutralizar el LPS y el LTA, pero las que tienen mayor afinidad son HDL y LDL, sobre todo HDL. Además, HDL inhibe la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria (V-CAM-1, ICAM-1, E-selectina) sobre las células endoteliales, inducidas por las citocinas pro-inflamatorias. También HDL es un regulador clave de la respuesta inflamatoria de los macrófagos, y además estimula la producción endotelial de NO a través de la óxido nítrico sintasa endotelial

(eNOS), que inhibe la adhesión de monocitos en el endotelio, promoviendo la vasodilatación microvascular, la reparación del endotelio y con efecto anti-trombótico. Así mismo, HDL ejerce otro efecto protector sobre el endotelio al inhibir la apoptosis de las células endoteliales. Todos estos efectos protectores sinérgicos sobre el endotelio pueden limitar la progresión y gravedad de la sepsis, en donde la agresión al endotelio juega un rol fundamental. Igualmente, HDL tiene un claro efecto anti-oxidante, y es conocido que la oxidación es un fenómeno importante en la sepsis (33-36, 38).

Como hemos señalado anteriormente, durante la sepsis no solo disminuyen los niveles de HDL de forma drástica, sino que el HDL altera su composición, tamaño, metabolismo y, finalmente, se alteran todas las funciones que hemos enumerado, facilitando por tanto la progresión y gravedad de la sepsis, aumentando la mortalidad.

Finalmente, valoraremos y comentaremos el hallazgo más significativo de nuestros resultados, que es haber mostrado que LDL se comporte no sólo como marcador pronóstico de mortalidad intraUCI en el paciente séptico, sino que mediante aplicación de un modelo de regresión logística multivariante aparece como la única variable del estudio que demuestra ser un factor independiente asociado a mortalidad a día 28 del ingreso. Niveles bajos de LDL favorecen la mortalidad y niveles altos protegen, siendo 82 mg/dl de colesterol LDL d7 el punto de corte de nuestra cohorte.

Entendemos que esto es relevante dado el creciente interés por la comunidad científica en encontrar biomarcadores nutricionales que tengan implicaciones pronósticas en el paciente séptico. Varios estudios que ya hemos comentado han mostrado que los niveles bajos de LDL aumentan el riesgo de sepsis (20-23). Entre ellos destacamos el importante trabajo de Guirgis et al., un extenso estudio prospectivo tomando como base de datos la cohorte REGARDS con 30 239 participantes, identificando 1845 eventos sépticos con una mediana de seguimiento de 3.6 años, encontrando que los niveles bajos de LDL (<130 mg/dl) están significativamente asociados con un aumento del riesgo de sepsis a largo plazo (21). Igualmente, también hemos comentado que otros estudios con pacientes sépticos han mostrado que los niveles de LDL eran más bajos en los no-supervivientes que en los supervivientes (31, 34). Curiosamente y en un sentido totalmente opuesto, Feng et al. en un interesante y extenso estudio de cohortes con 594 pacientes sépticos con LDL basal medida pre-sepsis y de 2520 pacientes sépticos con un score de riesgo genético LDL identificado (LDL GRS), muestran que los niveles bajos de LDL estaban significativamente asociados a un aumento del riesgo de sepsis y de ingreso en UCI

en pacientes hospitalarios con infección. Sin embargo, cuando ajustaron ambos modelos de pacientes a comorbilidades, no aparecieron dichas asociaciones, concluyendo que los niveles de LDL no parecen influir directamente en el riesgo de sepsis ni de peor pronóstico en aquellos pacientes ingresados por infección (39). Creemos importante señalar que la disparidad de resultados entre estudios tan extensos como el de Guirgis et al. (21) y el de Feng et al. (39) no hacen sino subrayar aún más la necesidad de seguir investigando en esta línea de trabajo.

En consonancia con esto, tenemos que señalar que la inmensa mayoría de los estudios sobre LDL y sepsis se centran en investigar la “capacidad diagnóstica” de LDL como factor de riesgo de desarrollo de sepsis. Sin embargo, la literatura científica acerca de la “capacidad pronóstica” del LDL y su influencia en la mortalidad del paciente séptico es sorprendente escasa. Tan escasa, que apenas hay estudios que analicen, dentro de una cohorte de pacientes sépticos, qué sucede con su pronóstico y mortalidad cuando los niveles de LDL son bajos. Tanto es así, que no hemos encontrado ningún trabajo que, dentro de una muestra de pacientes sépticos, identifique los niveles bajos de LDL como factor pronóstico independiente asociado a mortalidad, como es el caso de nuestro estudio. Hay sin embargo, algunos estudios recientes muy interesantes que están investigando en esta línea, pero aún son muy escasos los trabajos en este sentido.

