



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TESIS DOCTORAL

**ÓRGANO ESPECIFICIDAD DE LOS
BIOMARCADORES DE SEPSIS**

Presentada por:

CRISTINA ANDRÉS LEDESMA

para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Jesús F. Bermejo Martín y Dr. David Andaluz Ojeda



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TESIS DOCTORAL

**ÓRGANO ESPECIFICIDAD DE LOS
BIOMARCADORES DE SEPSIS**

Presentada por:

CRISTINA ANDRÉS LEDESMA

para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Jesús F. Bermejo Martín y Dr. David Andaluz Ojeda



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. JESÚS F. BERMEJO MARTÍN con D.N.I. nº 09.344.393E, Doctor en Medicina y Cirugía, Licenciado Especialista en Inmunología Clínica. Investigador principal del Laboratory of Biomedical Research in Sepsis (bio.sepsis), D. DAVID ANDALUZ OJEDA con D.N.I. nº 12.386.569B, Doctor en Medicina y Cirugía, Licenciado Especialista en Medicina Intensiva en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “ÓRGANO ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES DE SEPSIS” presentada por Dña. CRISTINA ANDRÉS LEDESMA alumna del Programa Oficial de Doctorado en Investigación Biomédica, autorizan la presentación de la misma, considerando que el trabajo reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral y que la autora ha demostrado un adecuado manejo del método científico como para poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Valladolid,.....de.....de 2020

Los Directores de la Tesis,

Dr. JF. Bermejo Martín

Dr. D. Andaluz Ojeda

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada gracias a los siguientes proyectos:

- ☆ “Valor de la Pro-adrenomedulina como marcador diagnóstico y pronóstico de la sepsis grave.”

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Referencia del proyecto: PI15/01959

Duración del proyecto: 3 años (2015-2018)

- ☆ “Desarrollo de un score molecular de fallo de órgano (mSOFA) para diagnóstico y pronóstico de sepsis.”

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Referencia del proyecto: PI16/01156

Duración del proyecto: 3 años (2017-2020)



Instituto de Salud Carlos III

A mis padres y hermano, por darme la libertad de elegir.

A Manuel, por apoyarme y acompañarme hasta el final.

AGRADECIMIENTOS

Creo que he tenido mucha suerte.

Iniciar una nueva especialidad, cambiar de ciudad, apartar algunos planes, terminar y hacer la tesis doctoral, no ha sido una tarea fácil. Las circunstancias en este camino en algunos momentos no fueron favorables, pero las personas con las que he coincidido para realizar este proyecto sí lo fueron. Y se merecen por su ayuda desinteresada y por la generosidad de su tiempo mi más sincero agradecimiento, destacando en primer lugar a los Directores de esta Tesis, al Dr. Jesús F. Bermejo-Martin por su apoyo y colaboración incondicional, por ceder a mi trabajo horas de su vida personal, por ilusionarme, por estar siempre al pie del cañón en todo momento, por demostrarme que se puede hacer una investigación de excelencia en España y sobre todo por su infinita paciencia; si se quiere, se puede. Y al Dr. David Andaluz-Ojeda por la confianza que puso en mí prácticamente sin conocerme y que con amabilidad y profesionalidad supo orientarme y simplificar el arduo camino del doctorando siguiéndome hasta el final. Gracias por vuestros consejos, vuestra ayuda y vuestra amistad. Estaré eternamente agradecida para el resto de mi vida por estos años de aprendizaje y trabajo.

En segundo lugar quisiera agradecer y destacar a todos aquellos que han participado en este proyecto: en especial al grupo de BioSepsis a dos grandes personas y grandes profesionales, Dra. Raquel Almansa y la casi doctora Marta Martín-Fernández por sus sabios consejos, por su gran capacidad de trabajo, por su perfeccionismo en el trabajo; porque tienen talentos especiales y son geniales; estoy convencida de que llegarán muy lejos. Sin olvidar a Alicia Ortega, por la minuciosidad de su trabajo y por su máximo control y precisión en su trabajo. Porque esa sonrisa que te acompaña durante la jornada laboral te hace especial. Agradecerle a todo el grupo de BioSepsis su buen recibimiento cuando llegué a este grupo en el 2015, solicitando una rotación interna durante mi residencia y a día de hoy sigo con ellos trabajando y cumpliendo un sueño.

También quería agradecerle a la Dra. Dolores Calvo Nieves por motivarme con su experiencia y de la que tengo tanto que aprender, por darme la oportunidad de cumplir este sueño y por comprender mi situación animándome a seguir.

Y en tercer lugar quisiera agradecer desde lo más profundo de mi corazón, a mis padres Carmen e Ildefonso por su apoyo, porque siempre me han ayudando y me han motivado hasta el final en mis decisiones profesionales, aunque eso supusiera un sacrificio mayor por otro lado. Agradecerle a mi hermano Alfonso, la mitad de mi, una maravillosa persona a la que siempre he admirado desde muy pequeña; es mi ejemplo a seguir y del que todavía tengo mucho que aprender. Intentando hacer lo difícil fácil y lo imposible difícil

para que pudiera conseguirlo. Aunque estamos más lejos de lo que me gustaría, él me facilita el día a día, con la pregunta ¿Cris, qué tal la Tesis? Ya no te queda nada.

Y a mi pareja y compañero de vida en este camino, Manuel, que sabía lo feliz que me haría ser Doctora y supo encontrar la forma de que lo consiguiera apoyándose en mis decisiones y luchando conmigo hasta el último día; sacrificándose mucho más de lo que debería y aguantando lo inaguantable; tienes el cielo ganado. No olvidaré la frase que me repetía en mis días nublados a distancia “todo lo que te has propuesto en la vida lo has peleado y lo has conseguido por ti misma. Tú puedes. Lo sé y lo sabes. Juntos lo conseguiremos”. Esta frase motivadora que tantas veces he oído con el objetivo de no tirar la toalla cuando los resultados no eran los esperados o no era el mejor momento en estos años en los que los sentimientos van pasando por diferentes etapas como si de una montaña rusa se tratase. No puedo olvidarme de mis abuelos Pepa y Máximo que han estado conmigo incondicionalmente durante toda mi vida y que para mí son mucho más que abuelos, también agradecerle al resto de mi familia Chus, Minelli, a mis futuros suegros (Manolo y Ana), a Tori, Piadi y a mis amig@s que me han entendido cuando he tenido que renunciar a diferentes viajes y planes diciéndome “Pero no terminas ya la Tesis! Venga ánimo que no te queda nada”. Y con nombramiento especial a fieles personas en este duro camino como Josito, Rebeca, Mari Cruz, Vero, Elenita e Isa.

Hacer mención especial a todas aquellas personas que tristemente no pueden compartir este logro profesional, pero sé que estarían muy orgullosas y contentas por lo que he conseguido. Soy así gracias a ellos, por ser vuestra niña y porque siempre nos habéis ayudado desde el primer segundo de vida, compartiendo millones de momentos, veranos y celebraciones juntos, aunque menos de los que me hubiera gustado. Con todo lo que hubiera aprendido de vosotros y con vosotros, me dejastéis demasiado pronto. Me encantaría poder compartirlo con vosotros, Poldo y Pepa, os quiero incondicionalmente.

En definitiva, infinitamente agradecida a todos y cada uno de los que, de una u otra forma, han formado parte de mí en esta nueva aventura que decidí emprender hace seis años. Gracias.

Cristina Andrés Ledesma

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1: Ranking de las causas de muerte en EE.UU. 2011 según CDC. Adaptada de (19).</i>	30
<i>Tabla 2: Denominaciones según ACCP/SCCM 1991. Adaptada de Bone y cols. (1).</i>	36
<i>Tabla 3: Criterios diagnósticos de sepsis 2001. Adaptada de Levy y cols. (56).</i>	37
<i>Tabla 4: Sistema de gravedad APACHE II. Adaptada de Knaus y cols. (71).</i>	43
<i>Tabla 5: Interpretación de la puntuación APACHE II. Adaptada de Knaus y cols. (71).</i>	43
<i>Tabla 6: Relación entre la puntuación de SAPS II y probabilidad de mortalidad hospitalaria. Adaptada de Le Gall y cols. (73).</i>	44
<i>Tabla 7: Escala de puntuación SOFA. Adaptada de Vincent y cols. (75).</i>	45
<i>Tabla 8: Alteraciones principales asociadas con la inmunosupresión y con la disregulación inmunológica. Adaptada de Bermejo-Martin y cols. (109).</i>	53
<i>Tabla 9: Principales biomarcadores de utilidad en la infección grave. ^ACapacidad diagnóstica de infección bacteriana y/o sepsis sobre infección viral y otras causas de SIRS; ^BCapacidad pronóstica de mala evolución, desarrollo de SG o SS y mortalidad; ^COtras utilidades como monitorización clínica o guía de terapia antibiótica</i>	61
<i>Tabla 10: Principales acciones biológicas de la ADM. Adaptado de Hinson y cols. (371), Bełtowski y Jamroz. (374), Jougasaki y Burnett (376), Julián y cols. (397) y Eto (380).</i>	86
<i>Tabla 11: Patologías relacionadas con niveles aumentados de ADM. Adaptado de Hinson y cols. (371), Bełtowski y Jamroz. (374), Jougasaki y Burnett (376), Julián y cols. (397) y Eto (380).</i>	87
<i>Tabla 12: Mortalidad debida al retraso en la instauración del tratamiento antibiótico. Adaptada de Kumar y cols. (436.)</i>	90
<i>Tabla 13: Análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con infección, sepsis o SS. Comparativa entre los que pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en el hospital.</i>	118
<i>Tabla 14: Continuación del análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con infección, sepsis o SS. Comparativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en el hospital.</i>	119
<i>Tabla 15: Continuación del análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con infección, sepsis o SS. Comparativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en el hospital.</i>	120
<i>Tabla 16: Análisis de regresión lineal univariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.</i>	134
<i>Tabla 17: Análisis de regresión lineal multivariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.</i>	135
<i>Tabla 18: Análisis de regresión logística binaria univariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.</i>	136
<i>Tabla 19: Análisis de regresión logística binaria multivariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.</i>	138
<i>Tabla 20: Capacidad de cada biomarcador para detectar cada tipo de fallo de órgano.</i>	140
<i>Tabla 21: Análisis de regresión lineal univariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.</i>	144
<i>Tabla 22: Análisis de regresión lineal multivariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.</i>	146
<i>Tabla 23: Análisis de regresión logística binaria univariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.</i>	148
<i>Tabla 24: Análisis de regresión logística binaria multivariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.</i>	150

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidencia de la sepsis en Reino Unido. <i>Critical Care</i> 2006.....	28
Figura 2: Incidencia de la sepsis ajustada por edad / 100.000 habitantes en ambos sexos en 2017. A: porcentaje de muertes por sepsis. Adaptada de Rudd y cols. (11).....	28
Figura 3: Incidencia y mortalidad de la sepsis en EE.UU. según National Center for Health Statistics 2011.	31
Figura 4: Riesgo ajustado de incidencia de sepsis vs número de condiciones médicas crónicas. Adaptada de Wang y cols. (37).....	33
Figura 5: Breve historia de la sepsis. Adaptada de Namas y cols. (47).....	35
Figura 6: Diagnóstico actual de sepsis. I: Partiendo de una infección identificada, II: Partiendo de una disfunción orgánica inexplicable. Adaptada de Vincent y cols. (68).....	41
Figura 7: Teorías de la fase proinflamatoria y fase antiinflamatoria de la sepsis. A: modelo tradicional. B: modelo actual. Xiao y cols. (89).....	47
Figura 8: Simplificando la respuesta inmune a la infección. La infección (vía PAMPs) y el daño (vía DAMPs) pueden estimular la misma reacción inflamatoria: vía de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Adaptada de Vincent y cols. (68).....	50
Figura 9: Cambios en el endotelio vascular en respuesta a los estímulos inflamatorios durante la sepsis. Adaptada de Hotchkiss y cols. (110).....	55
Figura 10: Evolución del proceso inflamatorio en la sepsis. Adaptada de Reinhart y cols. (85).....	58
Figura 11: Cinética de los principales biomarcadores en inflamación e infección. Adaptada de Julián-Jiménez y cols. (128).....	61
Figura 12: Estructura pentamérica de la PCR humana. Adaptada de Ledue y Rifai (140).....	63
Figura 13: Descripción de la secuencia de aminoácidos de la PCT. Amino-PCT: Amino-procalcitonina. Adaptada de Christ-Crain y Müller (186).....	66
Figura 14: Productos derivados del gen CALC-I. Síntesis de PCT y sus péptidos constituyentes. Adaptada de Müller y cols. (188).....	67
Figura 15: Diagrama esquemático de la expresión de CALC-I en los adipocitos como “hormokinas” y en las células C del tiroides como hormonas. Adaptada de Linscheid y cols. (189).....	68
Figura 16: Esquema de la glucólisis. (297).....	76
Figura 17: Familia de los péptidos de la calcitonina. Adaptado de Christ-Crain y Müller (362).....	83
Figura 18: Organización del gen de la ADM, moléculas precursoras y estructura de los péptidos maduros ADM y PAMP. Adaptado de Hinson y cols. (371) y Eto y cols. (372).	83
Figura 19: Porcentaje de supervivientes en función de la adecuación del tratamiento antibiótico inicial. Adaptado de Ibrahim y cols. y de Koller y cols. (125).....	91
Figura 20: Principio del test colorimétrico de la determinación de lactato. Adaptado del (460).....	107
Figura 21: Analizador Cobas 6000 módulo c501/e601 (Roche Diagnostics®).	108
Figura 22: Analizador KRYPTOR compact PLUS (B.R.A.H.M.S ThermoFisher Scientific®).....	108
Figura 23: Analizador hematológico Sysmex XN-1000 (Roche Diagnostics®).....	108
Figura 24: Porcentajes de pacientes identificados por hospital.	115
Figura 25: Diagnóstico microbiológico de las infecciones en los pacientes.....	117
Figura 26: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y PCR.	122
Figura 27: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y lactato.	122
Figura 28: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y PCT.	123
Figura 29: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y MR-proADM.....	123
Figura 30: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y PCR.	124
Figura 31: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y lactato.	125
Figura 32: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y PCT.	125
Figura 33: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y MR-proADM.....	126
Figura 34: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCR para detectar el fallo orgánico con SOFA ≥ 1	127
Figura 35: ABC para evaluar el valor predictivo del lactato para detectar el fallo orgánico con SOFA ≥ 1	127
Figura 36: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCT para detectar el fallo orgánico con SOFA ≥ 1	128
Figura 37: ABC para evaluar el valor predictivo de la MR-proADM para detectar el fallo orgánico con SOFA ≥ 1	128
Figura 38: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo respiratorio.....	129
Figura 39: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo en la coagulación. ...	130
Figura 40: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo hepático.	131
Figura 41: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo cardiovascular.	131
Figura 42: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo neurológico.	132
Figura 43: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo renal.....	133
Figura 44: Heat map de los biomarcadores vs fallos de órgano específicos.	139

<i>Figura 45: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCR al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria. ...</i>	<i>141</i>
<i>Figura 46: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCT al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.....</i>	<i>141</i>
<i>Figura 47: ABC para evaluar el valor predictivo del lactato al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria. .</i>	<i>142</i>
<i>Figura 48: ABC para evaluar el valor predictivo de la MR-proADM al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.</i>	<i>142</i>
<i>Figura 49: ABC para evaluar el valor predictivo de los cuatro biomarcadores de infección y las escalas SOFA y APACHE II al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.</i>	<i>143</i>
<i>Figura 50: Heat map de las comorbilidades vs fallos de órgano específicos.....</i>	<i>152</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Área Bajo la Curva
ACCP	<i>American College of Chest Physicians / Colegio Americano de Cirujanos torácicos</i>
ADM	Adrenomedulina
Amy	Amilina
AMBP-1	Proteína de unión a la ADM 1
AP	Proteína Activadora
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
APS	<i>Acute Physiology Score</i>
APCs	<i>Antigen-presenting cells / Células presentadoras de antígeno</i>
B	Coefficiente de regresión no estandarizado
BM	Biomarcador
CARS	<i>Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome</i>
CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEIC	Cómite Ético y de Investigación Clínica
CHE	<i>Chronic and Health Evaluation</i>
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CLRs	<i>C-type lectin receptors</i>
CPIS	<i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>
CREB	<i>cAMP-regulated enhancer element</i>
CT	Calcitonina
DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns / Patrones moleculares asociados al daño</i>
E	Especificidad
EDTA	Ácido etilen-diaminotetraacético
EE.UU.	Estados Unidos
ENVIN	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva

EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ES	Error estándar
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
GCS	<i>Glasgow Coma Scale score</i>
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
HIF-1	Factor inducible por hipoxia-1
HMGB1	Proteína del grupo B1 de alta movilidad
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HURH	Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
IC 95 %	Intervalo de Confianza al 95 %
Igs	Inmunoglobulinas
IL	Interleucina/interleuquina
IFN-γ	Interferón gamma
iNOS	Óxido Nítrico Sintetasa inducible
IPS	<i>Infection Probability Score</i>
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lpm	Latidos por minuto
LPS	Lipopolisacárido
MEDS	<i>Mortality in Emergency Department Sepsis</i>
MIF	Factor de inhibición de la migración de los macrófagos
MIP	Proteínas Inflamatorias de los Macrófagos
MR-proADM	Región Media de la proAdrenomedulina
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NAVM	Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
NF-$\kappa\beta$	Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas
NK	<i>Natural Killer</i>
NODs o NLRs	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain like-receptors</i>
NS	No Significativo
OOP	<i>Optimal Operating Point in the area under the curve analysis</i>

OR	<i>Odds Ratio</i>
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i> / Patrones moleculares asociados al patógeno
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
PCR	Proteína C reactiva
PD-1	Proteína de muerte programada 1
PD-L1	Ligando de muerte programada-1
PCT	Procalcitonina
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i> / Receptores de reconocimiento de patrones
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>
qSOFA	<i>quick SOFA</i>
RAP	<i>Protease activated receptors</i>
REA	Unidad de Reanimación
RIC	Rango Intercuartílico
RLRs	<i>Retinoic acid inducible gene-1 like receptors</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Riesgo Relativo
S	Sensibilidad
SAP	Componente P sérico amiloide
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i> / Sociedad Americana de Medicina de Cuidados Críticos
SDRA	Síndrome Distrés Respiratorio Agudo
SDMO	Síndrome de Disfunción Multiorgánico
SG	Sepsis Grave
SUH	Servicio de Urgencias Hospitalarias
SR	<i>Scavenger Receptors</i>
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SOAP	<i>Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients</i>

SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SS	Shock Séptico
SSC	Campana para Sobrevivir a la Sepsis
sTREM	Receptor de superficie expresado en las células mieloides
suPAR	Receptor activador del plasminógeno de la uroquinasa
Th	<i>T helper</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TRR	Terapia de Reemplazo Renal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
vs	frente a

RESUMEN

En el primer trimestre del 2016, el consenso Sepsis-3 estableció el fallo de órgano como el evento definidor de la sepsis que se produce por una respuesta disregulada del huésped a la infección. Para identificar el fallo orgánico, se utiliza la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) considerando sepsis la presencia de 2 o más puntos en esta escala. En base a la nueva definición, un biomarcador útil para detectar la sepsis sería aquel capaz de detectar los seis fallos de órgano que evalúa la escala SOFA.

Los actuales estudios sobre sepsis centran sus esfuerzos en la búsqueda de nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos. La medición de algunos de estos biomarcadores es cara y en ocasiones está basada en tecnología compleja, pero permiten una mayor celeridad en el diagnóstico y en el tratamiento. Actualmente no existe ningún biomarcador que haya demostrado una sensibilidad o especificidad suficientes para diagnosticar la sepsis o pronosticar su mortalidad. Parece evidente la necesidad de identificar aquellos pacientes con infección que presenten riesgo de desarrollar disfunción orgánica antes de que ésta se establezca, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.

El objetivo de este estudio es analizar la capacidad de los biomarcadores más estudiados para el pronóstico y diagnóstico de sepsis (lactato, PCR y PCT) y más recientemente MR-proADM para detectar específicamente cada fallo de órgano evaluado en la escala SOFA.

Para ello se realizó un estudio observacional prospectivo donde se analizaron los datos de 213 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección, sepsis o shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y en las Unidades de Reanimación en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre los años 2014-2018.

Metodológicamente se realizó un análisis descriptivo de las características clínico-demográficas de los pacientes seleccionados. A continuación, se analizaron las correlaciones entre los niveles plasmáticos de cada biomarcador y las escalas clínicas de gravedad SOFA y APACHE II. Se construyeron áreas bajo la curva (ABC) para analizar la capacidad de los biomarcadores para detectar la presencia de fallo de órgano definida como SOFA mayor o igual a 1 y para detectar la presencia de cada tipo de fallo de órgano específico. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística binaria univariante de los cuatro biomarcadores con los seis fallos de órgano evaluados en la escala SOFA.

Los fallos de órgano específicos que resultaron significativos se testaron utilizando un modelo de regresión multivariante ajustando cada fallo de órgano por cada biomarcador y por el resto de fallos de órgano. Para completar el análisis se realizaron ABC para predecir la mortalidad hospitalaria de cada biomarcador. Por último y siguiendo la misma metodología de estudio, se analizó cómo influían las diferentes comorbilidades de los pacientes sobre cada fallo de órgano específico. Se observaron los siguientes resultados:

De los 213 pacientes con diagnóstico de infección, sobrevivieron 157 (73,7 %) y fallecieron 56 (26,3 %), presentaron infección 37 (17,4 %), sepsis 94 (44,1 %) y shock séptico 82 (38,5 %). La mediana de edad de estos pacientes fue de 67 años con predominio del sexo masculino. En cuanto a la situación clínica al ingreso, 194 pacientes (91,1 %) presentaron una puntuación en la escala SOFA mayor o igual a 1 punto predominando el fallo respiratorio en 161 (75,6 %) pacientes y el fallo cardiovascular en 134 (62,9 %) pacientes.

Respecto al análisis de los biomarcadores se observó que la PCR fue el único biomarcador que no detectó ningún tipo de fallo de órgano independientemente de la presencia del resto de fallos; PCT detectó el fallo cardiovascular y renal y el lactato detectó fallos en la coagulación, cardiovascular y neurológico independientemente de la presencia del resto de fallos de órgano presentes en los pacientes. MR-proADM fue capaz de detectar los fallos respiratorio, en la coagulación, cardiovascular, neurológico y renal. Es decir, fue el biomarcador que se asoció al mayor número de fallos de órgano específicos. También MR-proADM fue el mejor predictor de mortalidad hospitalaria y el que mayor asociación mostró con el SOFA (con la gravedad de los pacientes).

En el presente trabajo nos hemos planteado si utilizando cuatro de los biomarcadores más empleados en sepsis y desgranando los seis fallos de órgano evaluados en la escala SOFA, podríamos analizar la capacidad de detección de los biomarcadores en la identificación del fallo de órgano específico. El objetivo es completar el vacío de información que rodea al complejo mundo de la sepsis, en cuanto a la identificación de la disfunción orgánica de forma temprana para adelantarnos a la muerte de estos pacientes.