Destacamos el reciente trabajo de Walley et al., un estudio retrospectivo con dos cohortes, una de 200 pacientes sépticos con LDL medida al ingreso y otra de 632 pacientes sépticos en los cuales fueron genotipados varios polimorfismos de HMGCR y PCSK9 asociados a LDL. En el primer grupo, los niveles bajos de LDL estaban significativamente asociados a un aumento de la mortalidad a 28 días, tras análisis de regresión logística ajustada por uso de estatinas y edad. Sin embargo, en el segundo grupo, aquellos pacientes que presentaban determinadas variantes genéticas conocidas de HMGCR y PCSK9 que disminuyen los niveles de LDL, se asociaron con un significativo descenso (no aumento) de la mortalidad. Esto les lleva a concluir que es improbable que los niveles bajos de LDL contribuyan causalmente a aumentar la mortalidad del paciente séptico, sugiriendo que su asociación con la mortalidad es simplemente un indicativo de la gravedad de la sepsis (40).

El otro trabajo que queremos destacar, y que llega a conclusiones opuestas al anterior, es el interesantísimo estudio retrospectivo de Maile et al., con una muestra de 3592 pacientes sépticos a los que previamente se les había medido el perfil lipídico

basal al menos 90 días antes de desarrollar la sepsis. Tras aplicar varios modelos de regresión logística multivariante, encontraron una significativa asociación entre los niveles basales pre-sepsis de LDL y triglicéridos con la mortalidad hospitalaria en pacientes sépticos adultos. Además, encontraron una significativa y curiosa relación entre las dos variables: niveles altos (≥ 200 mg/dl) o bajos (≤ 75 mg/dl) de ambas variables conducían a un aumento de la mortalidad. Y estas relaciones no estaban mediadas por un aumento de la gravedad de la sepsis o su fase aguda, sugiriendo la importancia también de estos lípidos durante la fase de resolución de la sepsis. Finalmente subrayan que sus hallazgos indican que la alteración basal de estos lípidos no es simplemente un indicador de la gravedad de la sepsis, sino que es al menos parcialmente responsable de la mortalidad en sepsis (41).

Por tanto, entendemos que hasta donde conocemos y tras haber evaluado la evidencia científica actual, nuestro trabajo es el primer estudio en el que se identifican los niveles bajos de LDL como factor pronóstico independiente asociado a mortalidad en sepsis.

Durante la fase de respuesta aguda ante la sepsis, el aumento de concentración de citocinas pro-inflamatorias es directamente responsable de que los niveles de LDL disminuyan drásticamente, y por ende el colesterol. Igualmente, el estado hipercatabólico agravará esta situación de forma progresiva, comprometiendo las reservas energéticas. Además, las citocinas pro-inflamatorias, TNF- α e IL-1, alteran la regulación de la expresión del receptor de LDL (LDL-R), provocando que se siga acumulando colesterol intracelular a pesar de su alta concentración. Igualmente, las citocinas inducen la expresión de receptores scavenger y la producción de células espumosas, acumulándose más colesterol intracelular (42). Creemos que estos mecanismos de acumulación descontrolada de colesterol intracelular podrían también explicar el descenso de niveles séricos de LDL en la sepsis.

También se observan cambios estructurales en la molécula, disminuyendo de tamaño, haciéndose más densa y susceptible al daño oxidativo. Este LDL oxidado induce la formación de células espumosas, incrementa la síntesis y secreción de moléculas de adhesión endotelial y aumenta la citotoxicidad de las células endoteliales (42). Creemos que estos mecanismos, además de ser aterogénicos, inducen una agresión y disfunción endotelial, situación que juega un papel crítico durante la sepsis y que puede incidir en su progresión.

Estas partículas modificadas de LDL oxidado además de tener efectos citotóxicos directos, al acumularse en los macrófagos estimulan la liberación de potentes mediadores inflamatorios y protrombóticos que pueden perpetuar el ciclo inflamatorio (23).

Además, como ya comentamos anteriormente, LDL es una de las lipoproteínas que con mayor afinidad se une y neutraliza al lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram-negativas y al ácido lipoteicoico (LTA) de las Gram-positivas, demostrando un rol crucial en el aclaramiento de las toxinas bacterianas y en la reducción de su daño orgánico (21). También es conocida la función de LDL promoviendo la regeneración de membranas celulares de tejidos y de células inmunitarias como los linfocitos.

Creemos que todas estas asociaciones comentadas sugieren un patrón cíclico y progresivo, en el cual unos bajos niveles de LDL llevarían a una reducción de la neutralización y aclaramiento de las toxinas bacterianas, aumentando y progresando la infección, agravando la sepsis, que llevaría a más oxidación del LDL, mayor disfunción endotelial y más inflamación, con la consiguiente mayor reducción de niveles de LDL, en un posiblemente ciclo progresivo, que se retroalimenta y auto-potencia, que podría explicar el peor pronóstico y aumento de la mortalidad.

Otra posible explicación que planteamos a la asociación entre los niveles bajos de LDL y la mortalidad en sepsis, tiene que ver con el hecho de que gran porcentaje del Coenzima Q10 (CoQ10) plasmático es transportado por LDL. La respuesta pro-inflamatoria durante la sepsis, a través de la producción de citocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), genera un estado de estrés oxidativo que produce disfunción mitocondrial progresiva. Cuando se sobrepasa la capacidad antioxidante del organismo, la célula muere y conduce al fallo multiorgánico. CoQ10, también conocido como ubiquinona, juega un papel fundamental en la cadena respiratoria mitocondrial para la producción de ATP. Sintetizado endógenamente, CoQ10 tiene una efectiva y potente capacidad antioxidante, evitando el daño peroxidativo de las membranas celulares (43, 44). Por tanto, planteamos la hipótesis de que los niveles bajos de LDL pueden provocar un descenso de los niveles de CoQ10 plasmático, con las graves consecuencias que esto puede tener durante la sepsis.

Todos estos mecanismos fisiopatológicos que hemos expuesto creemos que provocan que los pacientes sépticos con bajos niveles de LDL tengan muy reducidas sus capacidades de reacción defensiva, energética y metabólica para poder gestionar

adecuadamente una situación de agresión y estrés multiorgánico como es la sepsis, asociando por ello un aumento significativo de la mortalidad.

Para finalizar, nos gustaría plantear un par de cuestiones controvertidas pero ciertamente interesantes. Las nuevas Guías europeas 2019 ESC/ESA de dislipemias recientemente publicadas han introducido cambios sustanciales respecto a la edición europea previa y a las actuales guías americanas, no sólo ampliando los criterios para que un paciente pueda ser considerado de “alto riesgo cardiovascular” y de “muy alto riesgo cardiovascular” (actualmente, la angina estable entraría en este grupo), sino además disminuyendo el punto de corte en los objetivos de niveles de LDL, bajo el lema “cuanto más bajo, mejor”. Así, en los pacientes de “muy alto riesgo cardiovascular” se ha pasado de un objetivo de LDL < 70 mg/dl en las Guías ESC/ESA del 2016 a un objetivo actual de LDL < 55 mg/dl. Y en los pacientes de “alto riesgo cardiovascular” el objetivo en las guías previas era conseguir una concentración de LDL < 100 mg/dl, mientras que en las guías actuales es de LDL < 70 mg/dl (45). Y todo ello, recordemos, sin límite inferior en el objetivo de niveles de LDL.

Dentro de los varios estudios ya comentados que han mostrado que los niveles bajos de LDL aumentan el riesgo de sepsis (20-23), Shor et al. concluyen que niveles de LDL \leq 70 mg/dl se asocian a un aumento del riesgo de cáncer hematológico, fiebre y sepsis (23). Por otra parte, nuestro estudio concluye que niveles de LDL < 82 mg/dl se comportan como un factor independiente asociado a mortalidad en el tiempo en el paciente séptico. E incluso se acaban de publicar hace menos de un mes los primeros estudios que asocian significativamente los niveles bajos de LDL con una mayor gravedad y mortalidad en la Covid-19, siendo un potencial factor predictor de progresión y peor pronóstico en dicha enfermedad (46, 47).

Sin duda alguna los niveles elevados de LDL conllevan un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular por enfermedad aterosclerótica; pero también, como hemos visto, un cierto nivel de LDL es absolutamente necesario para poder combatir y responder adecuadamente a las exigentes demandas metabólicas durante la sepsis. Por tanto, nos preguntamos si al reducir tanto y sin ningún límite inferior los objetivos de LDL en pacientes cardiovasculares, ¿no se estará poniendo en riesgo de sepsis y/o de muerte por sepsis o incluso por Covid-19 a un grupo poblacional muy amplio, ya de por sí bastante frágil y normalmente con varias comorbilidades? ¿No habría que tener en cuenta las investigaciones que relacionan niveles bajos de LDL con la sepsis a la hora de fijar estos objetivos o al menos fijar un límite inferior de niveles de LDL? Y,

¿en qué punto de corte de niveles de LDL estaría entonces este necesario equilibrio entre el riesgo ateroesclerótico y el riesgo de sepsis?

Y, yendo un paso más allá, nos preguntamos también: ¿podría plantearse que LDL fuera una diana terapéutica en pacientes sépticos o incluso con Covid-19 que tuvieran sus niveles de LDL por debajo de un determinado corte? Ciertamente, este planteamiento iría en contra de los tratamientos con estatinas que algunos autores han propuesto para la sepsis por su supuesto efecto anti-inflamatorio y estabilizador del endotelio (24).

Pese a los interesantes hallazgos obtenidos en nuestro trabajo, somos conscientes de que éste presenta varias limitaciones que deben ser reseñadas: sin duda, la principal es el modesto tamaño de la muestra, así como el tratarse de un estudio unicéntrico y de carácter retrospectivo. Por todo ello, consideramos que este trabajo debe ser considerado la base para futuros estudios más amplios que puedan confirmar y validar nuestros resultados y asociaciones. Nuestras fortalezas se basan fundamentalmente en la potencia del análisis estadístico con el que hemos obtenido los hallazgos relacionados con el colesterol LDL, realizado con un modelo de regresión logística multivariante, y en la plausibilidad desde un punto de vista biológico de los hallazgos obtenidos, dados los antecedentes sobre el tema, tal y como se ha ido desarrollando en la discusión.