La conclusión del trabajo fue que MR-proADM fue el biomarcador que detectó el mayor número de fallos de órgano específicos evaluados en el SOFA en pacientes con infección, sepsis o shock séptico. También, MR-proADM fue el biomarcador con mayor capacidad para detectar mortalidad hospitalaria y el que más se correlacionó con la gravedad de los pacientes. Además las comorbilidades (diabetes, hipertensión, cardiopatía, IRC, inmunodepresión y neoplasia) presentes en los pacientes influyen en la presencia de los diferentes tipos de fallos de órgano específicos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	25
I.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA SEPSIS	27
I.1.1. Breve historia de la sepsis.....	33
I.2. DEFINICIONES DE CONSENSO	35
I.2.1. Sistemas de clasificación de la gravedad.....	41
I.3. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA SEPSIS	46
I.3.1. Dogma central y futuras perspectivas	46
I.4. BIOMARCADORES DE SEPSIS	58
I.4.1. Consideraciones generales de los biomarcadores	58
I.4.2. Proteína C reactiva (PCR).....	63
I.4.3. Procalcitonina (PCT)	66
I.4.4. Lactato.....	75
I.4.5. ProAdrenomedulina (ProADM).....	82
I.5. TRATAMIENTO-MANEJO DE LA SEPSIS.....	90
I.5.1. Control de la infección	90
I.5.2. Estabilización hemodinámica	92
I.5.3. Modulación de la respuesta séptica	93
II. HIPÓTESIS	95
III. OBJETIVOS	102
III.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	104
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	104
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	106
IV.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	105
IV.1.1. Población a estudio.....	105
IV.1.2. Metodología de la recogida de datos.....	106
IV.2. VARIABLES DEL ESTUDIO	109
IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	110
IV.4. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS	111
V. RESULTADOS	120
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	115
V.2. CORRELACIÓN NIVELES DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS Y ESCALAS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA	121
V.2.1. Correlaciones con la escala SOFA	121
V.2.2. Correlaciones con la escala APACHE II	124
V.3. ABC DE LOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR FALLO DE ÓRGANO (SOFA \geq 1)	126
V.4. ABC DE LOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR CADA FALLO DE ÓRGANO ESPECÍFICO	129
V.5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL	133
V.5.1. Análisis de regresión lineal univariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores	133
V.5.2. Análisis de regresión lineal multivariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores.....	135
V.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA.....	136
V.6.1. Análisis de regresión logística binaria univariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores.....	136
V.6.2. Análisis de regresión logística binaria multivariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores.....	137
V.7. ABC PARA PREDECIR MORTALIDAD HOSPITALARIA	140
V.7.1. ABC de los biomarcadores	140
V.7.2. ABC de los biomarcadores y escalas de gravedad: SOFA y APACHE II	143

V.8. COMORBILIDADES	144
V.8.1. Análisis de regresión lineal univariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades	144
V.8.2. Análisis de regresión lineal multivariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades	146
V.8.3. Análisis de regresión logística binaria univariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades	148
V.8.4. Análisis de regresión logística binaria multivariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades	149
VI. DISCUSIÓN.....	155
VI.1. CONTEXTUALIZACIÓN SEPSIS-3: DISFUNCIÓN ORGÁNICA	155
VI.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	158
VI.3. BIOMARCADORES Y ESCALAS DE SEVERIDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA	163
VI.4. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES PARA PREDECIR FALLO DE ÓRGANO	164
VI.5. PAPEL DE LOS BIOMARCADORES COMO MARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD	167
VI.6. COMORBILIDADES Y LOS TIPOS DE FALLOS DE ÓRGANO	173
VI.7. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.....	174
VI.8. IMPACTO Y APLICACIÓN DEL ESTUDIO: FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	174
VII. CONCLUSIONES.....	196
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	183
IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO.....	226
X. ANEXOS	243
ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA RECOGIDA DE DATOS.....	245
ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	249

I. INTRODUCCIÓN

I.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA SEPSIS

Clásicamente la sepsis fue definida como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de una infección sospechada o confirmada asociándose al fracaso multiorgánico (1). Se trata de una patología de gran complejidad responsable de la mayoría de las muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La mortalidad por shock séptico oscila entre el 40 % y el 70 %, afectando a todas las edades, tanto a pacientes procedentes de la comunidad como a pacientes hospitalizados en los diferentes servicios médicos (2).

La magnitud de este problema lo sitúa en uno de los principales temas de investigación mundial, ya que es el causante de más fallecimientos que el cáncer de próstata, cáncer de mama o infarto agudo de miocardio. Por eso, algunos autores han definido a la sepsis como el gran desastre oculto de la sanidad pública (3). Gracias al consenso logrado en las definiciones y los estadios de la sepsis, en los últimos años hemos conocido datos más precisos acerca de su epidemiología, elevada incidencia y mortalidad (4), (5).

Desde el punto de vista epidemiológico en Estados Unidos (EE.UU.), Martin y cols. realizaron un estudio en el que se analizaron más de 10.319 casos de sepsis entre los años 1979 y 2000. Observaron que la incidencia de la sepsis, sepsis grave y shock séptico se incrementaba a razón de 750.000 casos por año, sobre todo en hombres de raza negra y con gran implicación de las bacterias Gram positivas y hongos desde el punto de vista microbiológico (6).

Un aspecto importante observado en los estudios de cohortes retrospectivos llevados a cabo en EE.UU. fue que la incidencia y mortalidad de la sepsis variaban dependiendo de la edad del paciente. Así en el estudio de Angus y cols. se observó una incidencia de 0,2 casos / 1.000 habitantes en niños a 26,2 casos / 1.000 en mayores de 85 años, con unas mortalidades del 10 % al 38,4 %. Se estima un incremento de la sepsis grave en EE.UU. de 800.000 a 1.600.000 casos para el año 2050, con un aumento de la población del 33 % (7).

En Europa, en el estudio SOAP (8) (*Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients*) se observó que la enfermedad más frecuente diagnosticada en UCI era la sepsis analizando una amplia cohorte de hospitales. Su mayor gravedad, la disfunción de los órganos, el requerimiento de medidas diagnósticas y terapéuticas invasivas acompañada de su alta mortalidad, diferencian la sepsis de otras patologías tratadas en UCI.

La evidencia científica indica que la incidencia de la sepsis está aumentando globalmente aunque se necesita más documentación epidemiológica sobre los registros de esta

patología en Europa Occidental (9). Algunos países como Reino Unido presentan unas estadísticas fiables que confirman el aumento de esta enfermedad (**Figura 1**).

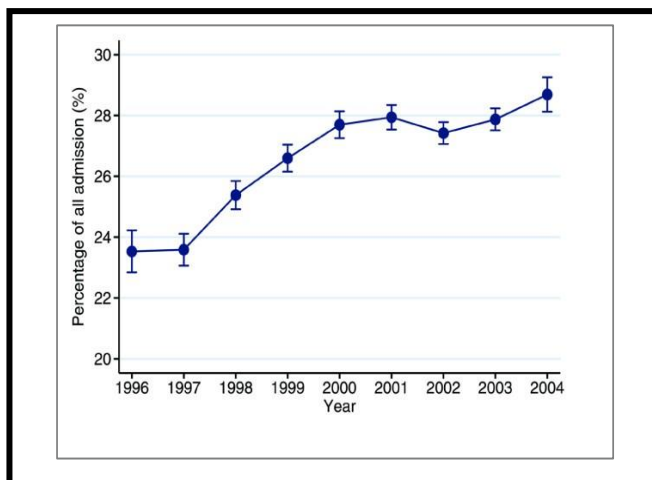


Figura 1: Incidencia de la sepsis en Reino Unido. Critical Care 2006.

La revista Lancet en una editorial publicada en 2012 informaba los 18 millones de casos de sepsis que ocurren anualmente a nivel mundial; este valor equivale al sumatorio de las poblaciones de Noruega, Dinamarca, Irlanda y Finlandia (10). A principios de este año, en esta misma revista Rudd y cols. publicaron el primer estudio que estimó mundialmente la incidencia y mortalidad de la sepsis en 195 países entre los años 1990 y 2017, en el que analizaron 282 causas de muerte en pacientes de ambos sexos clasificados en 23 grupos con edades diferentes. Estimaron 48,9 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes en el 2017 (**Figura 2**) (11).

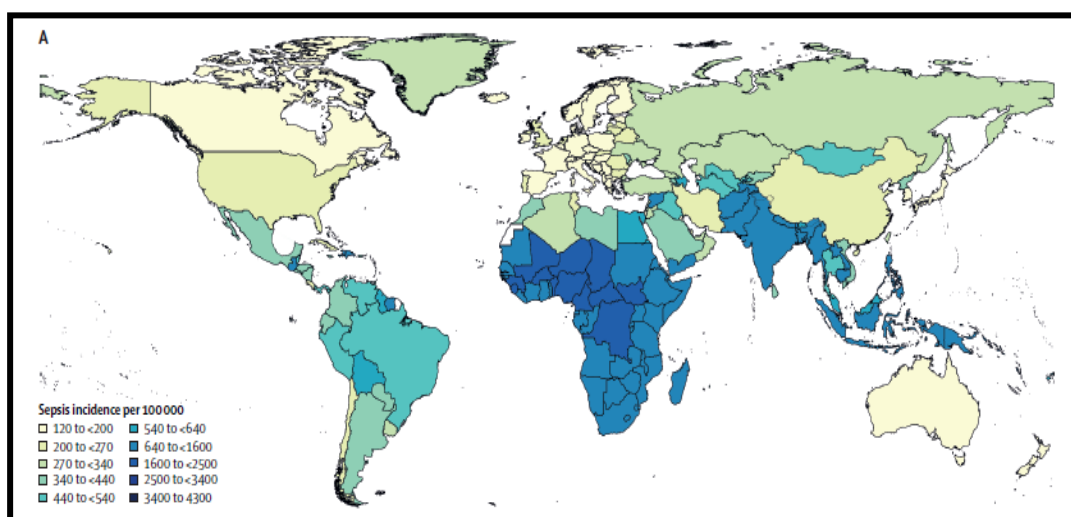


Figura 2: Incidencia de la sepsis ajustada por edad / 100.000 habitantes en ambos sexos en 2017. A: porcentaje de muertes por sepsis. Adaptada de Rudd y cols. (11).

Introducción

En el metaanálisis de Friedman y cols. realizado entre 1958 y 1997 sobre los artículos más relevantes que analizaban las tasas de mortalidad de la sepsis, se calculó que un 49,7 % de las defunciones se debían al shock séptico (12).

En España, aunque no disponemos de estudios epidemiológicos globales de esta patología, extrapolando los resultados disponibles de otros países similares se estimó que se producirían 74.000 casos de sepsis anuales, de los cuales un 40 % presentarían shock séptico (29.600 casos) con una mortalidad de un 35 % (26.000 casos) (13).

En el 2007, Esteban y cols. publicaron un estudio sobre la incidencia y mortalidad de la sepsis en España. Se trataba de un estudio de cohortes prospectivo, realizado durante 4 meses en el año 2003 en tres hospitales de Madrid. La mortalidad de los pacientes con shock séptico fue del 45,8 %. Las estimaciones determinadas en este estudio proporcionaron una información que alertaba sobre la magnitud del problema en nuestro país: la incidencia de sepsis fue de 367 casos / 100.000 habitantes al año; 50.000 casos nuevos de sepsis grave cada año; una incidencia de shock séptico de 31 casos / 100.000 habitantes al año y 17.000 defunciones anuales por sepsis (14). En estudios epidemiológicos más recientes como el de Bouza y cols. (2014) (15) se observó una incidencia de 87 casos / 100.000 habitantes al año (mortalidad del 40 %) mientras que en el estudio de Yébenes y cols. (2017) (16) se observó una incidencia de 212 casos / 100.000 habitantes al año (mortalidad del 19 %), lo que demuestra una variabilidad epidemiológica importante.

Desde el punto de vista etiológico, clásicamente las causas más frecuentes eran las infecciones por bacterias Gram negativas. Actualmente, en el informe del 2019 del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN), se publicó que las causas más frecuentes eran las infecciones por bacterias Gram negativas alcanzando un 58,41 %, en segundo lugar las bacterias Gram positivas con un 29,84 % y en tercer lugar los hongos en 11,07 % de las infecciones (17). El pronóstico empeora si la causa de la sepsis es una infección nosocomial (13).

A pesar de los numerosos esfuerzos realizados en el campo de la investigación por comprender y definir la fisiopatología de esta enfermedad y por mejorar las terapias, la sepsis se sitúa dentro de las principales causas de muerte ocasionando una elevada carga social y económica (**Tabla 1**) (18), (19).

Tabla 1: Ranking de las causas de muerte en EE.UU. 2011 según CDC. Adaptada de (19).

Ranking 2011	Causas de muerte (Clasificación Internacional de Enfermedades)
1º	Enfermedades cardiovasculares
2º	Neoplasias malignas
3º	Enfermedades respiratorias crónicas
4º	Enfermedades cerebrovasculares
5º	Accidentes
6º	Enfermedad de Alzheimer
7º	Diabetes Mellitus
8º	Neumonía
9º	Nefritis, Síndrome Nefrótico y Nefrosis
10º	Suicidio
11º	Sepsis
12º	Cirrosis y enfermedades hepáticas crónicas
13º	Hipertensión arterial
14º	Enfermedad de Parkinson
15º	Neumonitis

Así en el 2014, el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) enumeró a la sepsis como la undécima causa más importante de muerte en EE.UU. (19). Esta patología era la que ocasionaba el mayor coste económico en los hospitales del sistema de salud americano alcanzando un coste de 23,7 millones de dólares en el año 2013 (20). En EE.UU. el número de ingresos hospitalarios debido a la sepsis es superior al número de ingresos por infarto de miocardio o ictus (21). En España, el consumo de recursos asociados a la sepsis es muy elevado, calculándose un coste de 345 millones de euros al año (22).

En un metanálisis publicado en 2017 relacionado con el valor económico de la sepsis entre los años 2005-2015, se observó que la mediana del coste de la sepsis tratada en el hospital era de 32.421 \$ por paciente y la mediana del coste de la sepsis tratada en UCI era de 27.461 \$ por paciente (23).

En otro metanálisis publicado en 2016 donde se incluyeron un total de 27 estudios de 7 países con elevada renta per cápita incluida España, se evaluó la incidencia a nivel mundial y la mortalidad debida a la sepsis. Se observó que la tasa de incidencia era de 437 casos de sepsis / 100.000 habitantes al año y de 270 casos de sepsis grave / 100.000 habitantes al año (incluyendo en estos el shock séptico), con una mortalidad hospitalaria del 17 % para la sepsis y

del 26 % para la sepsis grave. De modo que si se extrapolaban estos datos a escala mundial, se estimaban 31,5 millones de casos de sepsis y 19,4 millones de casos de sepsis grave con un total de 5,3 millones de muertes anuales. Estos resultados alertaron la urgente necesidad de instaurar estrategias a nivel global para medir mortalidad y morbilidad por sepsis en países de baja y media renta per cápita (24).

Por otro lado, el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes con sepsis ha disminuido a medida que han transcurrido los años. Así, en EE.UU. el valor medio de la estancia hospitalaria disminuyó en 5 días entre el 1979 (duración media 17 días) y el 2000 (duración media 12 días) (6).

La mortalidad está relacionada con el fallo de órgano (con la gravedad). En las bacteriemias sin otros factores de riesgo se estimó una mortalidad del 10 %, en pacientes que no presentaron fallo orgánico o con sepsis leve, la mortalidad fue inferior al 20 % (6), (25). En pacientes con sepsis grave, la mortalidad osciló entre el 20-50 % (6), (14), (26), (27) y en pacientes con shock séptico, la mortalidad superó el 50 % (**Figura 3**). Desde el momento del diagnóstico, más del 70 % de las muertes por sepsis ocurren en los tres primeros días (28).

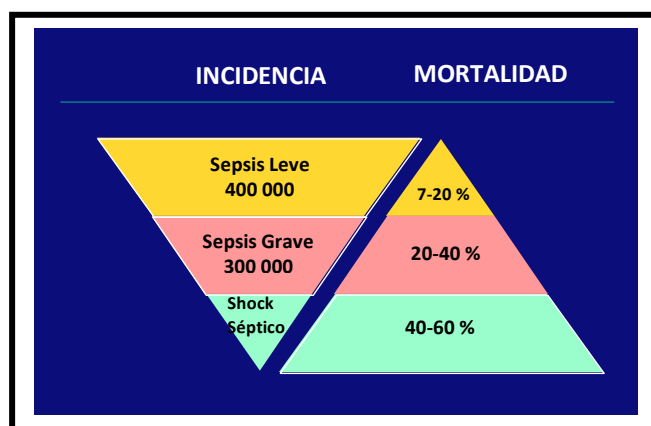


Figura 3: Incidencia y mortalidad de la sepsis en EE.UU. según National Center for Health Statistics 2011.

Un 9 % de los pacientes con sepsis progresan a sepsis grave y el 3 % de las sepsis graves terminan en shock séptico. El distrés respiratorio agudo por sepsis tiene una mortalidad del 60 % y el fallo renal agudo instaurado en UCI, una mortalidad del 80 % (29). Con el descenso de la mortalidad relacionado con la sepsis, el objetivo se ha enfocado en la recuperación de los pacientes que sobreviven, ya que aproximadamente 500.000 nuevos casos superan la enfermedad anualmente. Los pacientes que sobreviven presentan unas tasas de mortalidad que pueden alcanzar hasta el 75 % a los 5 años, junto con un deterioro físico y cognitivo severo, a veces infravalorado (30). Por lo tanto, los pacientes que logran superar esta enfermedad conviven con una peor calidad de vida (27), (31), (32).

El envejecimiento de la población, el elevado número de personas con comorbilidades, pacientes inmunodeprimidos, el incremento del número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y la aparición de gérmenes multirresistentes son causas que han contribuido al incremento global y continuo de esta enfermedad (33), (34). En base a estos datos, se están desarrollando numerosas iniciativas para realizar un reconocimiento precoz y un mejor tratamiento, estandarizando protocolos de screening, paquetes de medidas y algoritmos para instaurar una terapia dirigida en los hospitales (35), (36).

En un estudio de cohortes publicado en el 2012 realizado durante 4,6 años (desde febrero de 2003 hasta octubre de 2011) en 30.239 individuos con edad superior a 45 años donde se incluyó todo EE.UU. (37), se observó que la incidencia de sepsis estaba asociada significativamente con la edad avanzada ($p < 0,001$), raza blanca ($p < 0,001$), bajo nivel educacional ($p < 0,001$), ingresos ($p < 0,001$), abuso de alcohol ($p = 0,02$), hábito tabáquico ($p < 0,001$), enfermedad pulmonar de base (Hazard Ratio HR: 2,43; 95 % CI: 2,05–2,86), enfermedad arterial periférica (HR: 2,16; 95 % CI: 1,58–2,95), enfermedad renal crónica (HR: 1,99; 95 % CI: 1,73–2,29), infarto de miocardio (HR: 1,79; 95 % CI: 1,49–2,15), diabetes (HR: 1,78; 95 % CI: 1,53–2,07), ictus (HR: 1,67; 95 % CI: 1,34–2,07), trombosis venosa profunda (HR: 1,63; 95 % CI: 1,29–2,06), enfermedad arterial coronaria (HR: 1,61; 95 % CI: 1,38–1,87), hipertensión arterial (HR: 1,49; 95 % CI: 1,29–1,74), fibrilación auricular (HR: 1,48; 95 % CI: 1,21–1,81) y dislipemia (HR: 1,16; 95 % CI: 1,01–1,34). También se demostró que el riesgo de sepsis aumentaba significativamente con el número de enfermedades crónicas (**Figura 4**). En dicho estudio se recalcó que pocos investigadores habían analizado la sepsis desde un punto de vista prevenible tratando de desarrollar estrategias o ideas de prevención (37). Bermejo-Martin y cols. incidieron en que la prevención de la sepsis sería la mejor vía para reducir la mortalidad asociada a sus complicaciones en aquellas situaciones en las que no existen tratamientos efectivos (38). Estos autores también recalcaron que la evaluación del sistema inmune no se consideraba una prueba de rutina ni en pacientes ingresados (en el hospital o en unidades de cuidados críticos) ni en individuos que presentaron factores de riesgo que iban a someterse a cirugías ni tampoco en centros sanitarios (de atención primaria o socio-sanitarios) (38).

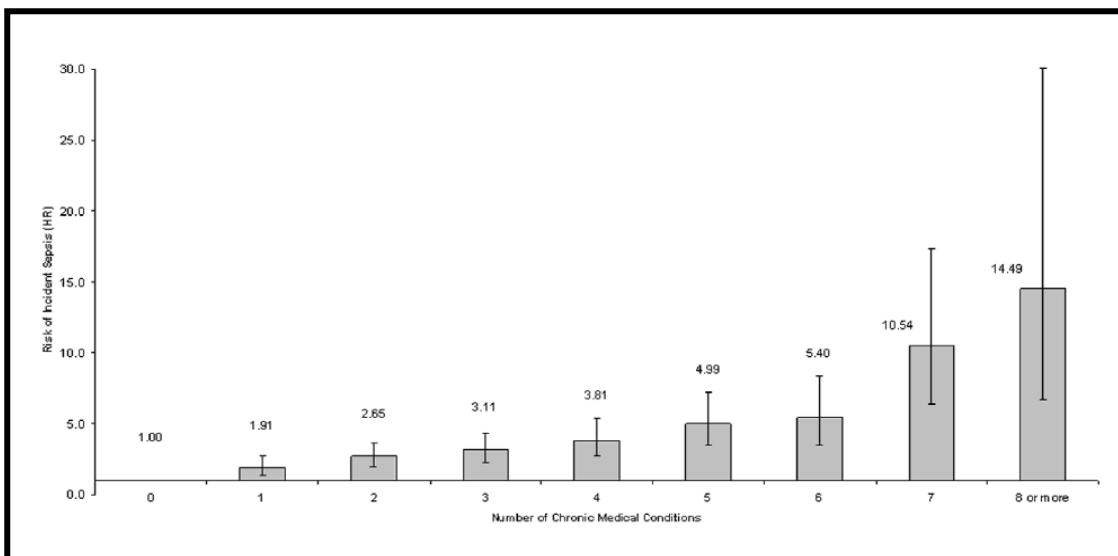


Figura 4: Riesgo ajustado de incidencia de sepsis vs número de condiciones médicas crónicas. Adaptada de Wang y cols. (37).

Por lo tanto, además de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis, el siguiente paradigma sería centrarse en identificar a los pacientes que presenten o que puedan desarrollar fallo orgánico para así adelantarnos al fracaso multiorgánico que desencadena en la mayoría de los casos el éxitus de los pacientes.

1.1.1. Breve historia de la sepsis

La sepsis es uno de los términos más antiguos descritos en medicina. Desde los orígenes del concepto “sepsis” empleado por Hipócrates hace 2700 años con la palabra griega “σηψις” (significa descomposición de la materia orgánica animal o vegetal en presencia de bacterias), nuestra percepción de la sepsis ha ido cambiando (39), (40).

Se entendía la sepsis como la peligrosa y maloliente descomposición de un cuerpo que producía una autointoxicación. Estas observaciones fueron la base de la teoría griega de la putrefacción. Aunque posteriormente los romanos pusieron en marcha iniciativas para la construcción de suministros de agua y la eliminación de pantanos, no consiguieron postular ninguna teoría sobre la transmisión de enfermedades infecciosas por contacto. Galeno afirmó que la sepsis era un proceso necesario para que las heridas curasen (pus bonum et laudabile) (41).