7. CONCLUSIONES.

En la cohorte de pacientes sépticos estudiada, la albúmina se comporta como un factor pronóstico de mortalidad durante todo el periodo de estudio, las proteínas totales como un factor pronóstico de mortalidad tardío (a partir del 7º día) y finalmente, los niveles de LDL por debajo de 82 mg/dl determinados al 7º día de ingreso se comportan como un factor independiente asociado a mortalidad en el tiempo.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163(5):937-45.
2. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect.* 2016 May;72(5):525-36.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10.
4. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res.* 2017 Nov;9(11):907-910.
5. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200-211.
6. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 21;14:3863.
7. Yébenes JC, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):19.
8. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond).* 2018 Mar;18(2):146-149.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377.
10. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018 Jun;44(6):925-928.

11. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):283-7.
12. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
13. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Mar;32(3):177-90.
14. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Pedrosa Guerrero A. Prognostic value of procalcitonin in severe sepsis and septic shock. *Med Intensiva*. 2013 Mar;37(2):123-4.
15. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):15.
16. Chioléro R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition*. 1997 Sep;13(9 Suppl):45S-51S.
17. Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2019 Feb;34(1):12-22.
18. Kosałka K, Wachowska E, Słotwiński R. Disorders of nutritional status in sepsis - facts and myths. *Prz Gastroenterol*. 2017;12(2):73-82.
19. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. [Updated 2019 Jan 8]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>
20. Grion CM, Cardoso LT, Perazolo TF, Garcia AS, Barbosa DS, Morimoto HK, Matsuo T, Carrilho AJ. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *Eur J Clin Invest*. 2010 Apr;40(4):330-8.
21. Guirgis FW, Donnelly JP, Dodani S, Howard G, Safford MM, Levitan EB, Wang HE. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis. *Crit Care*. 2016 Dec 23;20(1):408.

22. Kaysen GA, Ye X, Raimann JG, et al. Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality: international MONDO study results. *J Lipid Res.* 2018 Aug;59(8):1519-1528.
23. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, Halabe A. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. *Ann Clin Lab Sci.* 2007 Autumn;37(4):343-8.
24. Oh TK, Song IA, Choi S. Prior statin therapy and mortality among critically ill patients: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Transl Med.* 2020 Mar;8(6):396.
25. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Jul;41(5):744-758.
26. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003 Mar;237(3):319-34.
27. Kendall H, Abreu E, Cheng AL. Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis. *Biol Res Nurs.* 2019 May;21(3):237-244.
28. Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, et al. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Apr;38(4):743-746.
29. Takegawa R, Kabata D, Shimizu K, et al. Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: An observational study. *Journal of Critical Care.* 2019 Jun;51:139-144.
30. Das S, Bhargava S, Manocha A, et al. The Prognostic Value of Hypocholesterolemia in Sepsis. *Asian J Pharm Biol Res* 2011 Jan-Mar Vol. 1(1):41-46.
31. Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med.* 2009 Nov;35(11):1877-85.

32. Yamano S, Shimizu K, Ogura H, et al. Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis. *Journal of Critical Care*. 2016 Feb;31(1):36-40.
33. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005 Aug;33(8):1688-93.
34. Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, Ravani I, Gogos CA. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2014;29:723–727.
35. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017 Apr;38:289-294.
36. Tanaka S, Diallo D, Delbosc S, et al. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2019 Jun 13;9(1):68.
37. Liu SH, Liang HY, Li HY, et al. Effect of low high-density lipoprotein levels on mortality of septic patients: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *World J Emerg Med*. 2020;11(2):109-116.
38. Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A, et al. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside. *Crit Care*. 2020 Apr 7;24(1):134.
39. Feng Q, Wei WQ, Chaugai S, et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Risk for Sepsis Among Patients Admitted to the Hospital With Infection. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e187223.
40. Walley KR, Boyd JH, Kong HJ, Russell JA. Low Low-Density Lipoprotein Levels Are Associated With, But Do Not Causally Contribute to, Increased Mortality in Sepsis. *Crit Care Med*. 2019 Mar;47(3):463-466.
41. Maile MD, Sigakis MJ, Stringer KA, et al. Impact of the pre-illness lipid profile on sepsis mortality. *J Crit Care*. 2020 Jan 14;57:197-202.
42. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005 Feb;24(1):16-31.

43. Pacanowski MA, Frye RF, Enogieru O, et al. Plasma Coenzyme Q10 Predicts Lipid-lowering Response to High-Dose Atorvastatin. *J Clin Lipidol*. 2008 Aug;2(4):289-97.
44. Dupic L, Huet O, Duranteau J. Coenzyme Q10 deficiency in septic shock patients. *Crit Care*. 2011;15(5):194.
45. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
46. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020 Apr 30:S1933-2874(20)30078-7.
47. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020 Apr 19:154243.

9. ANEXOS.

9.1. Tablas y Figuras.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes en función del desenlace clínico (mortalidad intraUCI).

Variable	Supervivientes (n=33)	No supervivientes (n=9)	p valor
Edad (mediana)	62 ± 21.5	65 ± 19.5	0.45
Sexo (varón)	23 (69.7%)	6 (77.8%)	0.49
Diabetes (n, %)	5 (15.2%)	2 (22.2%)	0.47
HTA (n, %)	18 (54.5%)	3 (33.3%)	0.22
Estatinas (n, %)	10 (30.3%)	1 (11.1%)	0.24
EPOC (n, %)	8 (24%)	1 (11.1%)	0.36
Cardiopatía (n, %)	4 (12.3%)	1 (11.1%)	0.70
ERC (n, %)	1 (3%)	1 (11.1%)	0.5
Inmunosupresión (n, %)	3 (9%)	3 (33.3%)	0.1
Cáncer (n, %)	6 (18%)	2 (22%)	0.2
SOFA	7 ± 4.5	8 ± 5	0.17
APACHE	15 ± 10	19 ± 21	0.14

Abreviaturas: *UCI*, unidad de cuidados intensivos. *HTA*, hipertensión arterial. *EPOC*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *ERC*, enfermedad renal crónica. *SOFA*, Sequential Organ Failure Assessment. *APACHE*, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.

Las variables categóricas se describen como número y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas como mediana ± rango intercuartílico.

Tabla 2. Valores de los diferentes parámetros analíticos determinados en los días 1 y 7 de ingreso en UCI. Se representan también los niveles de albúmina al tercer día.

Variable	Supervivientes UCI	No supervivientes UCI	p valor
Albúmina d1	2.7 ± 0.8	2.2 ± 0.9	0.035
Proteínas d1	5.7 ± 1.10	5.5 ± 1.35	0.54
GOT d1	34 ± 117	55 ± 146	0.60
GPT d1	41 ± 114	58 ± 57	0.50
GGT d1	34 ± 96	35 ± 81	0.6
FA d1	90 ± 68.2	60 ± 127.5	0.08
P d1	2.25 ± 1.67	3.1 ± 5.05	0.5
Mg d1	2.25 ± 0.75	1.8 ± 0.85	0.35
TG d1	184 ± 148.5	145 ± 32.5	0.42
Colesterol total d1	109 ± 52.25	112 ± 27.5	0.45
HDL d1	31.5 ± 33.75	15 ± 35.5	0.28
LDL d1	46.4 ± 41.3	50.6 ± 18.8	0.96
Fe d1	17 ± 13	65 ± 69	0.08
Bilirrubina total d1	0.8 ± 0.55	0.6 ± 0.65	0.11
PCR d1	163 ± 218	151 ± 158.55	0.85
Glucemia d1	171 ± 79	156 ± 145.5	0.81
Creatinina d1	1.1 ± 1.42	0.9 ± 1.26	0.97
Albúmina d3	2.6 ± 0.75	2.0 ± 0.55	0.035
Albúmina d7	2.6 ± 1.5	1.9 ± 1.8	0.015
Proteínas d7	5.5 ± 1.4	4.6 ± 1.4	0.025
GOT d7	43 ± 57	29 ± 73	0.4
GPT d7	42 ± 87	14.5 ± 53.5	0.3
GGT d7	148 ± 337	76 ± 371	0.48

FA d7	121 ± 147	118 ± 100.5	0.7
P d7	3.2 ± 1.6	2.8 ± 3.6	1.0
Glucemia d7	140 ± 42	174 ± 74.5	0.1
TG d7	158 ± 101	165.5 ± 121.75	0.1
Colesterol total d7	167 ± 71	106 ± 56	0.01
HDL d7	23 ± 9	14 ± 21.5	0.09
LDL d7	93.4 ± 48.9	57.2 ± 37	0.02
PCR d3	233 ± 304	143 ± 160	0.2
Fe d7	30 ± 51.5	27.5 ± 70	0.54
Bilirrubina total d7	0.58 ± 1.1	0.7 ± 0.45	0.83
Creatinina d7	0.79 ± 1.08	0.59 ± 1.19	0.87

Abreviaturas: *GOT*, glutamato-oxalacetato transaminasa. *GPT*, glutamato-piruvato transaminasa. *GGT*, gamma glutamil transpeptidasa. *FA*, fosfatasa alcalina. *P*, fósforo. *Mg*, magnesio. *TG*, triglicéridos. *HDL*, lipoproteínas de alta densidad. *LDL*, lipoproteínas de baja densidad. *Fe*, hierro. *PCR*, proteína C reactiva.