Sin embargo, Florentino Niccolo Machiavelli (1469-1527) definió la complejidad del diagnóstico y del tratamiento de la sepsis, estableciendo que al inicio de la enfermedad, la sepsis es fácil de curar aunque diagnosticarla es más complejo y en el caso de no tratarla se detecta con facilidad pero es de difícil curación.

Introducción

El siglo XIX supuso el inicio de una era de crecimiento exponencial sobre origen y transmisión de las enfermedades infecciosas. Médicos como Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur y Robert Koch participaron en los avances del origen de la sepsis en esta época introduciendo la “teoría de los gérmenes”. Reconocían que los patógenos eran los agentes causales de la sepsis y ésta era el resultado de una invasión del huésped por organismos patógenos que se extienden por el torrente sanguíneo. La sepsis pasó a considerarse una infección sistémica (41). De acuerdo con esta condición, la bacteriemia fue una condición sine qua non para diagnosticar la sepsis. Los términos septicemia y sepsis se emplearon indistintamente.

Ignaz Semmelweiss (1818-1865) fue el primer médico (de los anteriormente citados) que trabajando en una sala de maternidad de un hospital austriaco, observó la alta tasa de muertes por fiebre puerperal, también conocida como sepsis. Las mujeres cuyos partos fueron atendidos por matronas tenían una menor tasa de infecciones (2 %) respecto a los atendidos por estudiantes de medicina (16 %). Los estudiantes de medicina realizaban las autopsias de las mujeres que habían fallecido el día anterior y después atendían los partos sin el previo lavado de manos (42).

En base a lo observado, Semmelweiss estableció una política de lavado de manos en su sala de maternidad, reduciendo la tasa de infecciones a menos del 3 %.

A mediados del siglo XIX se incrementaron los procedimientos quirúrgicos, en gran medida gracias al desarrollo de los anestésicos. Sin embargo la incidencia de la sepsis crece al mismo tiempo que aumentan las intervenciones quirúrgicas (43).

Alexander Fleming (1881-1955) con el descubrimiento de la penicilina, comenzó la era de los antibióticos como opción terapéutica para las infecciones. Por el trabajo combinado en el campo de los antibióticos, Fleming, Florey y Chain recibieron el Premio Nobel en 1945 (44).

Las numerosas controversias sobre los procesos fisiopatológicos implicados en la sepsis surgen desde los primeros momentos. A principios del siglo XX se introducen términos como “endotoxinas”, “sistema de coagulación”, “citoquinas”, “óxido nítrico” o “interferón” (45). No es hasta 1932, cuando Rich y Lewis introducen el papel de los neutrófilos y macrófagos como elementos beneficiosos en la defensa inmunitaria frente a la infección (46). A partir de este momento, se abre un nuevo campo de investigación basado en la regulación del sistema inmunitario.

Los hallazgos posteriores dirigieron la investigación hacia el desarrollo de pautas de diagnóstico basadas en la respuesta del huésped frente a una infección, como respuesta a la incapacidad del huésped para detener la sepsis (47).

En 1990, tras una veintena de años de experiencia en cuidados intensivos con pacientes con diagnóstico de sepsis y una cuarentena de años de experiencia en antisepsia, la “teoría de los gérmenes” no terminaba de explicar la patogénesis de la sepsis porque pacientes con sepsis morían aunque se erradicase el patógeno con antibióticos y soporte vital. Esto llevó a pensar que la respuesta inflamatoria del huésped podría ser la piedra angular para comprender la patogénesis de la sepsis, postulando que la respuesta del huésped al germen era más importante que el patógeno en sí mismo (48). Así, diferentes investigadores sugirieron que el huésped era el último responsable de la patogénesis de la enfermedad y no el germen (49).

El avance más reciente ha sido la participación de sistemas multidimensionales con numerosas interacciones entre huésped y patógeno en los órganos, tejidos, células y moléculas, así como la aplicación a la clínica de los análisis multivariantes como herramienta para plantear asociaciones estadísticas (**Figura 5**) (50), (51).

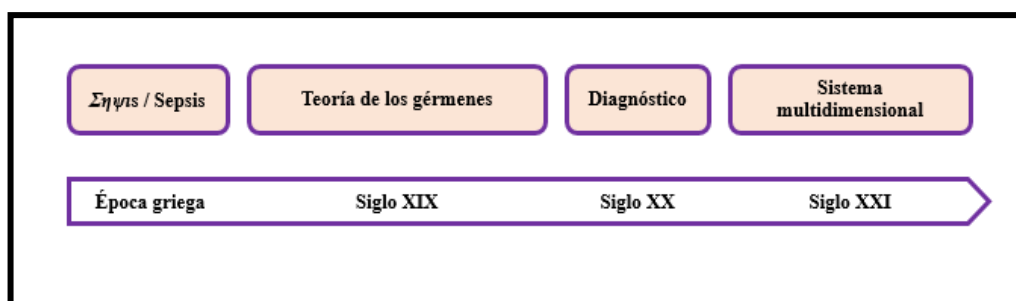


Figura 5: Breve historia de la sepsis. Adaptada de Namas y cols. (47).

Muchos autores han centrado sus esfuerzos en explicar el complejo proceso inflamatorio donde están implicadas numerosas moléculas como endotoxinas, hormonas, citoquinas, leucocitos, etc. aunque terminan concluyendo que se requieren nuevas perspectivas que ajustadas a la complejidad de la sepsis nos permitan entender la fisiopatología (52).

Somos conscientes de que la sepsis es conocida desde hace siglos, sin embargo es en 1991 en la primera Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica cuando se establece una definición consensuada (1).

I.2. DEFINICIONES DE CONSENSO

El Colegio Americano de Cirujanos del Tórax (ACCP) y la Sociedad Americana de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) en 1991 realizaron una conferencia de consenso con el fin de establecer diferentes definiciones aplicables a los pacientes con diagnóstico de sepsis. En ella, se unificaron criterios para identificar precozmente a los pacientes con sepsis (1).

Introducción

Los participantes de esta conferencia definieron la sepsis “Sepsis-1” como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) más sospecha de infección, la Sepsis Grave (SG) como la sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión y el Shock Séptico (SS), como la sepsis con hipotensión arterial mantenida a pesar de una adecuada reanimación con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, oliguria o lactato elevado. También define el Síndrome de Disfunción Multiorgánico (SDMO) como la presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos en un paciente enfermo de forma aguda, que requiere de la intervención clínica para lograr mantener la homeostasis (**Tabla 2**) (1). La causa más frecuente de SDMO en el paciente crítico es la sepsis, siendo además el SDMO la principal causa de fallecimiento en los pacientes sépticos (53).

El SIRS fue definido por 4 variables como vemos en la **Tabla 2**. Los criterios del SIRS son muy sensibles, cerca del 90 % de los pacientes ingresados en UCI cumplen estos criterios (54). Por ello, definir el papel de la infección en la patogénesis del SIRS ha resultado complejo. Y es que, tanto la inflamación estéril (aquella presente en pacientes con pancreatitis aguda, en quemados o tras un trauma grave) como la infección, pueden transcurrir con síntomas y signos tanto clínicos como analíticos similares (55).

Tabla 2: Denominaciones según ACCP/SCCM 1991. Adaptada de Bone y cols. (1).

DENOMINACIÓN	CRITERIOS
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)	Temperatura > 38°C o < 36°C Frecuencia cardíaca > 90 lpm Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min (o PaCO ₂ < 32 mmHg) Recuento leucocitario > 12.000/μl o < 4.000/μl o > 10 % de formas inmaduras
Sepsis	Al menos 2 criterios de SIRS causados por una infección conocida o sospechada
Sepsis Grave (SG)	Sepsis + disfunción de órganos (incluido hipoperfusión o hipotensión) causada por sepsis
Shock Séptico (SS)	Sepsis con hipotensión persistente o refractaria o hipoperfusión tisular a pesar de la fluidoterapia adecuada
Síndrome de Disfunción Multiorgánico (SDMO)	Presencia de disfunción orgánica en un paciente con una patología aguda cuya homeostasis no se puede mantener sin intervención

Durante esta conferencia de consenso de 1991, aceptaron el término de “bacteriemia” únicamente para casos en los que se confirmara la presencia de bacterias en la sangre. En el caso de encontrar hongos, virus o parásitos, se denotaría como “fungemia”, “viremia” o “parasitemia”. Por otra parte, desaconsejaron el término “septicemia” por la imprecisión del término produciendo dificultades para la interpretación correcta del mismo.

Hasta este momento, no se disponía de una terminología unificada para definir los procesos relacionados con la sepsis y para establecer unos criterios diagnósticos. En 2001, una nueva conferencia de consenso internacional “Sepsis-2” representada por la Sociedad de Medicina Crítica y Cuidados Críticos, la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, la Sociedad de Infección Quirúrgica y el ACCP acordó validar las definiciones de 1992 y revisar las limitaciones que éstas presentaron (56). Se centraron en identificar vías de mejora y en diseñar métodos para aumentar la fiabilidad, precisión y/o aplicación clínica de los criterios diagnósticos de sepsis. Se propuso una nueva lista de signos posibles de SIRS en respuesta a la infección (**Tabla 3**). Se definieron los criterios para la disfunción orgánica. Se estableció el uso de la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) para definir la disfunción de órgano. También se propuso un nuevo concepto de shock séptico definiéndose como hipotensión persistente con presión arterial sistólica (PAS) menor de 90 mmHg o presión arterial media (PAM) menor de 70 mmHg a pesar de una adecuada reanimación con fluidos (56).

Cuando se intentó difundir este listado de criterios clínicos de sepsis, el problema de este acuerdo se centró en su limitada especificidad (55).

Tabla 3: Criterios diagnósticos de sepsis 2001. Adaptada de Levy y cols. (56).

DENOMINACIÓN
Variables generales
Fiebre (> 38,3°C)
Hipotermia (temperatura base < 36°C)
Frecuencia cardíaca > 90/min ⁻¹ o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad
Taquipnea
Estado mental alterado
Edema importante o balance positivo de fluidos (> 20 mL/kg durante más de 24 h)
Hiperglucemia (glucosa en plasma > 120 mg/dL o 7,7 mmol/L) en ausencia de diabetes
Variables inflamatorias
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC] > 12.000 μL^{-1})
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos [WBC] < 4.000 μL^{-1})
Recuento de WBC normal con más del 10 % de formas inmaduras
Proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones estándar sobre el valor normal
Procalcitonina en plasma superior a dos desviaciones estándar sobre el valor normal
Continúa.

DENOMINACIÓN

Continuación.

Variables hemodinámicas

PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o una disminución de la PAS > 40 mmHg en adultos o inferior a dos desviaciones estándar por debajo del valor normal según la edad

Saturación de O₂ venoso > 70 %

Índice cardiaco > 3,5 L/min/m^{2.3}

Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)

Oliguria aguda (diuresis < 0,5 mL/kg/h o 45 mmol/L durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)

Aumento de creatinina sérica > 0,5 mg/dL

Alteraciones en la coagulación (INR International Normalized Ratio > 1,5 o TTPa > 60 s)

Íleo (ausencia de borborigmos)

Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000/mm³)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total > 4 mg/dL o 70 mmol/L)

Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)

Reducción en llenado capilar o moteado

WBC: glóbulo blanco; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; INR: razón internacional normalizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado. Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal > 38,5°C o < 35°C), taquicardia (puede estar ausente en pacientes hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.

Los participantes de esta conferencia (56) para definir la Sepsis sugirieron que los pacientes con sepsis también deberían estratificarse por el laboratorio y por criterios clínicos. Plantearon un nuevo sistema de clasificación PIRO con el objetivo de estratificar mejor a los pacientes sépticos; similar al sistema TNM utilizado para la clasificación del estadio de progresión de los tumores (57). El sistema de clasificación PIRO estaría constituido por cuatro componentes (58):

- P: de factores **P**redisponentes (comorbilidades y factores genéticos).
- I: de **I**nfección (foco, microorganismo y extensión).
- R: de **R**espuesta del huésped (marcadores y mediadores biológicos).

- O: de disfunción de Órganos.

A diferencia del sistema TNM, el sistema de evaluación PIRO no tuvo mucha aceptación por los profesionales sanitarios y apenas tiene utilidad en la práctica clínica.

Con el propósito de disminuir la mortalidad causada por la SG y SS, diferentes organizaciones como la Sociedad Europea de Medicina y Cuidados Intensivos, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos o el Foro de Sepsis Internacional, entre otras, pusieron en marcha diferentes iniciativas, como las guías internacionales de la “*Campaña para sobrevivir a la Sepsis*” (SSC) publicadas en 2004 en *Critical Care Medicine* (59) y en *Intensive Care Medicine* (35) donde se encuentran resumidas las pautas de actuación clínica sobre SG y SS, actualizadas por última vez en 2012. Los resultados de estas novedosas intervenciones demostraron que es posible disminuir la tasa de mortalidad originada por esta enfermedad (60).

Sin embargo, un estudio publicado en 2015 en el NEJM demostró que uno de cada ocho pacientes con datos de SG/SS no presentaba los dos criterios de SIRS necesarios para la definición de sepsis (61). La utilización de los criterios de Sepsis-2 sobreestimaría el número de casos de esta enfermedad al considerar una infección no complicada como sepsis lo que explica que el concepto de SIRS pierda entidad por su inespecificidad (62).

Estas observaciones llevaron a la necesidad de reexaminar las definiciones previas de sepsis, por lo que las Sociedades Europea y Americana de Medicina Intensiva, convocaron un consenso de expertos especialistas (en total 19) en enfermedades infecciosas, en cuidados críticos, enfermedades quirúrgicas y en neumología en el que consensuaron nuevas definiciones de sepsis “Sepsis-3” publicadas en JAMA en 2016 aprobadas por 31 sociedades profesionales (63). En este consenso, se analizaron las diferencias entre la sepsis de la infección no complicada y se actualizaron los conceptos de sepsis y shock séptico para que fueran coherentes con los avances descubiertos en la fisiopatología en los años anteriores. Este enfoque permitió la discusión sobre los temas de los que aún no se tiene un conocimiento exhaustivo, como las alteraciones celulares surgidas durante este proceso o cómo influye la genética.

Este grupo de consenso estableció que la sepsis fuese definida como la presencia de un fallo de órgano que pone en peligro la vida del paciente debido a una infección. Por tanto, se trata de una entidad más compleja que una infección con una respuesta inflamatoria sistémica secundaria. El fallo o disfunción de órgano se cuantifica por un incremento en el SOFA de al menos 2 puntos, para el órgano afectado, como resultado de la respuesta disregulada del huésped a la infección.

Así, el shock séptico, sería el grado más grave de la sepsis caracterizado por alteraciones celulares, circulatorias y metabólicas profundas que se asocian con un riesgo de mortalidad superior a la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico se podrían identificar clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg y por presentar unos niveles de lactato sérico ≥ 2 mmol/L (> 18 mg/dL) a pesar de una adecuada reanimación con fluidos, en ausencia de hipovolemia (63).

En esta nueva definición el concepto de SIRS pierde entidad por englobar criterios muy inespecíficos y el término de SG desaparece, por ser “redundante y superfluo” puesto que el diagnóstico de sepsis supone en sí mismo la presencia de disfunción orgánica.

Por otro lado, mediante distintos procedimientos estadísticos, elaboran un nuevo modelo predictivo de mortalidad para pacientes con sospecha de infección que se encuentren ingresados en UCI, denominado qSOFA (*quick* SOFA) (63). Este nuevo modelo está constituido simplemente por tres variables: *Glasgow Coma Scale score* (GCS) menor o igual a 15 puntos (alteración del estado mental), tensión arterial sistólica menor o igual a 100 mmHg (hipotensión arterial) y frecuencia respiratoria igual o mayor de 22 respiraciones por minuto (taquipnea). El qSOFA ofrece un poder predictivo similar al del SOFA utilizado en los pacientes que no están ingresados en UCI, con la ventaja de no necesitar parámetros analíticos para su cálculo (64). Para que este nuevo modelo identifique a los pacientes de mayor riesgo de mortalidad, es necesario la presencia de al menos dos de las tres variables que lo componen. La aparición de este modelo proporciona una herramienta útil y sencilla que ayuda a reconocer a pacientes con diagnóstico de infección con probabilidades de mala evolución, sobre todo fuera del ámbito de UCI. En el momento actual la aplicación de este modelo no está validado aunque en un futuro tras revisiones correspondientes se podría incorporar en los servicios sanitarios.

En esta “Tercera conferencia de consenso” además enfatizan la importancia de aplicar con exactitud los códigos CIE-9-MC y CIE-10 para la sepsis y el shock séptico. Este grupo de trabajo también aprobó la definición legal que establece que la “sepsis es una enfermedad potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a la infección lesiona sus propios tejidos” (65).

Un retraso en la identificación de estos pacientes podría retrasar el tratamiento antibiótico y complicar su manejo hemodinámico (66).

En la práctica clínica es frecuente identificar la sepsis por la búsqueda de disfunción orgánica en pacientes con infección conocida. Pero lo más frecuente, es que el paciente debute con un fallo de órgano inexplicable (oliguria, hipoxemia, trombopenia o estado mental alterado) y es en este momento, cuando el clínico debería sospechar de una sepsis e inmediatamente buscar el foco de infección para comenzar el tratamiento precoz (67), (68). **(Figura 6).**

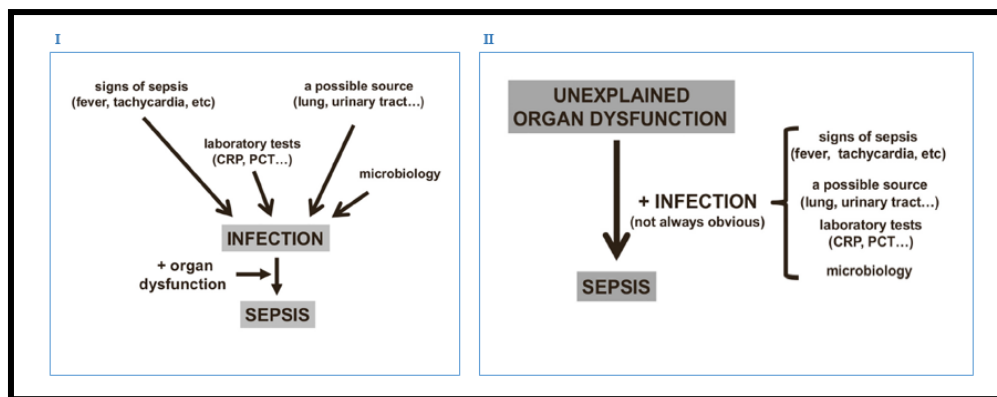


Figura 6: Diagnóstico actual de sepsis. I: Partiendo de una infección identificada, II: Partiendo de una disfunción orgánica inexplicable. Adaptada de Vincent y cols. (68).

1.2.1. Sistemas de clasificación de la gravedad

Las diferentes definiciones establecidas por las conferencias de consenso lograron unificar la terminología de la sepsis. Sin embargo, para verificar la homogeneidad de los pacientes o para poder comparar la mortalidad predecible y la mortalidad observada de los mismos se necesita añadir la puntuación de algún índice o escala que nos permita clasificar la gravedad de los mismos.

Los índices de gravedad son herramientas que recogen variables con el objetivo de ayudar a pronosticar, diagnosticar o incluso normalizar decisiones terapéuticas. Estos índices intentan resolver problemas de interés de los profesionales sanitarios debido al impacto en la supervivencia o evolución de los pacientes. Estas escalas se crean a partir de bases de datos donde se incorporan las variables de mayor interés o de mayor impacto sobre el fenómeno a medir. Las variables que forman parte de un determinado *score*, previamente han sido consensuadas por expertos y se han contrastado mediante métodos estadísticos para evaluar su utilidad. La mayoría de los índices de gravedad tienen en consideración variables recogidas durante el primer día de hospitalización. Otras como los sistemas de fallos viscerales o la escala SOFA se calculan a diario.

Generalmente, las escalas deben ser capaces de predecir la supervivencia valorada mediante el área bajo la curva ROC (*“Receiver operating characteristic”*) discriminando

entre supervivencia y fallecimiento y también deben evaluar el rendimiento y la robustez de las mismas. La principal limitación del uso de estas escalas es la variabilidad de los casos tratados y aunque no se deben emplear para tomar decisiones de forma individual, si aportan información global sobre el estado general de los pacientes (69).

A lo largo de los años, se han ido desarrollando diferentes modelos mediante sistemas de puntuaciones o *scores* para evaluar la gravedad de los pacientes. Los *scores* logran valorar de forma más exhaustiva el estado de gravedad de los pacientes recogiendo numerosas variables, los más empleados en la práctica habitual son (70):

APACHE-II (*“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”*): sistema de evaluación pronóstico de mortalidad que utiliza 14 variables: sexo, edad y 12 variables fisiológicas, obteniendo un valor resultante con utilidad como predictor de mortalidad. Esta escala estática refleja la gravedad de la sepsis y se correlaciona muy bien con la mortalidad durante las primeras 24 horas por eso se mide en las primeras 24 horas de ingreso del paciente en UCI seleccionando el valor más desfavorable para cada variable (71), (72). En la **Tabla 4** se puede observar la plantilla que comprende las tres partes que constituyen esta escala.

A 11 de estas variables se les asigna una puntuación de 0 a 4 puntos, en función del grado de desviación respecto al estándar de la normalidad que se puntúa como 0. La puntuación que se le da a la escala GCS, se calcula restando a 15 el valor de la escala GCS para el paciente en estudio. Si el fracaso renal es agudo, se duplica la puntuación asignada al valor de creatinina. Si el paciente se encuentra sedado, se considera la puntuación de GCS previa. Si necesita ventilación mecánica, la puntuación de frecuencia respiratoria es la máxima.

La suma de las puntuaciones de estas variables fisiológicas agudas, componen el primer componente del *score* (APS: *Acute Physiology Score*).

El segundo componente está formado por el estado de salud previo (definido por la presencia de enfermedad crónica de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, renal e inmunológico) y por la edad en intervalos a partir de los 45 años. Si el tipo de ingreso es quirúrgico programado, se suman 2 puntos; si es quirúrgico de urgencia o médico, se suman 5 puntos. La suma de las puntuaciones de estas variables, forman el segundo componente del *score* (CHE: *Chronic and Health Evaluation*).

Además de estas puntuaciones, se valora una categoría diagnóstica al ingreso en UCI y en función de ella, se le asigna un coeficiente beta de peso en el modelo. La suma de estos componentes constituye la puntuación de APACHE II siendo 71 puntos la puntuación máxima aunque pocos pacientes han sobrevivido con una puntuación superior a 55 puntos.

Introducción

Tabla 4: Sistema de gravedad APACHE II. Adaptada de Knaus y cols. (71).