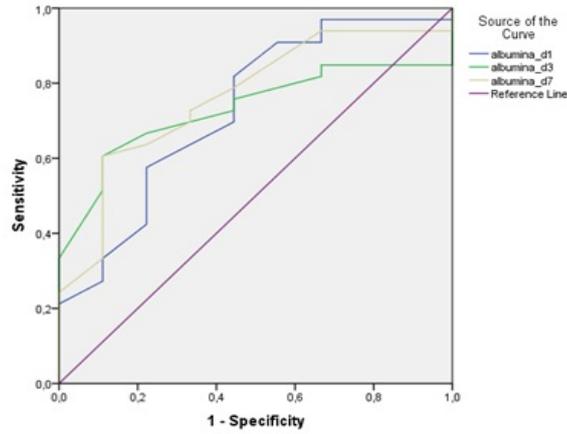
Los valores se representan como mediana ± rango intercuartílico.

Tabla 3. Regresión logística univariante y multivariante.

Variable	Modelo no ajustado univariante			Modelo ajustado multivariante		
	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%
Inmunosupresión	0.003	0.10	0.02 - 0.46	0.2	0.272	0.03 - 1.99
LDL d7	0.014	0.96	0.94 - 0.99	0.04	0.944	0.89 - 0.99
APACHE	0.07	1.07	0.99 - 1.15	0.10	0.864	0.72 - 1.03

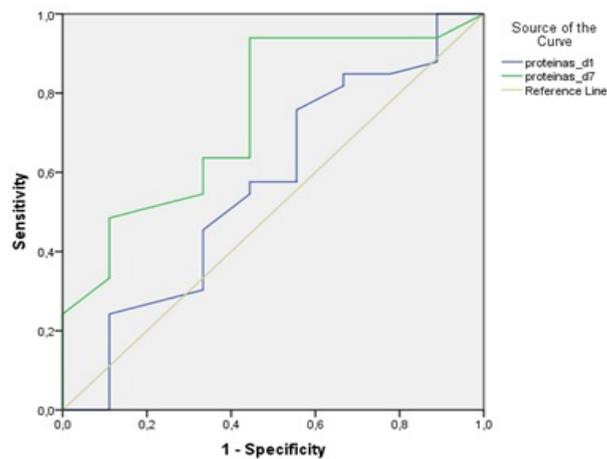
Abreviaturas: *LDL*, lipoproteínas de baja densidad. *APACHE*, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. *HR*, hazard ratio. *IC*, intervalo de confianza.

Figura 1. Análisis del AUROC para mortalidad intraUCI de Albúmina d1, d3 y d7.



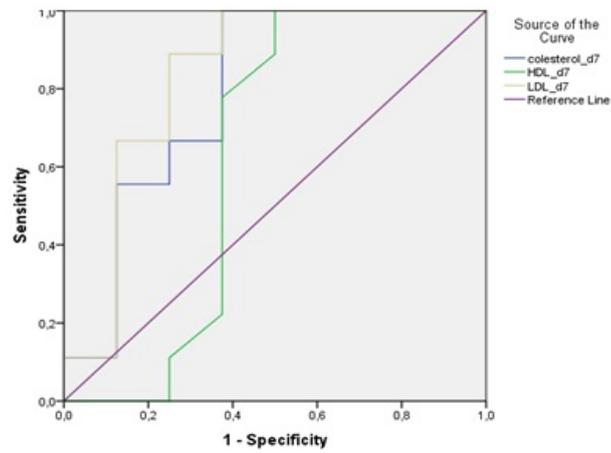
Variable(s)	AUROC	P valor	IC 95%
Albúmina d1	0,73	0,03	0,54 - 0,92
Albúmina d3	0,73	0,03	0,57 - 0,88
Albúmina d7	0,76	0,01	0,59 - 0,92

Figura 2. Análisis del AUROC para mortalidad intraUCI de Proteínas totales d1 y d7.



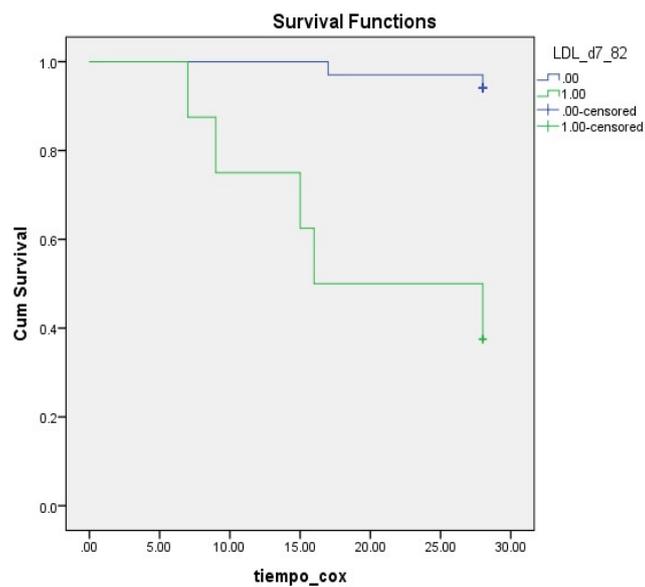
Variable(s)	AUROC	P valor	IC 95%
Proteínas d1	0,56	0,53	0,34 - 0,79
Proteínas d7	0,74	0,02	0,56 - 0,92

Figura 3. Análisis del AUROC para mortalidad intraUCI para Colesterol total d7, HDL d7 y LDL d7.