Sistema de valoración de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
PAM (presión arterial media)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC (frecuencia cardíaca)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
FR (frecuencia respiratoria)	>49	35-49		25-34		10,-11	6,-9		<6
Oxigenación:	>499	350-499	200-349		<200				
Si FiO ₂ ≥ 0,5 (AaDO ₂)					>70				
Si FiO ₂ ≤ 0,5 (paO ₂)						61-70		56-60	<56
pH arterial	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS =									
15-GCS =									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		PUNTOS APS (A)	PUNTOS GCS (B)	PUNTOS EDAD (C)	PUNTOS ENFERMEDAD CRÓNICA (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2				TOTAL PUNTOS APACHE II (A+B+C+D) Enfermedad crónica: hepática (cirrosis con biopsia o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático); Cardiovascular (diseño o angina de reposo clase IV de la NYHA); Respiratoria (EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar); Renal (diálisis crónica); Inmunocomprometido (tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónica).		
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5								
≥ 75	6	Postoperatorio urgente o médico	5						

*Creatinina: doble puntuación si Fracaso Renal Agudo.

Este modelo predictivo APACHE II estima la probabilidad de muerte hospitalaria mediante una ecuación de probabilidad calculada por regresión logística múltiple (**Tabla 5**).

Tabla 5: Interpretación de la puntuación APACHE II. Adaptada de Knaus y cols. (71).

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4 puntos	4
5-9 puntos	8
10-14 puntos	15
15-19 puntos	25
20-24 puntos	40
25-29 puntos	55
30-34 puntos	75
> 34 puntos	85

A pesar de las limitaciones que presenta la puntuación APACHE II (por ejemplo: no tiene en cuenta la procedencia del ingreso) es una de las escalas más empleada internacionalmente para la estratificación de la gravedad de los pacientes.

SAPS II (“Simplified Acute Physiology Score II”): escala simplificada similar al APACHE-II que evalúa la gravedad e incluye 17 variables. Este índice surgió en un estudio donde se

incluyeron a 13.152 pacientes quirúrgicos y médicos ingresados en 137 unidades hospitalarias en 12 países de Europa y EE.UU. Al igual que APACHE II, el cálculo se determina utilizando los peores valores de las primeras 24 horas tras el ingreso del paciente en UCI (73), (74).

Esta escala incluye 12 variables fisiológicas, edad, estado de salud previo (SIDA, neoplasia hematológica y neoplasia metastásica) y el tipo de admisión (quirúrgico urgente, quirúrgico programado o médico). El sumatorio individual de las diferentes puntuaciones da una puntuación total (entre 0 y 162 puntos) que se traduce en la probabilidad de muerte hospitalaria (**Tabla 6**) (73).

Tabla 6: Relación entre la puntuación de SAPS II y probabilidad de mortalidad hospitalaria. *Adaptada de Le Gall y cols. (73).*

Puntuación	Mortalidad (%)
29 puntos	10
40 puntos	25
52 puntos	50
64 puntos	75
77 puntos	90

La probabilidad de la mortalidad hospitalaria por el SAPS II (%) sigue una curva de incremento significativo de la mortalidad que se asocia con el incremento en la puntuación de SAPS II con morfología sigmoidea. Este índice pronóstico se difundió exitosamente y se utiliza con frecuencia, principalmente a nivel europeo, aunque no presenta un buen poder de calibración.

SOFA (“Sequential Organ Failure Assessment”): sistema de evaluación de fácil empleo, diseñado a finales de la década de los noventa por un grupo de trabajo de problemas relacionados con la sepsis de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva denominando a esta escala de gravedad clínica como "*Sepsis- Related Organ Failure Assessment*" (75), (76). El objetivo del SOFA era describir la disfunción orgánica en pacientes sépticos, pero dos años más tarde, se aceptó el empleo de esta escala para evaluar a pacientes críticos sin ser sépticos, denominándose "*Sequential Organ Failure Assessment*" (77). El SOFA valora la funcionalidad de 6 órganos: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico y sistema nervioso central (**Tabla 7**) (75), (77), (78). Para la evaluación de cada órgano se asigna el valor de 0 puntos cuando la funcionalidad del órgano es normal, 1 ó 2 puntos cuando existe “disfunción” y 3 ó 4 puntos cuando existe “fracaso” del órgano. Por tanto, la puntuación SOFA oscila entre un intervalo de 0 a 24 puntos.

Introducción

Además, presenta la ventaja de que esta escala se puede utilizar para la evaluación del paciente a lo largo de su evolución repetidamente. Se observó una relación directa entre la mortalidad y puntuación SOFA aunque el objetivo principal de esta escala no era predecir la mortalidad (75), (77), (79). Así, para una puntuación total de más de 15 puntos, la mortalidad fue del 90 %.

Tabla 7: Escala de puntuación SOFA. Adaptada de Vincent y cols. (75).

SOFA: Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment Score ^a					
Sistema	Escala				
	0	1	2	3	4
Respiración^a					
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa) o SaO ₂ /FiO ₂	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3) 221-301	< 300 (40) 142-220	< 200 (26,7) 67-141 con soporte respiratorio	< 100 (13,3) < 67 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado					
Bilirrubina mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (204)
Cardiovascular ^b					
Tensión arterial	PAM > 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina a < 5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o epinefrina a ≤ 0,1 o norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis > 15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1
Sistema Nervioso Central					
Escala de <i>Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinina mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	< 5,0 (440)
Flujo urinario (mL/d)				< 500	< 200

Abreviaturas: FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión arterial de oxígeno.
^a Adaptado de Vincent y cols. (73).
^b Catecolaminas administradas durante al menos 1 hora (ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.
^c Rango de la Escala *Glasgow* oscila 3-15; un valor elevado en la escala indica mejor función neurológica.

IPS (“Infection Probability Score”): es una escala predictora de infección en la que se miden 6 variables de fácil disponibilidad. Una puntuación en esta escala menor de 14 reduce la probabilidad de infección a un 10 % (80).

MEDS (*“Mortality in Emergency Department Sepsis”*): es una escala para predecir mortalidad a los 28 días, valorando 8 variables y utilizada en los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) en pacientes con sepsis (81).

Otros: **PSI** (*“Pneumonia Severity Index”*), **CPIS** (*“Clinical Pulmonary Infection Score”*), etc.

I.3. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA SEPSIS

La sepsis se caracteriza por una compleja respuesta inflamatoria asociada a un microorganismo: en una primera fase la presencia en la sangre de un microorganismo provoca una respuesta inmune innata con estimulación de neutrófilos, monocitos, citoquinas proinflamatorias que intentarán controlar la infección, lo que se traduce en vasodilatación local y en la liberación de componentes citotóxicos. Muchos de estos componentes proinflamatorios que son beneficiosos para la defensa del huésped contra la infección, bajo determinadas circunstancias, son deletéreos causando daño celular, tisular y finalmente fallo multiorgánico (82).

La inflamación aguda es el mecanismo que sirve como nexo de unión de este proceso a través del tiempo y espacio (47). La fisiopatología de la sepsis es muy compleja, implicando a casi todos los tipos de células, tejidos, órganos y sistemas (83).

En general, la reacción proinflamatoria irá dirigida a eliminar los agentes invasores aunque contribuye al daño colateral en los tejidos, mientras que la respuesta antiinflamatoria delimita el daño tisular local y sistémico. Como consecuencia negativa, la respuesta antiinflamatoria aumentaría la susceptibilidad a padecer infecciones secundarias (84). Esta respuesta de doble componente (pro- y anti-inflamatorio) es específica de cada paciente y depende del agente causal (de su carga, virulencia o agresividad intrínseca) y de las características del huésped (factores genéticos, comorbilidades, edad y medicación) con una respuesta diferencial a nivel sistémico, regional y local. La composición y seguimiento de la respuesta del huésped cambia en el tiempo al igual que el curso clínico (85).

I.3.1. Dogma central y futuras perspectivas

Se han postulado diferentes mecanismos para explicar la fisiopatología de la sepsis según los estudios de Glauser (86) y Bone (87):

- La respuesta proinflamatoria ocasiona una excesiva liberación de mediadores proinflamatorios (SIRS).
- El fallo de la respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS).

Introducción

- Inmunoparálisis: los mediadores de la inflamación abruma al sistema inmunológico y lo paralizan.
- Inmunodeficiencia del huésped: teoría que explica la respuesta inflamatoria exacerbada como compensación a la situación previa.

Algunas teorías apuestan por la combinación de un exceso de mediadores proinflamatorios con un fallo en la respuesta compensatoria antiinflamatoria desencadenando un estado de inmunoparálisis (88).

La **Figura 7** muestra la evolución de las teorías postuladas hasta el momento sobre la pro- y anti-inflamación de la respuesta inmunológica.

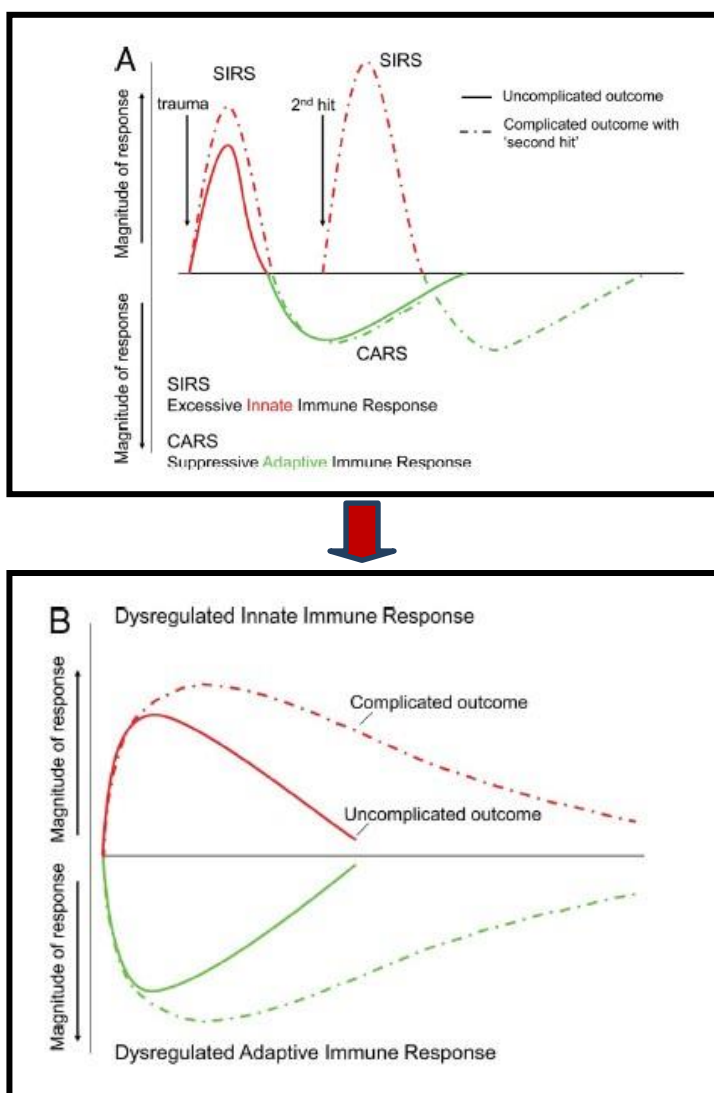


Figura 7: Teorías de la fase proinflamatoria y fase antiinflamatoria de la sepsis. A: modelo tradicional. B: modelo actual. Xiao y cols. (89).

La teoría clásica o tradicional defiende una respuesta inflamatoria bifásica. En la teoría bifásica primero tiene lugar una fase aguda proinflamatoria (SIRS), en respuesta a la agresión del agente causal y seguidamente continúa una segunda fase antiinflamatoria o de

inmunosupresión relativa denominada síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*) (90), (91). La fase CARS puede desencadenar finalmente un fallo multiorgánico ya que el sistema inmune entra en un estado de anergia global (no hay respuesta por parte del organismo a los antígenos). (**Figura 7**).

Sin embargo, teorías más recientes han postulado un modelo en el que ambas fases inflamatorias se desarrollan en paralelo, es decir; coexisten simultáneamente la respuesta exagerada de la inflamación (proinflamatoria, SIRS) y la respuesta antiinflamatoria (CARS) con el fin de resolver lo más rápido posible el proceso infeccioso (89), (92), (93) (**Figura 7**). Algunos estudios procedentes de nuestro grupo han demostrado que esta disregulación de la respuesta inmunitaria se puede observar desde las primeras horas del diagnóstico (92).

Sepsis como proceso dinámico de respuesta inmune disregulada y alterada

Inicialmente se pensó que los efectos adversos de la sepsis se debían a la tormenta de citoquinas y quimiocinas (*cytokine-chemokine storm*) que se produce por un sistema de retroalimentación positivo entre citoquinas y células inflamatorias (93). Sin embargo, esta tormenta de citocinas no es específica de la sepsis, sino que puede aparecer en procesos no infecciosos, como en el SIRS de naturaleza no infecciosa (pacientes politraumatizados, grandes quemados, etc.). Después emergió la hipótesis de que la inmunosupresión o inmunoparálisis, predominante en las fases tardías de la sepsis, atenuaba los efectos potencialmente dañinos de la inflamación (94) contribuyendo al fallo de órgano y al aumento de mortalidad (93). En la actualidad, como consecuencia de este cambio conceptual, muchos investigadores y clínicos consideran que la sepsis tiene dos fases y que estas fases pueden ocurrir simultáneamente desde el inicio de la sepsis. Una mejor comprensión de la implicación de estas dos fases permitiría guiar los esfuerzos en las investigaciones así como en las decisiones clínicas (95).

Inmunidad innata

El sistema inmune innato está formado por el complemento, células *Natural killer* (NK) y fagocitos; es el responsable de la activación y control del sistema inmune adaptativo (96). Cuando una respuesta inmune a una infección local se convierte en una infección sistémica, la activación del sistema inmune innato por los agentes infecciosos y el daño en los tejidos, genera la tormenta de citoquinas y quimiocinas (97). Este proceso genera la síntesis de diversas citocinas por parte de los granulocitos y células del sistema mononuclear fagocítico que activan al sistema inmune adaptativo. El sistema inmune adaptativo está constituido por linfocitos B y T que proliferan, maduran y expresan receptores solubles y de membrana. La

respuesta inmune adaptativa consiste en una activación compleja y en una cascada de citocinas, factores de la coagulación, liberación de proteínas de fase aguda, síntesis de hormonas del estrés y de algunas quimiocinas.

La activación del sistema inmune innato se produce porque los patógenos se unen y activan a las células inmunes a través de los receptores de reconocimiento de patrones PRRs (*Pattern Recognition Receptors*), éstos son receptores presentes en los fagocitos que reconocen moléculas asociadas a los patógenos y al daño tisular. Los PRRs reconocen estructuras que están conservadas en las especies microbianas, llamadas patrones moleculares asociados a patógenos PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), que pueden ser el ácido lipoteicoico en bacterias Gram positivas, el lipopolisacárido en bacterias Gram negativas y el zymosan (β D-glucano) en hongos (98). Como resultado de este reconocimiento, se produce la activación de la transcripción de los genes inflamatorios y el inicio de la inmunidad innata. Estos receptores también se activan ante moléculas liberadas por las células dañadas (pacientes con pancreatitis aguda grave, politraumatizados, cirugía mayor, etc.) conocidas como patrones moleculares asociados a daño DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) o alarminas, entre las que destacan: la proteína del grupo B1 de alta movilidad (HMGB1), proteína S100, histonas, DNA y RNA extracelular. Las alarminas además de participar en el proceso inflamatorio, participan en la alteración de la respuesta innata y adaptativa en patologías crónicas incluyendo trastornos autoinmunes.

Como hemos comentado, los PRRs reconocen estructuras moleculares conservadas entre distintas especies de patógenos. Según su mecanismo de acción y localización subcelular, podemos diferenciar tres tipos (84):

PRRs de señalización: la unión de estos receptores a los ligandos PAMPs o DAMPs activaría una cascada de señalización molecular, sobre todo a través de los factores de transcripción AP1 (dímero FOS/JUN mayoritariamente) y NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que estimularía la transcripción de los genes de citocinas y moléculas coestimulantes. En este grupo, los receptores pueden estar **localizados en la membrana plasmática** como los CLRs (*C-type lectin receptors*) y los TLRs (*Toll-like receptors*) o **en el citoplasma**, como los receptores RLRs (*Retinoic acid inducible gene-1 like receptors*) y los receptores NODs o NLRs (*Nucleotide-binding oligomerization domain like-receptors*). Los receptores NODs actúan parcialmente en complejos proteicos denominados inflamasomas (99). Los PRRs mejor caracterizados hasta el momento actual son los TLRs capaces de reconocer numerosas lipoproteínas de la pared bacteriana,

lipopolisacáridos, elementos de la pared de los hongos y ácidos nucleicos, tanto en virus como en bacterias.

PRRs endocíticos: permiten la unión, adsorción y eliminación de los microorganismos en el interior del fagosoma, sin ninguna cascada de señalización. Aquí se incluirían los receptores de glucano presentes en los fagocitos y los receptores de manosa presentes en los macrófagos. También se incluirían los receptores barredores o *scavenger receptors* (SR) de fagocitos que reconocen las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y ligandos con carga eléctrica procedentes de restos de células apoptóticas permitiendo su eliminación.

PRRs secretados: se unen a los PAMPs del patógeno actuando como opsoninas. La lectina liberada que se une a la manosa bacteriana y activa el complemento es un ejemplo de este grupo de receptores.

Se ha demostrado que la patogénesis del fallo multiorgánico en la sepsis no difiere de la patogénesis de otras enfermedades críticas no infecciosas (84), (100) (**Figura 8**). En cualquier caso, la inflamación exagerada produce daño tisular, con liberación de DAMPs que actuarían fundamentalmente a través de los mismos PRRs que los patógenos y ello potenciaría la inflamación.

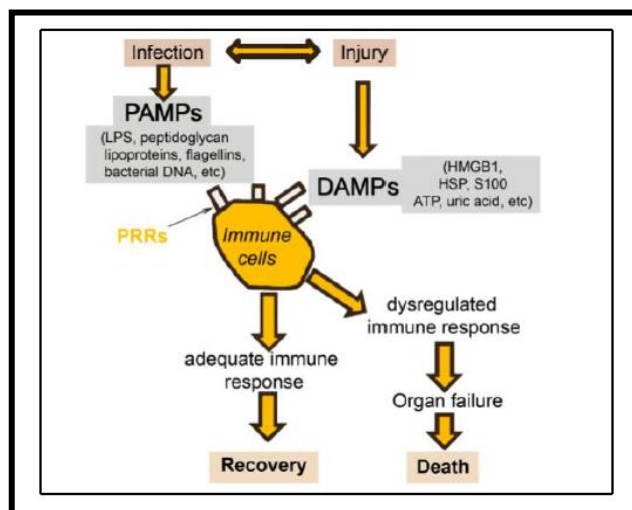


Figura 8: Simplificando la respuesta inmune a la infección. La infección (vía PAMPs) y el daño (vía DAMPs) pueden estimular la misma reacción inflamatoria: vía de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Adaptada de Vincent y cols. (68).

Inmunidad adaptativa

Los microorganismos inducen la respuesta inmune adaptativa humoral específica y mediada por células que, al mismo tiempo, amplifica la inmunidad innata. Durante la infección bacteriana las células presentadoras de antígenos o APCs (*Antigen-presenting cells*) interaccionan

con los linfocitos, células esenciales de la inmunidad adaptativa. Las APCs presentan los antígenos microbianos a los linfocitos T que lo reconocen a través de receptores específicos, junto con el CD3 y otras moléculas coestimuladoras.

En la fase final de la respuesta inmune tiene lugar un balance entre las fuerzas pro- y anti-inflamatorias, que depende fundamentalmente de las actividades de los linfocitos Th1 (T *helper* tipo 1), Th2 (T *helper* tipo 2), Th17 (T *helper* tipo 17) y T gamma/delta (97), (101). Como se ha comentado, en el pasado se pensó que el SIRS surgía como un desbalance entre las respuestas pro- y anti-inflamatorias. La respuesta proinflamatoria predominaría al principio en los primeros 2-4 días. Durante el inicio de la enfermedad, la respuesta inmune adaptativa comienza con una respuesta de tipo Th1. En la segunda fase, la actividad proinflamatoria desciende y se produce un cambio a una respuesta de tipo Th2, que mantiene la respuesta inflamatoria (102). El predominio de Th1 sobre Th2 o viceversa, dependerá del microorganismo y de la carga infectante entre otros factores (103), (104).

La **respuesta Th1** estimula de forma general la inmunidad celular y es clave en la respuesta frente a parásitos intracelulares. Los macrófagos y los linfocitos CD8 son las principales dianas celulares. Los linfocitos Th1 se activan por la IL-2, IL-12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que es una citocina sintetizada mayoritariamente por macrófagos, importante en el proceso de shock y sepsis. Los Th1 sintetizan las citocinas **IL-2** que activan la función de macrófagos, células NK y linfocitos; el **INF- γ** , activa los macrófagos e incrementa la producción de IL-12 y el **TNF- β o linfoxina- α** promueve la inflamación y es inhibido por IL-10.

La **respuesta Th2** estimula fundamentalmente la respuesta humoral y es clave para la respuesta a helmintos. Entre las principales citocinas que producen los linfocitos Th2 destacan: **IL-4** implicada en la inmunidad humoral mediada por anticuerpos participando en el control de las infecciones parasitarias; **IL-5** fundamental para la diferenciación de los eosinófilos; **IL-6** induce la síntesis de reactantes de fase aguda y activa linfocitos; **IL-10** que inhibe de forma general la producción de interleucinas y tiene actividad antiinflamatoria y la **IL-13** que es una citocina con actividad antiinflamatoria.

En la **respuesta Th17**, destacar la producción de **IL-17**, citocina con actividad proinflamatoria que presenta sinergia con TNF- α e IL-1. La respuesta Th17 está disminuida en la embriogénesis y en el periodo neonatal. Otras citocinas producidas por los Th17 son **IL-21** que potencia la producción de Th17 y **IL-22** que estimula la proliferación de células endoteliales, entre otras (105), (106).

El descubrimiento de los linfocitos Th17 junto con otras subpoblaciones linfocitarias ha terminado de completar el modelo de respuesta basado solamente en los Th1 (pro-respuesta celular) y los Th2 (pro-respuesta humoral); modelo que sigue siendo simple y con algunas

limitaciones (107). Hay que remarcar que los linfocitos Th17 están ganando cada vez más importancia en la patogenia de la sepsis (108).

Un mejor conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y de los procesos celulares implicados en la misma, ayudará en el futuro a comprender la sepsis como un conjunto de alteraciones bioquímicas que no sólo podría identificar nuevos biomarcadores pronósticos de la enfermedad sino también orientar el camino hacia nuevas dianas terapéuticas.

Monitorización de la respuesta inmune

El estado inmunológico del paciente está relacionado con el resultado final de la sepsis. La disregulación inmunológica se ha considerado un evento importante en esta patología. Bermejo-Martin y cols. (109) identificaron diez alteraciones principales asociadas con la inmunosupresión y con la disregulación inmunológica (**Tabla 8**). Los nuevos enfoques para el tratamiento de esta enfermedad se basan en la estimulación de la respuesta inmune y en la inmunomodulación.

Hotchkiss y Karl, incidieron en la importancia de considerar el perfil individual de cada paciente con sepsis, dirigir la terapia según las características del paciente, polimorfismos genéticos, duración de la enfermedad y características del patógeno, en definitiva lo que se conoce como Medicina personalizada (91). Tal como demostraron Reinhart y cols. (85), la magnitud de una respuesta inflamatoria entre un paciente y otro es distinta y puede estar influida por la situación actual del individuo (desnutrición, comorbilidades, edad, etc.), lo que dificulta aún más la situación a la que se enfrenta el clínico.

Por lo tanto, definir el estado inmunológico del paciente será el punto clave para poder alcanzar el éxito de cualquier terapia inmunomoduladora. El perfil inmunológico de cada paciente permitirá individualizar el tratamiento y mejorar el diseño de nuevos ensayos clínicos de fármacos para la sepsis. El objetivo de estos nuevos ensayos es muy diferente a los ensayos clásicos en los que sin una previa valoración ni del perfil de cada paciente ni de la adecuación del tratamiento, arbitrariamente al paciente se le administraba un fármaco (92), (110).

Almansa y cols. (92) postularon que la monitorización de la respuesta inmune puede contribuir de forma personalizada a la prevención o al tratamiento de la sepsis. Hasta el momento actual, no se conoce con exactitud cómo influye una adecuada monitorización de la respuesta en la prevención de esta patología. Por ello, la monitorización inmunológica

Introducción

podría ayudar a mejorar los resultados en la sepsis, detectando precozmente los individuos con mayor riesgo de desarrollar complicaciones y podría proporcionarnos información relevante para dirigir el tratamiento.

Tabla 8: Alteraciones principales asociadas con la inmunosupresión y con la disregulación inmunológica. Adaptada de Bermejo-Martin y cols. (109).

Disfunciones inmunológicas		Evento
FID1	Presentación del antígeno defectuosa	Descenso de la expresión del HLA-DR en monocitos y en células dendríticas. Este descenso se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad y de infecciones.
		Alteración en la funcionalidad y en la eliminación de las células dendríticas. Descenso de la expresión de los genes involucrados en la presentación antigénica.
FID2	Inmunidad celular B y T defectuosa	La expresión de marcadores de función de las células T en la sangre está inversamente asociado con el fallo de órgano y con la mortalidad.
		El descenso del recuento de linfocitos en la sangre persiste en los no supervivientes.
		Incremento notable en la apoptosis de las células T CD4+, CD8+ y células B CD19+ .
		El complejo de unión IL-7/ $\gamma\delta$ de las células T está disminuido en la sepsis lo que podría influir en la supervivencia.
FID3	Inmunidad de las células NK defectuosa	El número total de células NK y la expresión de los genes relacionados con estas células en la sangre están disminuidos en la sepsis.
		La eliminación de las células NK desciende en los no supervivientes.
		Disminuye la producción de interferón γ por las células NK que favorecen potencialmente la reactivación viral.
FID4	Incremento relativo de las células T reguladoras	Aumento relativo del número de células T reguladoras CD4+ CD25+ en la sangre y aumento de la función supresora de estas células.
		El incremento en la expresión de las células T reguladoras CD39+ se asocia con peor pronóstico.
FID5	Activación de PD-1	Aumento de la expresión de las moléculas inmunosupresoras PD-1 y de su ligando PD-L1 en los monocitos y en los linfocitos T.
FID6	Descenso de los niveles de inmunoglobulinas (Igs)	La presencia de hipogammaglobulinemia es frecuente en el diagnóstico, afectando a los tres principales isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM).
		Sobre-expresión de los genes que codifican los segmentos de las inmunoglobulinas en los leucocitos.
		La existencia simultánea de concentraciones bajas de IgG1, IgA e IgM presenta un efecto sinérgico en el pronóstico de la sepsis.
		La distribución de IgM a lo largo del tiempo es significativamente mayor en los supervivientes.
Continúa.		

Continuación.		
FID7	Alteraciones cuantitativas y cualitativas en los neutrófilos	Recuentos de neutrófilos bajos en los subgrupos de pacientes no supervivientes.
		Deterioro de la migración dirigida de los neutrófilos a los focos de infección y una respuesta antimicrobiana inadecuada.
		La expresión disminuida de los receptores C5a en los neutrófilos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.
		El aumento de las formas inmaduras de los neutrófilos se asocia con el incremento de mortalidad.
		La expresión de los marcadores de neutrófilos inmaduros (elastasa, catepsina G y mieloperoxidasa) se asocia con el fallo de órgano y mortalidad.
		Los neutrófilos en los pacientes sépticos presentan una gran pérdida de la integridad de la barrera endotelial.
		La circulación de granulocitos inmaduros predice el deterioro precoz de la sepsis. Los granulocitos inmaduros están enriquecidos de células supresoras derivadas de la serie mieloide.
FID8	Hipercitoquinemia	Temprana hipercitoquinemia pro- y anti-inflamatoria.
		Coexistencia de una respuesta proinflamatoria con inmunosupresión en las concentraciones de ARNm en los momentos iniciales de la sepsis.
		Concentraciones constantes de citoquinas antiinflamatorias en el suero de los no supervivientes.
		Se suprime la secreción de citoquinas por parte de los esplenocitos en las fases finales de la sepsis.
FID9	Consumo del complemento	Activación de las vías clásica y alternativa del complemento: concentraciones de los factores C3 y C4 en el suero y plasma son inferiores a los valores normales.
		Concentraciones bajas de los factores C3, C4 y factor B en los no supervivientes; existe asociación entre el descenso de las concentraciones de C3, coagulopatías y el empeoramiento de la infección.
FID10	Muerte bacteriana defectuosa/persistencia de los NETs	En los pacientes con sepsis disminuye la muerte ex vivo de <i>E.coli</i> mediante los NETs en los neutrófilos.
		Participación de los NETs en el mecanismo de la inflamación excesiva y en el daño tisular.

FID: características de las disfunciones inmunológicas; PD-1: proteína programada 1 de la muerte celular; PD-L1: ligando 1 de muerte programada 1; NETs: trampas extracelulares de los neutrófilos.

Sepsis y daño vascular

La alteración del endotelio vascular es un evento central en la patogenia de la sepsis siendo clave la funcionalidad de la barrera endotelial (111). En condiciones normales el endotelio presenta un estado anticoagulante. Pero en la sepsis, el endotelio sufre alteraciones

Introducción

generando cambios procoagulantes que preceden al daño de los órganos. Este endotelio dañado incrementa la adhesión, reclutamiento y extravasación de las células inflamatorias y acelera la pérdida de fluidos a través de las uniones celulares. La activación de la cascada de la coagulación potencia la inflamación y completa el círculo vicioso en el que aumenta la coagulopatía y la lesión endotelial (110), (111) (**Figura 9**).

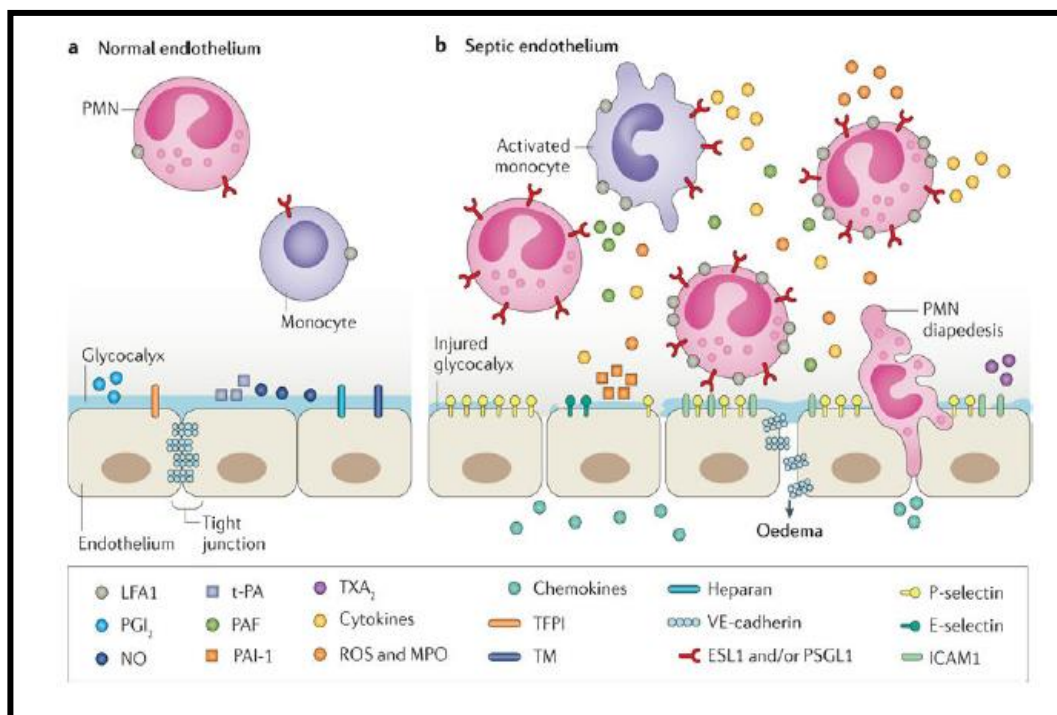


Figura 9: Cambios en el endotelio vascular en respuesta a los estímulos inflamatorios durante la sepsis. Adaptada de Hotchkiss y cols. (110).

En definitiva, la sepsis causa disfunción endotelial aguda, induciendo un estado proadhesivo, procoagulante y antifibrinolítico en las células endoteliales, alterando la hemostasia, circulación de leucocitos, inflamación, función de la barrera y microcirculación comprometiendo la perfusión de los órganos vitales (112), (113).

Recientemente nuestro grupo (114) revisó las características de daño endotelial que tenían en común la sepsis, el envejecimiento y diversas enfermedades crónicas (como hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática y cáncer). Describieron que las principales características de disfunción endotelial comunes en estas situaciones eran:

- Aumento del estrés oxidativo y de la inflamación sistémica.
- Degradación y desprendimiento del glicocalix.
- Separación entre las uniones intercelulares, pérdida de las células endoteliales muertas y disrupción de la barrera del tejido sanguíneo.

- Aumento de la adhesión leucocitaria y extravasación.
- Inducción a un estado procoagulante y antifibrinolítico.

La disfunción vascular aguda y la pérdida de la integridad de la barrera contribuyen a la hipotensión, perfusión inadecuada de órganos, hipoxia local e isquemia. En última instancia, desencadena insuficiencia orgánica, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) terminando con shock y muerte en los pacientes más graves (115), (116).

Alteraciones en la coagulación: Desequilibrio actividad anticoagulante y procoagulante

Otro aspecto importante que se describe en la sepsis son las anormalidades de la coagulación con un desequilibrio en el balance procoagulante - anticoagulante, con un incremento en los factores procoagulantes y un descenso de los factores anticoagulantes (103). La sepsis está asociada con la formación de trombos microvasculares causada por la continua activación de la coagulación (mediada por el factor tisular que es una glicoproteína transmembrana) y el deterioro de los mecanismos anticoagulantes como consecuencia de la reducción de la actividad de las vías anticoagulantes endógenas (mediada por la proteína C activada, la antitrombina III y el inhibidor de la vía del factor tisular), además de la alteración de la fibrinólisis debido a la mayor liberación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) lo que conlleva a una eliminación inadecuada de fibrina (84).

Los pequeños coágulos se forman más rápido de lo que se eliminan, por lo que los factores de la coagulación y plaquetas se consumen antes de que puedan reponerse. Disminuyen los niveles de fibrinógeno, proteína C, proteína S, antitrombina III y recuento plaquetario; se alargan los tiempos de coagulación y aumenta el riesgo de sangrado por la coagulopatía de consumo. En conjunto, se formarán trombos microvasculares en el lecho vascular de los órganos y se extenderá el daño tisular favoreciendo el fracaso multiorgánico (84), (103), (117).

El punto de unión a nivel molecular entre la coagulación y la inflamación lo constituyen los receptores activados por proteasas RAP (*Protease activated receptors*) (84). Entre los cuatro subtipos que se han identificado, los receptores activados por la proteasa tipo 1 (RAP1) están especialmente implicados en la sepsis. Este receptor puede presentar un efecto doble en función de su mecanismo de activación. Así, cuando el receptor es activado por bajas concentraciones de trombina o por la proteína C tiene un efecto citoprotector; pero si es activado por altas concentraciones de trombina, participa en el deterioro de la barrera celular endotelial (118).

En el estudio de Shorr y cols. se reclutaron 1574 pacientes y se demostró que las concentraciones basales de proteína C se comportaban como factores predictores independientes de la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis (119).

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) también ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad y de disfunción orgánica (120), (121). Dhainaut y cols. observaron en una cohorte de pacientes con SG, que la mortalidad de los pacientes que presentaron CID fue del 43 %, en comparación con el 27 % que era la mortalidad de los pacientes sin CID. También se demostró que la mortalidad estaba directamente relacionada con la gravedad de la coagulopatía en pacientes sépticos (122).

Disfunción orgánica

La sepsis es un desorden a nivel sistémico que puede afectar a todos los órganos, debido a las elevadas concentraciones de citoquinas y otros mediadores presentes en la circulación desde el inicio. La sintomatología y signos generados en los pacientes son diferentes y dependerán del órgano afectado. En la sepsis pueden aparecer seis tipos de disfunción orgánica: cardiovascular (shock), hepática (hiperbilirrubinemia), pulmonar (hipoxemia), renal (incremento en la concentración de creatinina y/o oliguria), hematológica (disminución del recuento plaquetario) y neurológica (alteración del estado mental) (110) (**Figura 10**).

La hipoxia tisular debido a la hipoxemia es la causa principal de daño tisular en este desorden. El origen de la hipoxia por hipoxemia es multifactorial destacando la hipotensión, la disminución de la capacidad de deformación de los hematíes, la microtrombosis generalizada (debida a una coagulación alterada) y el daño endotelial (ocasionado por la apoptosis de las células endoteliales y por la pérdida de la integridad de la barrera endotelial) (110).

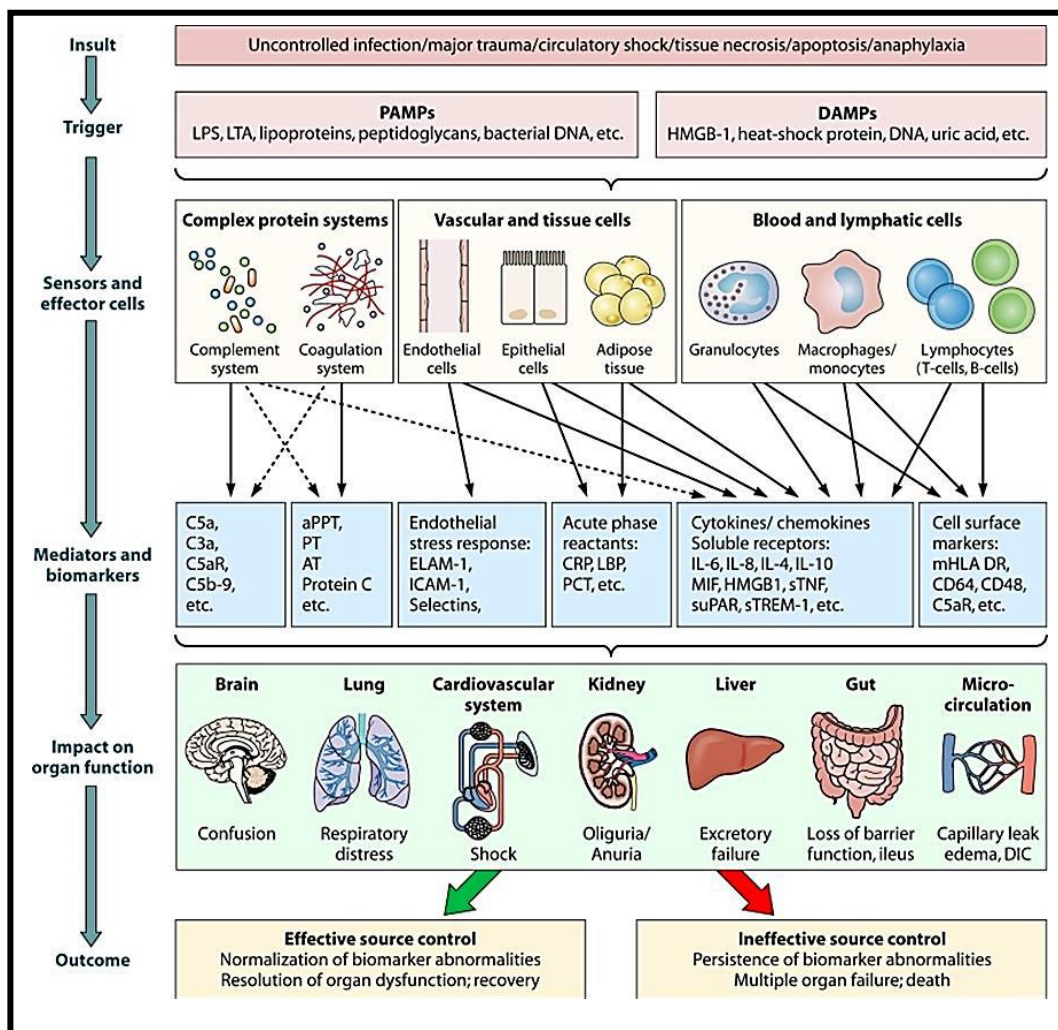


Figura 10: Evolución del proceso inflamatorio en la sepsis. Adaptada de Reinhart y cols. (85).

I.4. BIOMARCADORES DE SEPSIS

I.4.1. Consideraciones generales de los biomarcadores

Históricamente, los primeros biomarcadores de infección utilizados eran indicadores fisiológicos como la temperatura corporal, presión sanguínea o frecuencia cardiaca. De hecho, las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables, especialmente en pacientes ancianos e inmunodeprimidos lo que dificulta el reconocimiento precoz y el diagnóstico (123), (124), (125). Pero no ha sido hasta el siglo XX, cuando se ha empezado a evaluar y emplear moléculas detectables en suero, plasma u otros tejidos para mejorar el diagnóstico o predecir el pronóstico.

Un biomarcador (BM) se define como una molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta de un tratamiento pautado (83), (126), (127), (128).

Un biomarcador ideal debería cumplir las siguientes características: especificidad, elevada sensibilidad, fácilmente cuantificable, económico, rápido, que se correlacione con la clínica y evolución del paciente y que pueda predecir mortalidad. Es decir, sería aquel biomarcador capaz de establecer un diagnóstico precoz; medir gravedad y riesgo; identificar a los pacientes con infección grave; evaluar el pronóstico o monitorizar la evolución en respuesta a un tratamiento determinado. Actualmente no se conoce el biomarcador ideal de infección (128).

De esta forma, podemos clasificar los biomarcadores en función de su utilidad clínica en biomarcadores diagnósticos, pronósticos, de respuesta y biomarcadores con capacidad predictiva (129).

Aproximadamente un 10 % de las consultas atendidas en los SUH están relacionadas con procesos infecciosos. Las decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas que se toman en pacientes con infecciones graves tienen una importante repercusión en la supervivencia. La rápida identificación en este tipo de pacientes con alto riesgo de fallecer es uno de los problemas principales que afectan a los profesionales hospitalarios, sobre todo al médico intensivista que maneja pacientes en estado crítico. En patologías como la sepsis, que es una enfermedad tiempo-dependiente, la administración de una terapia antimicrobiana correcta y rápida es crucial (128).

La utilidad de los biomarcadores en la sepsis radica en la necesidad médica de establecer un diagnóstico para facilitar la toma de decisiones clínicas. El tiempo en la sepsis es vida y por cada hora de retraso en la administración de un correcto tratamiento antibiótico, se incrementa un 8 % el riesgo de muerte (130). Estamos ante una patología crítica en la que son necesarias herramientas rápidas y precisas.

En el año 2010, en la revisión realizada por Pierrakos y Vincent (83) describieron 178 biomarcadores diferentes relacionados con la sepsis en un total de 3.370 estudios. La naturaleza de los biomarcadores es muy variable, incluyendo citoquinas, proteínas de fase aguda, factores de la coagulación, factores del complemento, vasodilatación, daño endotelial, disfunción orgánica, receptores de superficie celular, receptores solubles, etc. pero solamente algunos están disponibles y han sido validados (83), (85), (131). Los biomarcadores en la sepsis pueden responder a tres preguntas: ¿El paciente está infectado?, ¿Esta infección es grave?, ¿Está respondiendo el paciente adecuadamente al tratamiento? (68).

Los biomarcadores más representativos en sepsis son: la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el lactato (132). Actualmente biomarcadores como el fragmento de la región media de la proAdrenomedulina (MR-proADM) muestra resultados prometedores en el pronóstico de la sepsis como refleja una publicación elaborada por nuestro grupo (133). La mayoría de los ensayos clínicos con biomarcadores se han realizado en pacientes ingresados en UCI, mientras que los pacientes de urgencias o de otros servicios hospitalarios han sido históricamente excluidos (83).

La interleucina 6 (IL-6) junto con la interleucina 8 (IL-8) son útiles para distinguir sepsis de SIRS y por su poder predictivo de mortalidad. La IL-6 se utiliza sobre todo en población pediátrica ya que los niveles fisiológicos de PCT en estos pacientes son superiores a los de la población adulta.

El receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM-1) es una glicoproteína de la familia de las inmunoglobulinas que se encuentra en los neutrófilos y en los monocitos. Su expresión aumenta en presencia de antígenos bacterianos o fúngicos y en otros procesos inflamatorios. También se ha demostrado un aumento de sus niveles en pacientes con sepsis y su relación con la mortalidad y con la gravedad aunque su poder predictivo es menor que el de la PCT y el de otros biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección. Se han descrito diferentes limitaciones en pacientes ancianos e inmunodeprimidos y en la cinética de sTREM-1, lo que explica que en la actualidad su utilidad esté controvertida (127), (134), (135).

Respecto a los marcadores citoquímicos existen numerosas moléculas que han demostrado cierta utilidad como biomarcadores en sepsis. Algunos como la IL-10, IL-18, TNF- α , MIF (factor de inhibición de la migración de los macrófagos) o MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos) se encuentran elevados en pacientes con sepsis que fallecen en comparación con los pacientes que sobreviven. Otros como RANTES o MIP-1 y MIP-2 (proteínas inflamatorias de los macrófagos tipo 1 y 2) están elevados en pacientes que padecen sepsis en comparación con controles sanos. Finalmente, algunos como IL-2, IL-4, IL-13 y GRO- α nos permiten estratificar el riesgo estando más elevados en pacientes con SS o asociarlos a una mayor gravedad (receptor antagonista de la IL-1 o IL-8) (83). Andaluz-Ojeda y cols. han descrito una combinación de cuatro citoquinas pro- y anti-inflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1 e IL-10) que se asocia con un peor pronóstico en pacientes con sepsis (136).

Es fundamental conocer la cinética de los biomarcadores (concentración plasmática máxima, vida media, etc.) para poder monitorizar el proceso patológico y aprovechar al máximo su utilidad diagnóstica, pronóstica o de cualquier otra finalidad (**Figura 11**).