Variable(s)	AUROC	P valor	IC 95%
Colesterol d7	0,79	0,04	0,55 - 1,00
HDL d7	0,62	0,38	0,30 - 0,94
LDL d7	0,83	0,02	0,61 - 1,00

Figura 4. Curvas de supervivencia en el tiempo para LDL d7 (punto de corte: 82 mg/dl) (p valor < 0.001).



9.2. Póster.

IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE SÉPTICO

Autor: Raúl Fuertes Fuertes

Alumno de 6º de Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid

Tutor: Dr. David Andaluz Ojeda

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva – HCUV
Profesor Asociado del Departamento de Cirugía - Facultad de Medicina



INTRODUCCIÓN

La sepsis es la primera causa de muerte por infección en el mundo. Es un problema de salud emergente, una enfermedad tiempo-dependiente, siendo imprescindibles un diagnóstico y tratamiento precoces. Por todo ello, la comunidad científica ha concentrado sus esfuerzos en la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos que permitan una mejor estratificación del riesgo en estos pacientes.

OBJETIVOS

Análisis e identificación precoz y en el tiempo de parámetros nutricionales y metabólicos recogidos de forma rutinaria dentro de los protocolos de manejo de la sepsis en una cohorte de pacientes ingresados de forma consecutiva en UCI durante un año por dicha patología. El objetivo primario sería analizar la relación de estos parámetros con el pronóstico (mortalidad intraUCI y mortalidad acumulada a 28 días).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo. Cohorte de pacientes con diagnóstico de sepsis o shock séptico a lo largo de 2018. Variables recogidas: antecedentes personales, datos demográficos, comorbilidades, variables clínicas y parámetros analíticos durante el 1º día y al 7º día del ingreso. Dos grupos de pacientes: supervivientes y no supervivientes. Se utilizó: test de Chi-cuadrado para comparación de variables categóricas y test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Cálculo de exactitud diagnóstica para identificar mortalidad intraUCI mediante área bajo la curva ROC (AUROC). Evaluación de la capacidad de predecir mortalidad en el tiempo: **regresión logística de COX uni y multivariante. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.** Software: SPSS 21.0 (IBM, SPSS, Chicago, ILL). Significación estadística: $p < 0.05$.

RESULTADOS

N = 42 (33 supervivientes, 9 no supervivientes). En variables demográficas y clínicas no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Parámetros analíticos con $p < 0.05$ determinados en los días 1 y 7 de ingreso en UCI, y albúmina d3.

Variable	Supervivientes UCI	No supervivientes UCI	p valor
Albúmina d1	2.7 ± 0.8	2.2 ± 0.9	0.035
Albúmina d3	2.6 ± 0.75	2.9 ± 0.55	0.035
Albúmina d7	2.6 ± 1.5	1.9 ± 1.3	0.015
Proteínas d7	5.5 ± 1.4	4.6 ± 1.4	0.025
Colesterol total d7	167 ± 71	106 ± 55	0.01
LDL d7	93.4 ± 48.9	57.2 ± 37	0.02

Figura 1. AUROC para mortalidad intraUCI de Albúmina d1 (0.73), d3 (0.73) y d7 (0.76).

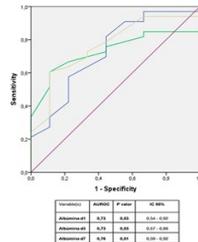


Figura 2. AUROC para mortalidad intraUCI de Proteínas totales d1 (0.56) y d7 (0.74).

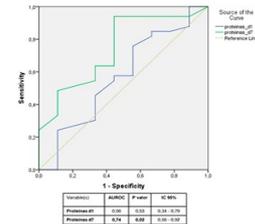


Figura 3. AUROC para mortalidad intraUCI para Colesterol total d7 (0.79), HDL d7 (0.62) y LDL d7 (0.83).

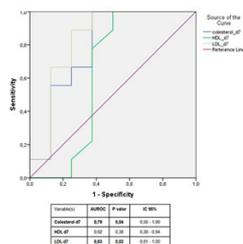
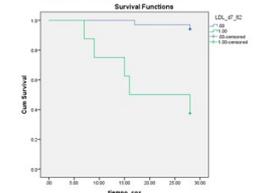


Tabla 3. Regresión logística univariante y multivariante.

Variable	Modelo no ajustado univariante			Modelo ajustado multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
temperatura	0.003	0.10	0.02 - 0.46	0.2	0.272	0.03 - 1.99
LDL d7	0.014	0.96	0.94 - 0.99	0.04	0.844	0.89 - 0.99
APACHE	0.07	1.07	0.99 - 1.15	0.10	0.864	0.72 - 1.03

Figura 4. Curvas de supervivencia en el tiempo para LDL d7 (punto de corte: 82 mg/dl) (p valor < 0.001).