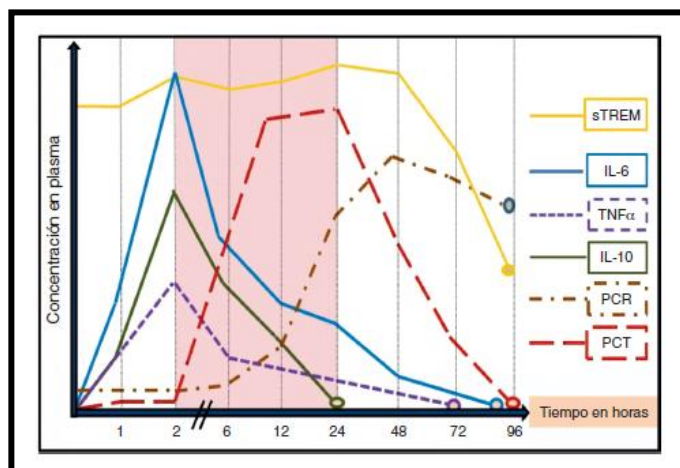


Figura 11: Cinética de los principales biomarcadores en inflamación e infección. Adaptada de Julián-Jiménez y cols. (128).

A continuación, se agrupan los principales biomarcadores de infección grave y su utilidad pronóstica y/o diagnóstica en inflamación e infección (**Tabla 9**).

Tabla 9: Principales biomarcadores de utilidad en la infección grave. ^ACapacidad diagnóstica de infección bacteriana y/o sepsis sobre infección viral y otras causas de SIRS; ^BCapacidad pronóstica de mala evolución, desarrollo de SG o SS y mortalidad; ^COtras utilidades como monitorización clínica o guía de terapia antibiótica. Adaptada de (83), (128).

BIOMARCADOR	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA ^A	CAPACIDAD PRONÓSTICA ^B	OTROS ^C	COMENTARIOS
<i>Citoquinas</i>				
TNF-α	-	++	-	En pacientes con SS puede distinguir entre supervivientes y fallecidos a los 28 días.
IL-6	+++	+++	+	Relacionada con la gravedad (SG-SS), mala evolución, mortalidad a los 28 días, sepsis neonatal. Útil en neutropénicos.
IL-8	++	+++	+	
IL-10	+	+	-	Relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días.
IL-12	+++	++	-	Relacionado con infección bacteriana y sepsis sobre todo en pediátricos.
<i>Proteínas de fase aguda</i>				
PCR	+++	++	+	Relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), bacteriemia, mala evolución, mortalidad y como guía de tratamiento antimicrobiano.
PCT	+++++	++++	+++	Relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), mortalidad, bacteriemia, mala evolución, guía de tratamiento antimicrobiano (sepsis, NAC, EPOC) y evolución. Utilidad en pacientes neutropénicos, onco-hematológicos, reumatológicos y con insuficiencia renal o hepática. Asociación con escalas pronósticas de gravedad. Orientación de etiología microbiana específica (NAC, meningitis). Biomarcador con mayor poder diagnóstico.
ET1 y Pro-ET1	-	++	-	Mortalidad a los 28 días y correlación con SOFA.
Continúa.				

Introducción

BIOMARCADOR	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA ^A	CAPACIDAD PRONÓSTICA ^B	OTROS ^C	COMENTARIOS
Continuación.				
<i>Receptores solubles</i>				
sTREM1	++	+++	+	Relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días.
CD14	-	+	-	Mortalidad a los 28 días.
CD64	+++	++	-	Diferenciación entre sepsis y SIRS con especificidad y sensibilidad > 90 %. Correlación con APACHE II y SOFA.
CD11b	+++	+	-	Diferenciación entre sepsis y SIRS con especificidad y sensibilidad > 90 %. Utilidad en neonatos.
<i>Factores de coagulación</i>				
Trombopenia	-	++	+	Predice fallo multiorgánico y mortalidad a los 28 días.
Dímero D	-	+++	-	Relacionado con la gravedad (SG-SS), mala evolución, APACHE II y mortalidad a los 28 días.
TTPa	+	++	-	Correlación con fallo multiorgánico, CID y mortalidad.
AT-III	-	++	-	Predice fallo multiorgánico y mortalidad.
Proteínas C y S	-	++	-	El descenso de proteínas C y S predicen mala evolución y mortalidad.
<i>Daño vascular endotelial y/o vasodilatación</i>				
Endocan	++	++	-	Relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días.
Neopterin	+	++	++	Se relaciona con infección vírica y mortalidad a los 28 días. Orientación etiológica en NAC.
MR-proADM	+	+++++	+	Relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 3, 28, 90 y 180 días. Asociación con escalas pronósticas de gravedad en NAC. Es el biomarcador con mayor poder pronóstico de mortalidad.
Pro-ANP	-	++	-	Relacionado con mortalidad a los 28 días en pacientes con SS con depresión miocárdica y distensión auricular. Disfunción orgánica.
Copeptina	-	++	-	Mortalidad a los 28 días y correlación con APACHE II.
Óxido nítrico	+	++	-	Relacionado con gravedad (SG-SS).
<i>Otros</i>				
Fosfolipasa A II	+++	+++	-	Relacionado con sepsis y bacteriemia con sensibilidad y especificidad > 90 %. Mortalidad a los 28 días.
Lactato	-	+++++	+	Mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Predictor de mala evolución, gravedad (SG-SS) y mortalidad. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento.
Complemento (C3, C4, C5a)	+	++	-	Mortalidad a los 28 días.

Como avances en la investigación de biomarcadores, actualmente se están evaluando muestras no invasivas como por ejemplo la saliva para determinar algunos biomarcadores. Como

en el estudio publicado hace unos meses por Galhardo y cols. (137) en el que se observó que los pacientes con sepsis presentaban niveles significativamente más altos de IL-6 en su saliva, lo que sugiere que esta muestra biológica podría ser útil en el diagnóstico de esta patología. Esto abre el inicio de futuros estudios con un largo camino por investigar.

1.4.2. Proteína C reactiva (PCR)

Inicialmente, Tillet y Francis en 1930, observaron una sustancia en el suero de individuos con neumonía que formaba un precipitado al entrar en contacto con el polisacárido C de la pared celular del *Streptococcus pneumoniae*, mientras que esta actividad “C-reativa” no se producía en sueros de individuos sanos. De este fenómeno surgió el nombre de proteína C reactiva (138).

Estructuralmente, la PCR es el prototipo, junto con el componente P sérico amiloide (SAP) de la familia de las pentraxinas cortas, englobado dentro de una superfamilia de proteínas pentaméricas denominadas pentraxinas (139). Las pentraxinas son proteínas involucradas en la fase aguda de la inflamación.

La PCR está formada por 5 subunidades polipeptídicas idénticas unidas a través de enlaces no covalentes. Se trata de una proteína compuesta por 206 residuos de aminoácidos en cada subunidad (**Figura 12**) con un peso molecular de 118 kDa. El gen que codifica esta proteína se localiza en el brazo largo del cromosoma 1 y comprende dos exones separados por un único intrón (140).

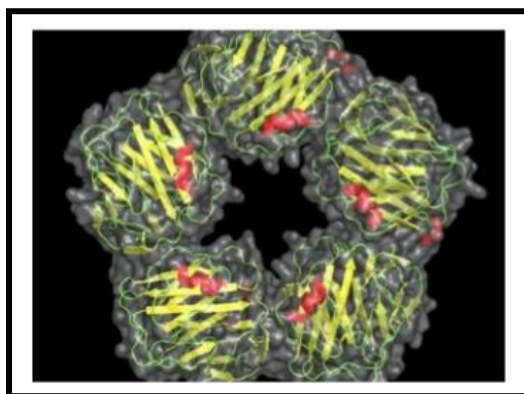


Figura 12: Estructura pentamérica de la PCR humana. Adaptada de Ledue y Rifai (140).

La síntesis de la PCR es principalmente hepática y se produce como respuesta al daño tisular o a la infección, previa estimulación de los hepatocitos por las citocinas, especialmente la interleuquina-1 β (IL-1 β), TNF- α (141), IL-6 e IL-8 (142). También se sintetiza en las lesiones ateroscleróticas (143), riñón, neuronas (144), linfocitos (145), macrófagos alveolares y en el tejido adiposo humano. Se ha demostrado que la adiponectina,

una adipocitocina, disminuye significativamente la concentración de esta proteína mientras que la leptina aumenta su síntesis (146), (147).

Funciones biológicas

Clásicamente es el biomarcador de referencia de la respuesta inflamatoria sistémica. Aunque no está descrita la función precisa de la PCR *in vivo*, se sabe que sus propiedades están relacionadas con un papel fundamental inespecífico en el mecanismo de defensa. Entre las funciones biológicas conocidas destaca su papel como potente activador de la vía clásica del complemento, para ello la PCR se une a los ligandos activando así la cascada del complemento. También se une a células apoptóticas, a componentes de microorganismos y a membranas de células alteradas. Tras la unión, la proteína C1q reconoce a la PCR y se lleva a cabo la activación de la cascada clásica del complemento, uniéndose al factor C3 y al complejo de ataque a membrana (C5b-C9). También se puede activar la vía alternativa del complemento (148).

La PCR también destaca por su actividad antiinflamatoria (149), (150), proinflamatoria (151), procoagulante (152) y estimula la fibrinólisis (153), (154). Su actividad antiinflamatoria se explica porque *in vitro*, inhibe los procesos de activación y adherencia de los neutrófilos y la movilidad de los neutrófilos a los tejidos (155); disminuye la síntesis de citoquinas, la agregación plaquetaria (inhibe al factor activador plaquetario) y la expresión de moléculas de adhesión (149), (150). Su actividad proinflamatoria se demostró incubando la PCR recombinante con células endoteliales vasculares humanas (aórticas y de cordón umbilical); tras esta incubación se expresaron proteínas proinflamatorias como IL-8, factor inhibidor activador del plasminógeno y la fibronectina (151).

Cinética

Además de por su baja especificidad, la utilidad de la PCR para el diagnóstico precoz de infección está limitada por su cinética, ya que comienza a elevarse a las 12 horas y alcanza su pico máximo a las 48 horas, con posterioridad a cómo se comportan otros biomarcadores (**Figura 11-Cinética de los principales biomarcadores en inflamación e infección**) (128).

Relacionado con las condiciones preanalíticas, la PCR es estable en suero (recogido en tubos estándar o en tubos que contienen gel de separación) y en plasma tratado con heparina de litio, EDTA (ácido etilen-diaminotetraacético) di- y tripotásico durante 11 días a temperatura ambiente, durante 2 meses a 2-8°C y durante 3 años a -20°C (156).

Utilidad

La PCR ha sido utilizada durante décadas para el diagnóstico de inflamación o sepsis, especialmente en la población pediátrica (157) y también como marcador de inflamación asociada a la aterosclerosis y a la enfermedad cardiovascular (158). Como proteína de fase aguda se eleva en situaciones relacionadas con la inflamación (159). Su concentración puede aumentar más de 1000 veces en las 24-48 horas siguientes al daño tisular (140). Numerosos autores han demostrado concentraciones elevadas de PCR en pacientes con sepsis (160), (161), (162). Por lo tanto, se trata de un biomarcador de inflamación e infección, inespecífico de sepsis, económico y con alta disponibilidad (142).

En cuanto al diagnóstico de infección, en varios estudios se ha observado que las concentraciones de PCR son mayores en pacientes infectados en comparación con los no infectados como el estudio de Ugarte y cols. (163) (121 mg/L vs 56 mg/L concentraciones de PCR) y en el estudio de Povoia y cols. (164). en el que se observó que una concentración PCR > 87 mg/L combinada con temperatura superior a 38,2°C, aumentaba la especificidad del diagnóstico hasta el 100 %. En el estudio de Castelli y cols. (165) se observó que el mejor punto de corte para el diagnóstico de sepsis era 128 mg/L. Sin embargo, en el estudio de Silvestre y cols. (166) no se observaron diferencias en las concentraciones de PCR al ingreso entre los que sobrevivieron y fallecieron concluyendo que la PCR no era buen marcador pronóstico de sepsis.

En numerosos estudios se ha observado que la sensibilidad y especificidad de PCR para diagnosticar una infección bacteriana son menores que los de PCT (167), (168), (169), (170), (171). En un metaanálisis realizado por Uzzan y cols. en el que se evaluó la utilidad de PCR y PCT para diagnosticar sepsis, se observó que el valor de la Odds ratio (OR) para la PCT era significativamente más elevado que para la PCR (14,69 vs 5,43; $p < 0,05$) (172).

En cuanto a la monitorización de este biomarcador, algunos autores han observado que los cambios en las concentraciones a lo largo del tiempo son más útiles que valores aislados (173), (174), (175), (176). Se ha postulado que la monitorización también podría emplearse para guiar el tratamiento antibiótico inicial en pacientes sépticos. En el estudio de Schmit y cols. se observó que un incremento de los niveles de PCR de mínimo 22 mg/L en las primeras 48 horas se asociaba con un tratamiento antibiótico inefectivo con una sensibilidad del 77 % y especificidad del 67 % (177). Sin embargo, la utilidad de este biomarcador para guiar el tratamiento antibiótico no ha sido evaluada prospectivamente.

1.4.3. Procalcitonina (PCT)

Inicialmente, Moya y cols. en 1975, revelaron la existencia de un precursor de calcitonina en las glándulas ultimobranquiales de los pollos, que se dividía a nivel intracelular para sintetizar la hormona (178). Más tarde, Allison y cols. en 1981, demostraron que la procalcitonina era la proteína precursora en la síntesis de calcitonina (CT) en el ARN aislado del tejido del carcinoma medular de tiroides (179). Assicot y cols. en 1993, describieron por primera vez la asociación entre las concentraciones elevadas de PCT y sepsis (180). Aunque fue en la guerra del Golfo (1990-1991), cuando en un estudio sobre marcadores de lesión pulmonar y quemaduras tras la inhalación de gases tóxicos, se observaron incrementos de las concentraciones de PCT en pacientes quemados que desarrollaban sepsis (181), (182), (183).

Estructuralmente la PCT es un precursor polipeptídico de la CT, hormona implicada en la homeostasis del calcio. Está formada por 116 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 14,5 kDa y consta de tres estructuras bien diferenciadas: una región aminoterminal (NPCT) de 57 aminoácidos, una región media que es la calcitonina (CT) de 33 aminoácidos y el péptido-I-carboxiterminal de CT (CCP-I) también conocido como katalcina de 21 aminoácidos (184), (185) (**Figura 13**).

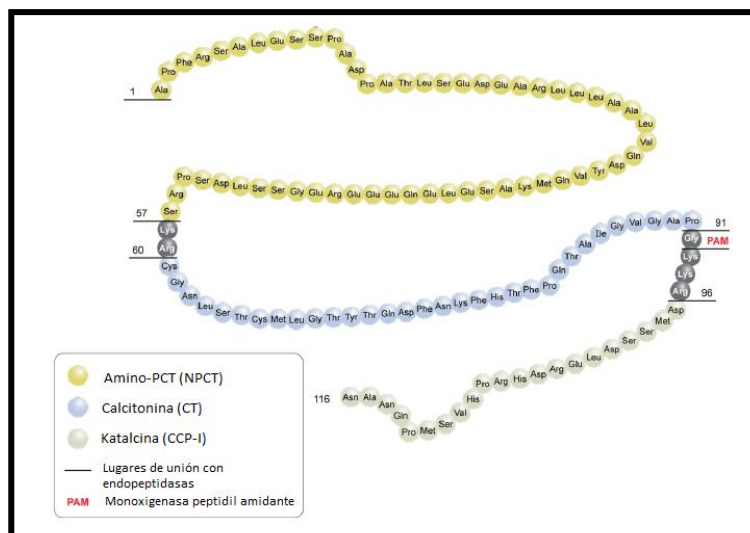


Figura 13: Descripción de la secuencia de aminoácidos de la PCT. Amino-PCT: Amino-procalcitonina. Adaptada de Christ-Crain y Müller (186).

Se han descrito dos tipos de PCT (I y II) que solamente se diferencian en la secuencia de los 8 aminoácidos que forman el fragmento C-terminal. Estos dos tipos de PCT, se sintetizan en diferentes tejidos y proporciones, pero esto no tiene relevancia para la

cuantificación de los niveles de PCT porque las técnicas analíticas disponibles detectan las dos formas (183).

La PCT pertenece a un grupo de proteínas relacionadas entre sí, denominadas “proteínas CAPA” que engloba a los péptidos relacionados con el gen de la calcitonina CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) I y II, la amilina (Amy) y la Adrenomedulina, junto con sus precursores. El gen CALC-I que codifica esta proteína está localizado en el cromosoma 11 (187). Mediante un proceso de *splicing* alternativo y variaciones en el procesamiento de la proteína finalizada, un único gen produce distintas proteínas: CGRP, PCT tipo I y II y calcitonina. Como se puede observar en la **Figura 14**, el producto del gen CALC-I que es la preProcalcitonina (prePCT) constituida por 141 aminoácidos, se somete a una escisión proteolítica dando lugar a la PCT. La PCT por acción de la prohormona convertasa, se fragmenta en NPCT y el conjugado CT:CCP-I, que mediante proteólisis se convierte en CT inmadura y CCP-I libre. La CT inmadura, a través de un proceso de amidación en los gránulos C de las células del tiroides (catalizado por la enzima monooxigenasa peptidil-glicina amidante, PAM) se transforma en CT madura (188).

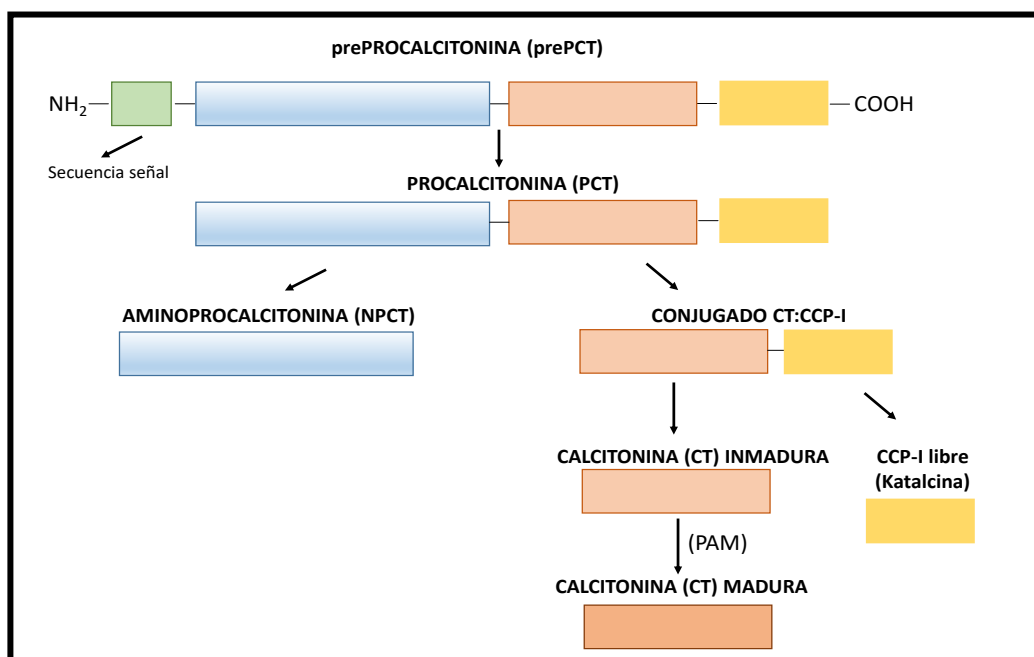


Figura 14: Productos derivados del gen CALC-I. Síntesis de PCT y sus péptidos constituyentes. Adaptada de Müller y cols. (188).

El CGRP es una sustancia con importante efecto vasodilatador, la CT está implicada en el desarrollo del dolor además de regular el metabolismo del calcio y la PCT modula la función inmune. La CT y sus precursores son sintetizados fundamentalmente en las células C neuroendocrinas medulares de la glándula tiroides en respuesta a la activación del gen CALC-I. La hormona se sintetiza en el interior de gránulos con actividad enzimática para su

maduración a partir de sus precursores y se almacenan en dichas células hasta su secreción mediada por un estímulo hormonal o metabólico (**Figura 15**) (189).

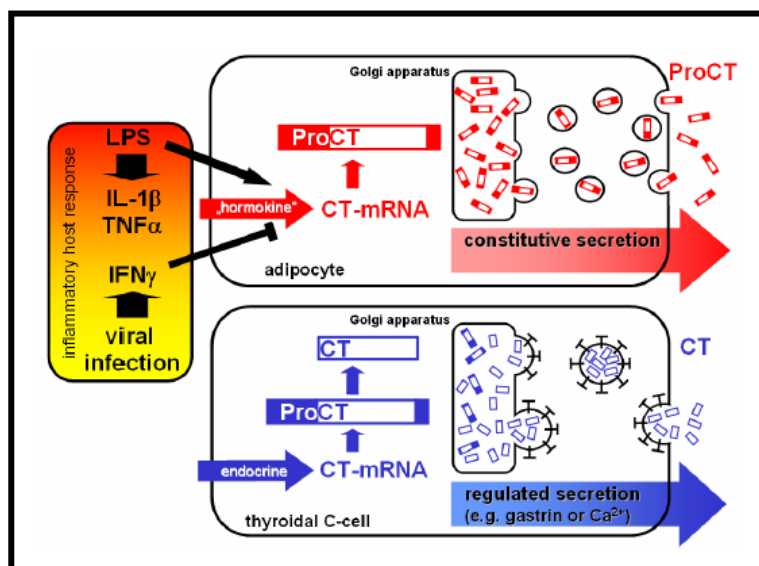


Figura 15: Diagrama esquemático de la expresión de CALC-I en los adipocitos como “hormokinas” y en las células C del tiroides como hormonas. *Adaptada de Linscheid y cols. (189).* En el paradigma neuroendocrino clásico, la expresión del ARNm de la CT se limita a las células neuroendocrinas, principalmente a las células C de la glándula tiroides. Inicialmente, se sintetiza la prohormona ProCT y posteriormente se sintetiza CT madura. En la sepsis y en la inflamación, los medios proinflamatorios inducen el ARNm de la CT en diversos órganos y tejidos como hígado, bazo, cerebro, testículos o grasa. A diferencia de las células tiroideas, los adipocitos carecen de gránulos secretores, por lo que la ProCT no procesada se libera de forma irregular y constitutiva. ProCT: Procalcitonina.

Síntesis: mecanismos de inducción

En condiciones normales, la transcripción y traducción del gen CALC-I en las células C tiroideas es inducida por estímulos hormonales (altas concentraciones de calcio, glucocorticoides, CGRP, glucagón y gastrina) y estímulos β -adrenérgicos. Prácticamente toda la PCT sintetizada se transforma en CT y por lo tanto no se libera PCT a la circulación. Debido a que la transformación de PCT en CT se produce antes de su secreción al torrente sanguíneo y que solamente una transcripción mínima extratiroidea del gen CALC-I tiene lugar en ausencia de infección, esto explica porque las concentraciones de PCT en individuos sanos son muy bajas. Valores inferiores a 0,05 ng/mL se consideran valores normales en individuos sanos (190), (191).