CONCLUSIONES

En la cohorte de pacientes sépticos estudiada:

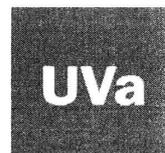
1. La albúmina se comporta como factor pronóstico de mortalidad durante todo el periodo de estudio.
2. Las proteínas totales se comportan como factor pronóstico de mortalidad tardío (a partir del 7º día).
3. Los niveles de **LDL por debajo de 82 mg/dl** determinados al **7º día** de ingreso se comportan como **factor independiente asociado a mortalidad en el tiempo.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Guirgis FW, Donnelly JP, Dodani S, Howard G, Safford MM, Levitan EB, Wang HE. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis. Crit Care. 2016 Dec 23;20(1):408.
2. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, Halabe A. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. Ann Clin Lab Sci. 2007 Autumn;37(4):343-8.
3. Walley KR, Boyd JH, Kong HJ, Russell JA. Low Low-Density Lipoprotein Levels Are Associated With, But Do Not Causally Contribute to, Increased Mortality in Sepsis. Crit Care Med. 2019 Mar;47(3):463-466.
4. Maille MD, Sigalok MJ, Stringer KA, et al. Impact of the pre-illness lipid profile on sepsis mortality. J Crit Care. 2020 Jan 14;57:197-202.

Agradecimientos: Gema Eugenia García Amor

9.3. Informe del tutor.



TRABAJO FIN DE GRADO Informe del Tutor

Apellidos y nombre del Tutor Académico	Cargo	Departamento
ANDALUZ OJEDA DAVID	PROFESOR ASOCIADO	CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA, ORL Y FISIOTERAPIA

Apellidos y nombre del alumno/a:	FUERTES FUERTES, RAÚL
Título del TFG:	IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE SÉPTICO

CUESTIONES (Marcar con una cruz la respuesta más adecuada)	SÍ	NO
¿El alumno/a se ha ceñido a las directrices generales establecidas por el tutor del TFG?	X	
¿Ha realizado los trabajos, análisis o experimentos propuestos por el tutor del TFG de forma adecuada?	X	
¿El tutor considera que el alumno ha dedicado las horas necesarias para el desarrollo del TFG?	X	
¿La actitud general del alumno ha sido participativa y positiva para el desarrollo del TFG?	X	
¿La Memoria del TFG se adecua a la normativa establecida en el Reglamento en relación con los apartados preestablecidos (título, resumen, material y métodos, resultados, etc)?	X	
¿La estructura de los capítulos, su redacción e ilustraciones es la adecuada a los objetivos del TFG?	X	
¿La bibliografía está correctamente referenciada?	X	
¿La discusión de los resultados y conclusiones son adecuadas a los objetivos del TFG?	X	
¿Los Anexos, en el caso de que se aporten, están justificados en cuanto a su extensión y contenidos en relación con los objetivos del TFG?	X	
¿Considera que el TFG presentado por el alumno/a demuestra que ha alcanzado el nivel académico y profesional adecuado para el último curso del Grado?	X	
Observaciones:		
CALIFICACIÓN FINAL (de 0 a 10 puntos)	10	

Valladolid a 20 DE MAYO de 2020

TUTOR

TUTOR 2º (si procede)



Universidad de Valladolid

**VISTO BUENO DEL TUTOR/ES PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO
FIN DE GRADO**

Según lo dispuesto en el Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre,
por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales,
y como profesor tutor del trabajo de fin de estudios en el título de

GRADO EN MEDICINA

de la **FACULTAD DE MEDICINA**

de la Universidad de Valladolid, **DR. DAVID ANDALUZ OJEDA**

y

DECLARA/N que el/la estudiante **RAUL FUERTES FUERTES**

ha realizado bajo su tutela el trabajo titulado: **IMPACTO DEL ESTADO
NUTRICIONAL EN EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE SÉPTICO.**

Breve informe de tutor:

El alumno ha cumplido satisfactoriamente con todos los requisitos necesarios para la elaboración y defensa del TFG:

1. Ha participado activamente en el planteamiento (incluida la hipótesis nula), diseño y planificación del estudio
2. Ha recogido las variables objeto del estudio elaborando una completa base de datos para su posterior análisis.
3. Ha participado activamente tanto en el análisis estadístico como en la interpretación de los resultados
4. Ha estudiado en profundidad el tema objeto de estudio, realizando una extensa y actualizada revisión bibliográfica, lo que ha facilitado la elaboración de una extensa discusión y ha elaborado una serie de conclusiones.
5. Finalmente es de reseñar el compromiso del alumno para la elaboración del trabajo, así como su excelente predisposición y dedicación que han dado como fruto un trabajo de elevado nivel científico.

El tutor, considera que el TFG anteriormente mencionado cumple los requisitos establecidos y AUTORIZA su presentación para la defensa ante la Comisión evaluadora correspondiente.

En Valladolid a 20 de Mayo de 2020

Fdo.: 