En respuesta a un proceso infeccioso de origen bacteriano, la síntesis de PCT se activa en los diferentes tejidos parenquimatosos, principalmente por dos mecanismos: vía directa y vía indirecta. El lipopolisacárido (LPS) u otros metabolitos tóxicos de origen

microbiano estimulan la vía directa y otros mediadores inflamatorios, como el TNF- α y la IL-1 β estimulan la vía indirecta. A su vez, la producción de PCT es atenuada por el interferón- γ (IFN- γ), secretado principalmente en respuesta a la infección viral (**Figura 15**) (184), (191). Linscheid y cols. (192) demostraron *in vitro* que la endotoxina y la IL-1 β estimulaban la producción de PCT por los adipocitos y el IFN- γ la inhibe, lo que explicaría por qué la síntesis de PCT se produce mayoritariamente en infecciones bacterianas y no en infecciones virales. Por este motivo, la PCT se convierte en un marcador más específico de infección bacteriana. En el ámbito experimental, se ha observado un incremento en la producción de PCT tras la inyección de endotoxinas y de citoquinas proinflamatorias (193), (194).

La estricta regulación de los mecanismos de inducción posiblemente determine la alta especificidad de la PCT. Tras un primer estímulo, los monocitos adherentes sintetizan significativamente PCT durante 3-5 horas produciendo una reacción inflamatoria (192). El contacto establecido entre estos monocitos y las células parenquimatosas a través de interacciones célula-célula conlleva a la formación de CGRP y PCT en estas células activadas. Hasta el momento actual, este mecanismo sólo se ha descrito en los adipocitos (195), (196), (197). El hígado también sintetiza elevadas cantidades de PCT durante la sepsis (193), (198), (199). La interacción necesaria célula-célula explica la pequeña cantidad de PCT producida durante las infecciones localizadas, a diferencia de las altas concentraciones que se observan en la sepsis.

Cinética

Tras el estímulo bacteriano, la concentración de PCT aumenta rápidamente entre las 3-6 horas, alcanzando el pico máximo a las 12-24 horas y con una vida media de 24 horas (194). En ausencia de estímulos posteriores, las concentraciones de PCT volverán a la normalidad hacia el tercer día, pero permanecerán elevadas mientras no se resuelva el proceso infeccioso (200).

De manera exacta, no se ha establecido la vía específica de eliminación de PCT, aunque por similitud a otras proteínas plasmáticas, la degradación mediante proteólisis es el mecanismo más aceptado. La excreción renal de PCT es minoritaria, aproximadamente de un tercio de la concentración plasmática (184), (191). Que la principal vía de eliminación de PCT no sea la renal (201), (202), representa una ventaja para la monitorización de esta proteína en patologías como la sepsis, ya que los pacientes sépticos desarrollan con frecuencia patología renal. De hecho, no se ha observado que el descenso de la concentración de PCT cuando la infección bacteriana está controlada, se ralentice en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, respecto a pacientes con función renal

normal (201). En la insuficiencia renal, la eliminación de PCT se puede retrasar e incluso encontrar niveles basales elevados (203), (204), (205).

Utilizando técnicas de depuración extrarrenal se pueden eliminar cantidades significativas de PCT, pudiendo encontrarse concentraciones bajas en pacientes sometidos a dichas técnicas. Esto se debe a que se trata de una molécula relativamente pequeña, con un tamaño justo por encima de la distancia de separación de las membranas de filtración empleadas. La eliminación plasmática de PCT depende del modo utilizado (flujo bajo o alto), de la membrana filtrante y del procedimiento de eliminación. Sin embargo, en diferentes estudios no se observaron estos hallazgos (206), (207). En pacientes sépticos se ha comprobado que la hemofiltración no logra una reducción de PCT al valor normal, por lo que concentraciones elevadas sugieren sepsis de cualquier modo. En todo caso se recomienda cuantificar la concentración de PCT antes del inicio del procedimiento de hemofiltración e interpretar los resultados con mucha precaución (208), (209).

Relacionado con las condiciones preanalíticas, la PCT es estable en suero (recogido en tubos estándar o en tubos que contienen gel de separación) y en plasma tratado con heparina de litio, EDTA di- y tri-potásico durante 24 horas a 2-8°C y durante 3 meses a -20°C (210). La concentración plasmática disminuye alrededor de un 12 % en las siguientes 24 horas a la extracción, si se mantiene a temperatura ambiente y sólo un 6 % si la muestra se conserva en refrigeración a 4°C. Los niveles de PCT apenas se ven afectados por los ciclos de congelación y descongelación y los valores son similares en sangre venosa y arterial. A diferencia de la mayoría de citoquinas, la PCT es muy estable en muestras sanguíneas (209).

Funciones biológicas

La PCT es un modulador de la respuesta inmune, comportándose como una quimiocina y atrayendo a los monocitos (211). También actúa induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias regulándose a través del sistema AMPc (adenosin monofosfato cíclico) (212).

Otra función de la PCT es modular la contracción vascular. A nivel del músculo liso endotelial inhibe la inducción de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), responsable de la dilatación vascular por el óxido nítrico durante la inflamación (213). Pero en aquellas células musculares lisas que ya han establecido previamente contacto con otros mediadores de inflamación, PCT induce a la iNOS con actividad vasodilatadora (214). Por otro lado, inhibe la estimulación de los receptores CGRP-1 y actúa como agonista parcial de este receptor y de la adrenomedulina-1.

Utilidad

En la actualidad, no se puede afirmar que la PCT sea el biomarcador ideal de infección (83), básicamente porque aumenta su concentración en diversas situaciones no infecciosas, algunas fisiológicas, como ocurre en los neonatos en sus primeras 48-72 horas de vida (215); período que algunos autores amplían hasta los 60 días (216) con valores más altos en prematuros (217). Este incremento fisiológico en neonatos probablemente es debido al estrés sufrido durante el nacimiento (215), (218). Todo esto sugiere la existencia de otra vía de activación de la PCT, relacionada con la respuesta inmunitaria. Las citocinas, mediadores de la cascada inflamatoria, podrían ser los inductores de la liberación de PCT tras un estímulo inflamatorio, infeccioso o no infeccioso.

Por otro lado, la concentración de PCT aumenta en otras situaciones críticas no asociadas a infección bacteriana, como ocurre en sujetos tras cirugía mayor (219), (220), grandes quemados (221), (222), traumatismos (223), pancreatitis, shock cardiogénico (184), anafilaxia (224), así como en pacientes con enfermedades autoinmunes (225) o con síndromes paraneoplásicos como carcinoma medular de tiroides o carcinoma de pulmón de células pequeñas (186). También se han encontrado concentraciones elevadas en infecciones fúngicas y parasitarias, como por ejemplo en el paludismo.

Además se han observado niveles basales de PCT elevados en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal. Diferentes trabajos han demostrado que el 60 % de los pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis presentaban concentraciones de PCT prediálisis mayores de 0,5 ng/mL en ausencia de infección. Los estudios en pacientes no infectados sometidos a diálisis peritoneal también mostraron hallazgos similares, con niveles de PCT más elevados en comparación con los pacientes con función renal normal (208). En estos pacientes, la causa de los incrementos de PCT se atribuye a un aumento de macrófagos circulantes y a una mayor actividad de las citoquinas por la inflamación urémica. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, la incompatibilidad de la biomembrana empleada tiene un papel crucial en estos incrementos. Tanto la uremia como la bioincompatibilidad de la membrana provocan un estado inflamatorio crónico que desencadena una mayor producción de PCT en ausencia de infección (208). Ante esta situación, diversos autores han propuesto el establecimiento de valores de corte más altos para el diagnóstico de sepsis en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en aquellos sometidos a diálisis. En estos casos sugieren elevar hasta 1,5 ng/mL el punto de corte de PCT (203), (226), (227). Sin embargo, hay que remarcar que hasta el momento no existe un consenso absoluto en este sentido y los resultados son controvertidos en los distintos estudios (208).

Marcador diagnóstico

Respecto a la utilidad de la PCT como biomarcador en el contexto de la infección y sepsis, la literatura científica es extensa desde el primer trabajo publicado en 1993 (180). Numerosos estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico de la PCT, en la gran mayoría se compara PCT con PCR, ya sea en el ámbito de la urgencia hospitalaria (228), (229) o en pacientes críticos (167), (230). En el metaanálisis de Simon y cols. (168), la PCT presentó un rendimiento superior al de la PCR para el diagnóstico diferencial de la infección bacteriana frente a otras causas de inflamación no infecciosa y para diferenciar entre infección vírica y bacteriana, conclusión similar a los estudios de Riedel (231) y Limper y cols. (232). En el paciente crítico los resultados son controvertidos. Así, en el estudio Wacker y cols. (233) se concluye que la PCT podría ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz de sepsis, interpretada en el contexto de la historia clínica, examen físico y con los resultados microbiológicos de los pacientes; de forma similar a los estudios de Uzzan y cols. (172) y Nargis y cols. (234). Sin embargo, en el estudio de Tang y cols. (235) no observaron significación estadística para este biomarcador.

Diversos autores apoyan el rendimiento de la PCT como biomarcador diagnóstico en meningitis bacteriana (236), (237), neutropenia febril (238), necrosis pancreática (239) y sepsis neonatal (240). También para detectar la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) (241), para predecir bacteriemia (242) y para el diagnóstico diferencial de la pielonefritis aguda (243) y de infecciones bacterianas concomitantes en pacientes con enfermedades autoinmunes (244) y trasplantados renales (245). En la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la PCT se utiliza para tomar decisiones clínicas respecto a la necesidad de ingreso hospitalario (246), (247), (248) y para la obtención de información pronóstica, analizada con otras escalas clínicas empleadas como PSI, CURB65 y FINE (249).

En el ámbito del diagnóstico diferencial de SRIS y sepsis, la PCT ha demostrado su utilidad en el paciente crítico, conclusión observada en varios estudios publicados (168), (172), (250). En un metaanálisis publicado en el año 2013, se observó un ABC: 0,85 [IC 95 % 0,81-0,88] para el diagnóstico diferencial de SRIS y sepsis mediante niveles de PCT en el paciente crítico. La exactitud diagnóstica en el paciente quirúrgico fue mayor que en el no quirúrgico, concretamente ABC: 0,83 [IC 95 % 0,80-0,86] vs ABC: 0,79 [IC 95 % 0,75-0,83] (251).

A su vez, la PCT es un marcador de progresión de la infección a SG o SS. Esta característica se observó en diversos estudios publicados en la literatura, los principales son (252), (253), (254), (255). En el estudio de Al Nawas y cols. se observó que los pacientes

con SS presentaban un concentración media de PCT de 35 ng/mL vs 6,6 ng/mL en los pacientes con sepsis pero sin disfunción orgánica (252). En el estudio de Ugarte y cols. se observó que los pacientes con SS presentaban una concentración media de PCT de 4,3 ng/mL vs 0,8 ng/mL que presentaban los pacientes con sepsis sin disfunción orgánica (253). En el trabajo de Suprin y cols. se observó que la concentración media de PCT era de 38 ng/mL si los pacientes tenían SS y concentraciones de 1,3 ng/mL en pacientes con sepsis sin disfunción orgánica (255). Por lo tanto, si las concentraciones de PCT aumentan, la probabilidad de sepsis, SG o SS es mayor. Por ello, son fundamentales medidas para la prevención precoz de la progresión de esta patología mediante el control del foco infeccioso, un tratamiento antibiótico adecuado y la optimización de la perfusión tisular (256).

Monitorización de los niveles

Además del valor diagnóstico, más reciente es la información derivada del valor de este biomarcador y su variación en el control evolutivo del paciente con infección. Diversos estudios han demostrado que la aplicación de algoritmos de evaluación que integran el valor de PCT y las variaciones de la misma, facilita la prescripción individualizada del tratamiento antibiótico, adaptándolo según las necesidades de cada paciente.

En el estudio de Claeys y cols. realizado en 53 pacientes con SS, no se observaron diferencias en el valor absoluto del biomarcador, pero en los supervivientes los niveles de PCT disminuyeron en mayor medida a las 48 horas respecto a los niveles basales en los no supervivientes (80 % vs 41 %, $p < 0,05$) (257). En el estudio de Karlsson y cols. se observó que las concentraciones de PCT no estaban relacionadas con la mortalidad hospitalaria, pero la mortalidad era menor en los pacientes en los que las concentraciones de PCT descendían más del 50 % en 72 horas comparada con aquellos pacientes en los que el descenso era inferior al 50 % (12,2 % vs 29,8 %; $p = 0,007$) (258). Por otro lado, también se han publicado estudios (259), (260), (261), (262), (263) en los que no se ha conseguido demostrar una correlación entre PCT y mortalidad. Por lo tanto, los resultados observados son controvertidos en este aspecto.

Guía del tratamiento

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de salud pública de primer orden, con un gran impacto a nivel clínico y económico (264). Concretamente si se tiene en cuenta su relación con el incremento de la mortalidad y con la duración del ingreso hospitalario (209). El excesivo e inadecuado uso de antibióticos en las últimas décadas es el principal factor causante de la resistencia antimicrobiana. Existe una

evidencia creciente de que un algoritmo basado en la PCT sería una estrategia útil para guiar el tratamiento antibiótico, en diferentes procesos infecciosos como SG, infección quirúrgica, infección del tracto respiratorio inferior y NAVM, consiguiendo disminuir la duración del mismo. En los diferentes ensayos realizados, el resultado clínico en estas patologías o no se modificó (265), (266), (267), (268), (269), (270), (271) o incluso mejoró, obteniéndose una reducción de los días de estancia hospitalaria (272), (273).

El daño potencial derivado de la prolongación innecesaria de los antibióticos en los pacientes con sepsis y SS, hace necesario la evaluación diaria para una posible desescalada del tratamiento antibiótico (274) relacionada con un descenso en la mortalidad (136). Son numerosos los estudios que han evaluado la utilidad de la PCT para guiar la terapia antibiótica en pacientes con infección grave y sepsis. En el estudio de Nobre y cols. realizado en pacientes con SG/SS, se observó que los días de tratamiento en los pacientes en los que se utilizó la PCT para dirigir la terapia fueron de 6 días vs 9,5 días de tratamiento del grupo control; se observó una reducción del tratamiento antibiótico de 3,5 días (273). En el estudio de Schroeder y cols. se observó que los días de tratamiento en los pacientes en los que se utilizó la PCT para dirigir la terapia fue de 6,6 días comparados con los 8,3 días en el grupo control ($p < 0,001$) (268).

Las revisiones sistemáticas existentes han concluido que un algoritmo basado en la utilización de la PCT acorta la duración del tratamiento antibiótico sin aumentar la morbimortalidad (235), (261), (275), (276), (277), (278), (279), (280), (281), (282), (283) (284), (285), (286), (287), aunque otros estudios como el de Paul y cols. (288) no apoyaron esta idea. Estos algoritmos con PCT han evidenciado un manejo más racional del tratamiento antibiótico que el enfoque convencional.

En febrero de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de PCT para guiar la terapia antibiótica en infecciones respiratorias agudas y sepsis (289). En la actualización del 2016, las directrices internacionales de la “*Campaña para sobrevivir a la Sepsis*” (SSC) proponen:

1. “Las concentraciones de PCT pueden ser útiles para acortar la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis”.
2. “Las concentraciones de PCT pueden servir para tomar decisiones respecto a la interrupción del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con sospecha inicial de sepsis pero con una evidencia clínica limitada posterior de infección”.

La revisión sistemática y metaanálisis de Schuetz y cols. (290) en 2011, ha sido uno de los estudios más relevantes en este aspecto, en el que se analizaron los protocolos empleados basados en la utilización de PCT para guiar el tratamiento en pacientes infectados en tres

entornos distintos (atención primaria, en SUH y servicios de hospitalización no críticos y en un entorno de mayor gravedad y riesgo que incorporaba las unidades de cuidados críticos) (290). Desde esta publicación en 2011, de Jong y cols. (287) realizaron un estudio más amplio en las UCIs reclutando 1575 pacientes. Aplicaron un algoritmo que se basaba en interrumpir la terapia antibiótica cuando la concentración de PCT era $< 0,5$ ng/mL o si disminuía un 80 % con respecto al valor más alto, comparado con un grupo control tratado según los protocolos habituales de antibióticos. Demostraron una reducción significativa tanto de la mortalidad como de la duración del tratamiento antibiótico en el grupo guiado por las concentraciones de PCT (287).

Por tanto, en la práctica clínica actual la PCT se considera un biomarcador útil para diagnosticar la infección, valorar la severidad, tomar decisiones respecto a la instauración del tratamiento antibiótico y monitorizar la respuesta al mismo, siendo una herramienta útil en la desescalada de la terapia antibiótica (291).

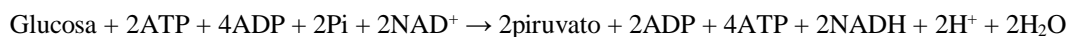
1.4.4. Lactato

Es el biomarcador más utilizado como indicador de disfunción orgánica. Ya desde los primeros estudios de Weil y otros autores (292), (293), (294), las concentraciones de lactato sanguíneas se han empleado como marcador de perfusión tisular alterada en pacientes críticos (295). La comprensión de la bioquímica e interpretación clínica de las concentraciones de lactato en la sangre pueden parecer simples y fáciles de entender. La bioquímica del lactato y el mecanismo de síntesis y regulación no es tan sencillo aunque sólo hay una reacción que produce lactato (transformación de piruvato a lactato y viceversa) (296).

Históricamente, el descubrimiento bioquímico de la síntesis de lactato a partir de glucosa durante la glucólisis y la reconversión del lactato a glucosa durante la gluconeogénesis se encuentran entre los mayores logros de la bioquímica durante el siglo XX. Al igual que con la aparente simplicidad de la bioquímica del lactato, las causas clínicas del exceso de lactato se deben principalmente a la hipoxia tisular o a una excesiva actividad muscular. Sin embargo, la fisiopatología de los tejidos o la hipoxia celular es compleja y a menudo representa un gran desafío para el clínico que maneja pacientes, sobre todo críticos (296).

Síntesis

El lactato (ácido láctico) es un ácido fuerte que a pH fisiológico se encuentra disociado casi en su totalidad en forma de lactato e ión hidrógeno. El ser humano mediante el proceso de glucólisis utiliza la glucosa para producir energía (**Figura 16**). A partir de cada molécula de glucosa se generan dos moléculas de piruvato, producto final de la glucólisis:



La concentración de lactato está directamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno. En condiciones aeróbicas el piruvato se transforma en acetil coenzima A para dirigirse al ciclo de Krebs y oxidarse totalmente a CO₂ y H₂O. En condiciones anaeróbicas, el piruvato se reduce a lactato en una reacción catalizada por la enzima L-lactato deshidrogenasa (LDH) y de esta forma se regenera el cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺), cofactor necesario para continuar la glucólisis anaerobia (297). La glucosa es metabolizada por vía anaerobia a piruvato en la mayoría de los tejidos y el piruvato es oxidado en la mitocondria. Si no existe un aporte adecuado de oxígeno, el metabolismo mitocondrial se verá comprometido (298).

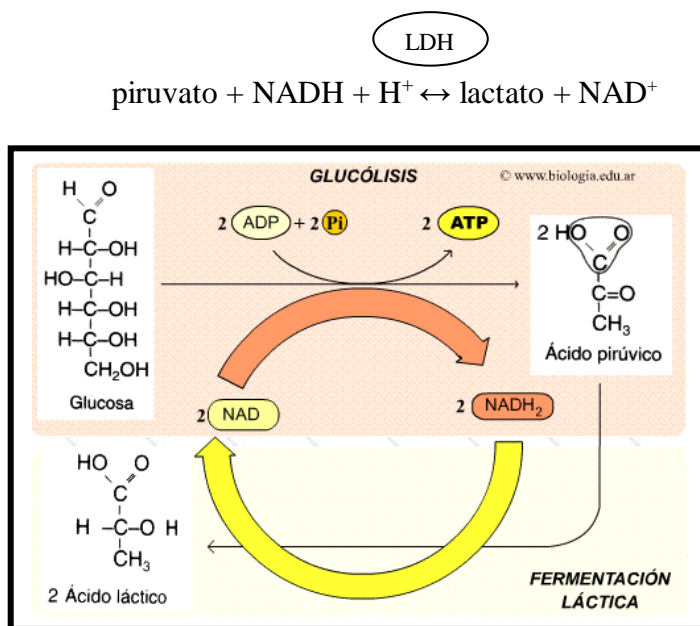


Figura 16: Esquema de la glucólisis. (297).

El lactato sintetizado pasa a la sangre y es transportado hasta el hígado donde puede transformarse nuevamente en piruvato y utilizarse para la síntesis de glucosa (ciclo de Cori, que consiste en la conversión de glucosa a lactato en la periferia y de lactato a glucosa en el hígado) o puede permanecer en la célula hasta que se restablezcan las condiciones aeróbicas, momento en que se transformará en piruvato (297).

En condiciones fisiológicas, diariamente se sintetizan 1500 mmol de lactato a partir del músculo (25 %), piel (25 %), cerebro (20 %), intestino (10 %) y hematíes (20 %) (299). El lactato es metabolizado en gran parte por el hígado (en torno al 60 %), por los riñones (30 %) y por otros órganos (299). La concentración normal de lactato en la sangre es aproximadamente 1 mEq/L (300). Incluso elevaciones ligeras de las concentraciones de lactato, como concentraciones mayores de 1,5 mEq/L se asocian con tasas de mortalidad más altas (63), (300).

La concentración de lactato aumenta cuando la tasa de producción es superior a la tasa de eliminación. Puede ser el resultado de un aumento de la producción, una reducción de la eliminación o de ambos procesos. Su acumulación puede ocasionar una importante disfunción celular y orgánica de todos los sistemas del organismo dando lugar a un cuadro metabólico conocido como acidosis láctica.

Cinética

Relacionado con las condiciones preanalíticas, el lactato es estable en plasma tratado con EDTA di- y tri-potásico, con fluoruro sódico/oxalato potásico y fluoruro sódico/heparina sódica. La estabilidad del lactato en el plasma separado de las células es de 8 horas a 15-20°C y 14 días a 2-8°C; en el plasma heparinizado es de 38 días a -20°C. En ningún caso, se utilizarán muestras de suero para la determinación de lactato (301). Es preciso centrifugar la muestra dentro de los 15 minutos después de la extracción evitando situaciones que puedan producir falsos positivos como el uso del torniquete, movimientos de bombeo con la mano, agitación o llanto intenso (297).

Funciones fisiopatológicas

La acidosis láctica se caracteriza por una concentración elevada de lactato sanguíneo asociada a una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado: pH de la sangre inferior a 7,35; concentraciones de lactato en sangre superiores a 18 mg/dL, aumento del desequilibrio aniónico y PaCO₂ inferior a 42 mmHg (302). Tradicionalmente, según la clasificación de Cohen, la acidosis láctica puede clasificarse en dos categorías tipo A y tipo B. La tipo A es la resultante de la hipoxia tisular y la tipo B se produce con una perfusión normal de los tejidos y una oxigenación tisular adecuada (303).

En sepsis, la diferencia entre acidosis láctica tipo A y tipo B no es adecuada ya que en algunos pacientes se incrementan las concentraciones de lactato a pesar de una adecuada oxigenación tisular (304). Se han propuesto varios mecanismos para explicarlo: la

disminución de la eliminación de lactato en hígado y riñones (305), el déficit inducido del complejo piruvato deshidrogenasa que dificultaría la utilización del piruvato en el ciclo del ácido cítrico (306) y el aumento de la concentración de piruvato (307). Además la sepsis se asocia con estrés, que estimula la liberación de adrenalina promoviendo a su vez la glucólisis y, por consiguiente, la producción de lactato (304). Diversos autores explican que la alteración vascular (producida por una lesión endotelial, hipotensión o CID) es uno de los mecanismos más descritos para comprender el aumento de los niveles de lactato en sepsis (305), (306), (307).

El lactato es sintetizado continuamente por los hematíes y por otros tejidos con alta glucólisis, aunque no exista hipoperfusión tisular. El hígado es el órgano encargado de transformar la mayor parte del lactato en glucosa y oxidar el resto. Por lo tanto el fallo hepático asociado a la sepsis puede conllevar una disminución en el aclaramiento de lactato (296). Hay estudios que demuestran que el metabolismo del lactato depende de las funciones hepáticas y renales (308), (309).

La inflamación sistémica también induce la glucólisis anaerobia porque el aumento del metabolismo de la glucosa en el tejido dañado excede la capacidad oxidativa de la mitocondria. El papel exacto que desempeña la mitocondria en la gravedad de la sepsis se desconoce (310). En el estudio de Hernandez y cols. se compararon pacientes con SS con y sin elevación de lactato y se observó que existían otros factores responsables de la producción de lactato en la sepsis. Los pacientes que presentaron hipotensión en ausencia de hiperlactacidemia tenían menos fallo orgánico y menor riesgo de mortalidad (311).

En definitiva, los mecanismos fisiopatológicos exactos de la hiperlactemia han sido muy debatidos, porque no siempre cursa con el simple desarrollo del metabolismo anaeróbico (309). Independientemente de estos mecanismos, la hiperlactatemia es un sello distintivo característico de los estados de shock (295), (312).

Utilidad

A medida que se incrementan las concentraciones de lactato, aumenta el riesgo de aparición de manifestaciones clínicas de la acidosis láctica como taquicardia, taquipnea y alteración del estado mental, que puede ir desde un leve estado confusional hasta el coma. Las concentraciones de lactato se elevan en diversas situaciones clínicas entre ellas: shock circulatorio como resultado de una hemorragia, insuficiencia miocárdica, quemaduras y sepsis (313), (314), (315), (316), (317), (318); tras un *bypass* cardiopulmonar (319), (320), (321) y después de un trasplante de hígado (322). La acidosis láctica podría existir no sólo en

presencia de hipotensión y bajo gasto cardíaco, sino también en pacientes normotensos con un gasto cardíaco normal o alto (323), (324). Las situaciones en las que la tasa de glucólisis supera la tasa de utilización de piruvato a través del ciclo de Krebs, también se asocian con la hiperlactatemia. Las drogas y los productos químicos que interfieren con la gluconeogénesis, como metanol, salicilatos, etanol, etilenglicol y metformina también pueden elevar las concentraciones de lactato (325). Otra de las aplicaciones de la medida del lactato es la detección de alteraciones del metabolismo mitocondrial energético (326).

La importancia del lactato radica en ser un buen indicador de hipoperfusión e hipoxia tisular y en la posible monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con infección (297). La obtención de este marcador es rápida, económica y está incluida en todas las recomendaciones para valorar a los pacientes con sepsis, SG y SS (327), (328). De modo que en la nueva definición de la sepsis (Sepsis-3), también se considera como condición indispensable para definir el SS (63). Aunque, hay que remarcar que el lactato no es un biomarcador que nos ayude a diferenciar la sepsis de un SRIS no infeccioso, ni tampoco diferencia entre pacientes sépticos y no sépticos (329).

El incremento de las concentraciones de lactato está directamente relacionado con la gravedad del estado de shock y con las tasas de mortalidad (330), (331). Esta relación está descrita en múltiples estudios, algunos de ellos se comentarán a continuación (332), (333), (334), (335), (336), (337), (338):

Según la revisión de Kruse y cols. (332) publicada en 2011, se observó que todos los pacientes con niveles de lactato mayores de 2,5 mmol/L debían vigilarse y monitorizarse clínicamente en SUH, pues dicho valor era predictor independiente de gravedad, mala evolución clínica y mortalidad. Del mismo modo se concluye que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar era aceptable. Al igual que se observa en otros estudios (339), (340), (341), (342) es recomendable medir inicialmente las concentraciones de lactato venoso y realizar una medición de lactato en una muestra arterial si el resultado es mayor de 2,5 mmol/L (332), (339).

En el estudio realizado por Shapiro y cols. (334) en 1.278 pacientes diagnosticados de infección ingresados en SUH, se analizó la mortalidad a los 3 y 28 días según los niveles de lactato. Se observó una mortalidad a los 3 días del 1,5 % (si los niveles de lactato oscilaban entre 0-2,5 mmol/L) con una sensibilidad del 76 % y especificidad del 71 %; una mortalidad del 4,5 % (si los niveles del lactato se encontraban entre 2,5-4 mmol/L) y una

mortalidad del 22,4 % (si los niveles de lactato eran mayores a 4 mmol/L) con una sensibilidad y especificidad del 91 %. Cuando se analizó la mortalidad a los 28 días de ingreso, se observaron valores de 4,9 % (si los niveles de lactato se encontraban entre 0-2,5 mmol/L), mortalidad del 9 % (si los niveles de lactato se encontraban entre 2,5-4 mmol/L) con una sensibilidad del 59 % y especificidad del 71 % y una mortalidad del 28,4 % (si los valores de lactato eran superiores a 4 mmol/L) con una sensibilidad del 36 % y especificidad del 92 %.

En otro estudio llevado a cabo por Howell y cols. (335) en 1.287 pacientes diagnosticados de infección en SUH se estudió la mortalidad a los 28 días. Para ello se establecieron tres grupos de pacientes según los valores de lactato determinados en sangre venosa: lactato inferior a 2,5 mmol/L; lactato entre 2,5-4 mmol/L y lactato superior a 4 mmol/L. Se observó que el lactato era un predictor de mortalidad independiente de la presión arterial con un $\rho < 0,001$. La mortalidad fue del 28,8 % en aquellos pacientes con SS con valores de lactato superiores a 4 mmol/L y en pacientes sin SS la mortalidad fue del 26,5 % (ABC de 0,87).

En el estudio Del Portal y cols. (336) en el que incluyeron a 1.655 pacientes con y sin infección, de edad ≥ 65 años se analizó la mortalidad a los 30 y 60 días. Se observó que niveles de lactato superiores a 2 mmol/L en pacientes con infección se asociaban con un riesgo relativo (RR) de mortalidad durante la hospitalización entre 1,9-3,6 en comparación con los pacientes que presentaban niveles de lactato inferiores a 2 mmol/L. A los 30 días el RR era entre 1,7-2,6 y a los 60 días entre 1,4-2,3 ($\rho < 0,01$).

En el estudio de Trzeiak y cols. (337) realizado en 1.177 pacientes con infección o sepsis en SUH se estudió la mortalidad a los 3 días. En este estudio, se dividió a los pacientes según los niveles basales de lactato en 3 grupos: nivel bajo de 0-2 mmol/L; intermedio de 2,1-3,9 mmol/L y alto con valores mayores o iguales a 4 mmol/L. Según esto se estimó la posible mortalidad en el hospital de los grupos del 15 %, 25 % y 38 %. Los pacientes con niveles de lactato superiores a 4 mmol/L tenían un OR: 6,1 (3,7-10,5) de muerte para los 3 primeros días con una sensibilidad del 35 %, especificidad del 92 % y un ABC de 0,63. La mortalidad hospitalaria con lactato superior a 4 mmol/L se presentó con OR: 3 (2-4,6) con una sensibilidad del 19 % y especificidad del 93 %.

En el estudio de Mikkelsen y cols. (338) realizado en 830 pacientes ingresados con diagnóstico de SG se observó una asociación significativa entre las concentraciones de

lactato y mortalidad. Incluso unos niveles intermedios de lactato (2-3,9 mmol/L) en pacientes hemodinámicamente estables se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días (OR: 2,05; $\rho = 0,024$), respecto a los pacientes con niveles normales (menores de 2 mmol/L). El grupo con niveles de lactato mayores de 4 mmol/L se asoció a mayor mortalidad tanto sin SS como con SS con la misma OR: 4,87 ($\rho = 0,001$). Por lo tanto, unos niveles de lactato mayores de 2 mmol/L se asociaron con mayor mortalidad independientemente de la presencia o no de shock y del fallo de órgano.

Monitorización de los niveles

Una evaluación dinámica de las mediciones seriadas de lactato parece aportar más información que una determinación aislada. Este concepto de medir las concentraciones de lactato en la sangre a lo largo del tiempo como indicador de la respuesta a la terapia se propuso por primera vez en 1983 (317), basándose en una idea planteada en el estudio de Orringer y cols. en 1977 (343). En esta publicación, se observó un rápido descenso de las concentraciones de lactato una vez manifestadas las convulsiones de gran mal. El descenso de las concentraciones de lactato fue de un 50 % en la primera hora (343). Muchos estudios han destacado desde entonces que las variaciones en las concentraciones de lactato sobre las primeras horas de tratamiento pueden representar una herramienta valiosa para la monitorización de los pacientes (329), (344). Algunos estudios han propuesto incluir los cambios en las concentraciones de lactato como objetivo en los protocolos terapéuticos (345), (346), (347), (348) o incluirlos como uno de los *bundles* o paquetes de reanimación de la sepsis (349).

En el estudio de Nguyen y cols. (329) realizado en 111 pacientes con SG o SS atendidos en SUH, se analizó la mortalidad a los 60 días midiendo los niveles de lactato a las 6 horas del ingreso. Se observó que aquellos pacientes con un aclaramiento del lactato > 10 % a las 6 horas presentaron mayor supervivencia que los pacientes con un aclaramiento < 10 % ($\rho = 0,005$) con una sensibilidad del 44,7 % y especificidad del 84,4 %. En este estudio fue interesante comprobar que el aclaramiento del lactato en las 6 primeras horas tras recibir el tratamiento estaba relacionado con el pronóstico (350), de forma que por cada 10 % de aclaramiento del lactato que se consigue, desciende un 11 % la probabilidad de morir.

Sin embargo, en el ámbito clínico existe controversia acerca de la utilización de medidas seriadas de lactato para guiar la reanimación respecto a otras medidas convencionales, como la saturación venosa central. En un ensayo clínico multicéntrico que incluyó a 300 pacientes con SS, no se observaron diferencias significativas de mortalidad cuando se

intentaban normalizar las cifras de lactato, en comparación a cuando se intentaba normalizar la saturación venosa central (347).

Numerosos investigadores han utilizado el término "aclaramiento de lactato" para describir la disminución de los niveles de lactato, pero algunos autores consideran que este concepto es incorrecto por dos razones. La primera razón es que los cambios en las concentraciones de lactato a lo largo del tiempo reflejan cambios en la producción y en la eliminación. La disminución del lactato puede reflejar la disminución de la sobreproducción más que el aumento de la eliminación por parte del hígado y otros órganos (351), (352). El estudio específico del aclaramiento del lactato requeriría la administración intravenosa de lactato marcado (lactato sódico marcado con ^{13}C) para provocar una hiperlactatemia transitoria, como se ha realizado en varios estudios (305), (353). La segunda razón por la que el uso de ese término es incorrecto es que "aclaramiento" o "eliminación" implica una normalización progresiva de las concentraciones de lactato en la sangre, situación que es demasiado simple. Las concentraciones de lactato en la sangre pueden tener una evolución compleja y pueden aumentar con el tiempo, una situación que debería llamarse "aclaramiento del lactato negativo" (354).

1.4.5. ProAdrenomedulina (ProADM)

La Adrenomedulina (ADM) fue descubierta por Kitamura y cols. en 1993, como un potente vasodilatador aislado a partir de feocromocitoma humano. En un principio se pensó que sólo se sintetizaba a nivel de la médula adrenal y por ello se denominó Adrenomedulina (355). Estudios posteriores han demostrado que la distribución tisular de la ADM es amplia y está concretamente localizada en el sistema cardiovascular, pulmón, riñón, glándula adrenal y adipocito (355), (356), (357), (358). Asimismo, la ADM se encuentra en el plasma sanguíneo en bajas concentraciones en rangos picomolares (356), aunque en algunas enfermedades como hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca y sepsis se han observado niveles elevados (359), (360), (361).

Estructuralmente la ADM es un péptido de 52 aminoácidos que forma parte de la familia de los péptidos de la calcitonina (**Figura 17**). Esta familia incluye 5 miembros conocidos como CT, CGRP I y II, ADM y Amy con sus precursores (362). Los miembros de esta familia comparten en su origen un gen ancestral común, el gen CALC lo que explica las homologías estructurales entre ellos: contienen un anillo formado por 6 aminoácidos cercano al extremo N-terminal y con un puente disulfuro, seguido por una hélice α anfipática y amidación del extremo C-terminal (363). Recientemente, a esta familia se ha unido un nuevo péptido de 47 aminoácidos, la Intermedina (IMD) considerada como un potente

vasodilatador que podría actuar sobre la función renal y cardíaca (364), (365).

Los niveles séricos de todos los péptidos de la familia de CT aumentan en procesos inflamatorios e infecciosos de forma variable excepto la Amy (361), (366), (367), (368).

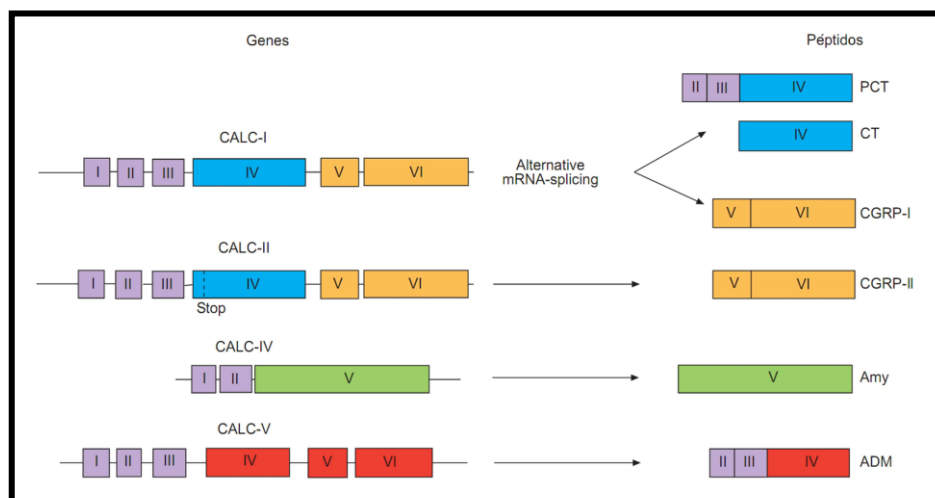


Figura 17: Familia de los péptidos de la calcitonina. Adaptado de Christ-Crain y Müller (362).

La ADM se sintetiza a partir de la preproAdrenomedulina (preproADM), se trata de un precursor de mayor tamaño formado por 185 aminoácidos (369). En su extremo N-terminal contiene un péptido de 21 aminoácidos que es lisado por una endopeptidasa específica dando lugar a la proAdrenomedulina (proADM), prohormona de 164 aminoácidos. El procesamiento de la proADM origina a su vez dos péptidos vasoactivos (370), el péptido N-terminal de la proADM (PAMP) formado por 20 aminoácidos y la ADM de 52 aminoácidos (**Figura 18**).

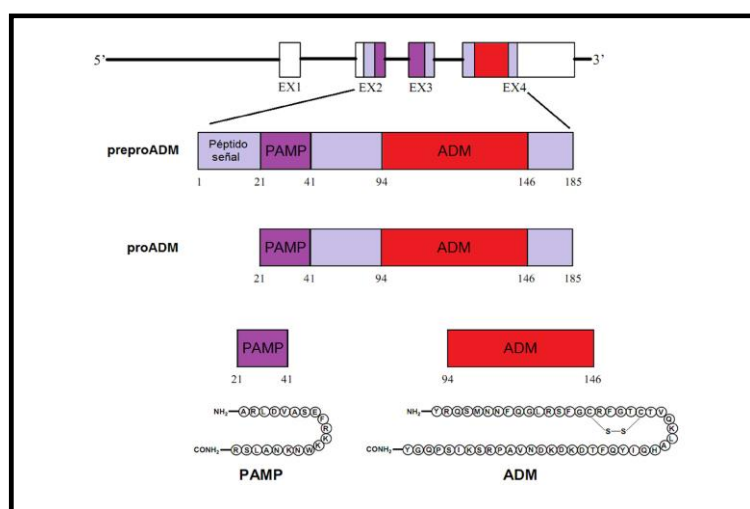


Figura 18: Organización del gen de la ADM, moléculas precursoras y estructura de los péptidos maduros ADM y PAMP. Adaptado de Hinson y cols. (371) y Eto y cols. (372).

Síntesis

La ADM se sintetiza y secreta en células endoteliales, células musculares lisas vasculares, macrófagos, cardiomiocitos, fibroblastos y células mesangiales, entre otras. Las células vasculares, en concreto las células endoteliales, son la fuente principal de ADM circulante lo que explica por qué la ADM se encuentra en casi todos los tejidos y sistemas del organismo. También se expresa por otros tipos de células no vasculares y por distintos tipos de células tumorales (371), (373). Los mecanismos exactos encargados de regular la síntesis de ADM *in vivo* son difíciles de determinar pero hay evidencias que sugieren la existencia de mecanismos reguladores de la síntesis de ADM distintos en cada tejido, de modo que el control de la síntesis de ADM sería local (371). Algunos estudios han demostrado que la síntesis y secreción de ADM está regulada por varios factores como las citoquinas inflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α y TNF- β), estrés mecánico en los vasos, endotoxina bacteriana (LPS), factores de crecimiento, hormonas (glucocorticoides, angiotensina II, ET-1 y aldosterona) y factores metabólicos (hiperglucemia, isquemia, hipoxia y estrés oxidativo) (372), (373), (374).

El patrón de expresión del gen de la ADM observado y los estímulos que regulan su síntesis están en concordancia con la existencia de elementos reguladores en dicho gen. El promotor del gen de la ADM contiene distintos sitios de unión para AP-1 y AP-2 (proteína activadora 1 y 2), CREB (cAMP-regulated enhancer element), NF- κ B (375), (376), NF-IL-6 (factor nuclear para IL-6) y HIF-1 (factor inducible por hipoxia-1) (377), (378).

Cinética

A raíz del descubrimiento de este biomarcador se ha generado un gran interés por la cuantificación de la ADM como posible herramienta útil en el pronóstico, seguimiento y diagnóstico de algunas enfermedades. Sin embargo, medir la concentración de ADM en plasma es complejo porque en la circulación está específicamente unida al factor H del complemento (379), a la AMBP-1 (proteína de unión a la ADM 1) o debido a un mecanismo de acción autocrino/paracrino (367), (380), presenta un tiempo de vida media muy corto (381) y unas propiedades físicas extremas (382). Por ello, Struck y cols. (383), estudiaron la posibilidad de analizar en la circulación sanguínea un péptido procedente del procesamiento de la proADM; estudiaron el fragmento de la región media de la proADM (MR-proADM). En este estudio se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de MR-proADM en pacientes con SS (9,790 nmol/L) y en controles sanos (0,325 nmol/L); se observaron que las concentraciones de MR-proADM eran superiores a las concentraciones de ADM observadas en estudios previos (0,194 nmol/L y 0,005 nmol/L respectivamente) (384).

Se ha estudiado que los principales sitios de aclaramiento sistémico de ADM son los

pulmones (385), (386). Se han descrito dos vías para su eliminación, la unión a receptores de aclaramiento (387), (388) y un proceso de degradación enzimática (389). La degradación enzimática consta de dos fases, en la primera la ADM es degradada a través de metaloproteasas (endopeptidasa neutra) y en la segunda es degradada por aminopeptidasas (390).

Curiosamente MR-proADM no presenta actividad por sí misma, se trata de una molécula estable. Se secreta en concentraciones equimolares con ADM (391), lo que significa que la cuantificación de este péptido inactivo evalúa con mayor exactitud la liberación de ADM en situaciones patológicas mejorando el pronóstico, seguimiento y diagnóstico de estas enfermedades. Todavía no está aclarado si el aumento de las concentraciones plasmáticas de ADM en situaciones patológicas se debe a una producción aumentada, a un aclaramiento disminuido o a ambos mecanismos. En concreto, el SS se asocia con una disminución del aclaramiento (387) y con la inhibición de la endopeptidasa neutra (en plasma y tejidos) (392), que combinada con la síntesis de ADM potenciada por las citoquinas, puede contribuir a incrementar sus niveles en plasma.

Relacionado con las condiciones preanalíticas, MR-proADM es estable en plasma durante 72 horas a temperatura ambiente, durante 14 días a 2-8°C y durante 12 meses a -20°C; estable tras 4 ciclos de congelación/descongelación (393). Su cuantificación sólo se puede determinar en plasma extraído en tubos que presenten como anticoagulante EDTA di- y tri-potásico. Empleando otros anticoagulantes en el tubo de extracción, se han observado valores más bajos de MR-proADM en el caso del citrato (68,6 %) y de la heparina de litio (< 50 %) (394). También se ha observado que las concentraciones de este péptido en suero son inferiores (68,2 %) a las obtenidas en plasma (394).

Funciones biológicas

Aunque en un principio la ADM sólo era reconocida como un péptido vasodilatador natriurético, el efecto relajante sobre las células del músculo liso ha permanecido como el eje central de la investigación. También presenta propiedades metabólicas, de regulación inmunitaria (367), (371), (380), (395) y con actividad bactericida potenciada por el complemento (379), (395), (396). Se han descrito otras muchas funciones de este péptido pero las principales acciones biológicas se resumen en la **Tabla 10**.

Introducción

Tabla 10: Principales acciones biológicas de la ADM. Adaptado de Hinson y cols. (371), Beltowski y Jamroz. (374), Jougasaki y Burnett (376), Julián y cols. (397) y Eto (380).

ÓRGANO/TEJIDO AFECTADO	ACCIÓN
Corazón	Aumento del flujo coronario Aumento del gasto cardiaco y de la frecuencia cardiaca Aumento/disminución de la contractilidad Disminución de la expresión génica y de la secreción del péptido natriurético atrial Inhibición de la hipertrofia cardiaca Inhibición de la apoptosis Inhibición de la óxido nítrico sintetasa
Vasos sanguíneos	Estimulación de la proliferación de células endoteliales Vasodilatación, hipotensión Inhibición de la migración de las células musculares lisas Inhibición de la apoptosis de células endoteliales Angiogénesis Descenso de la síntesis de endotelina 1
Riñones	Diuresis, natriuresis Aumento del flujo sanguíneo renal Aumento de la secreción de renina Estimulación de la apoptosis de las células mesangiales Inhibición de la migración y proliferación de células mesangiales
Órganos endocrinos	Disminución de la secreción de insulina y amilasa en las células pancreáticas Disminución de la secreción de aldosterona en la glándula adrenal Disminución de la secreción de corticotropina en la glándula pituitaria
Pulmones	Aumento del flujo sanguíneo Broncodilatación Estimulación de la síntesis de fosfatidilcolina (principal componente del surfactante pulmonar) Acción antiinflamatoria Inhibición de la remodelación vascular pulmonar
Sistema Nervioso Central	Diuresis, natriuresis Hipertensión Disminución de la sensación de sed Inhibición de la ingesta de alimentos y del apetito de sal
Otros	Aparato reproductor (vasodilatación, relajación de la musculatura lisa, angiogénesis y actividad antiapoptótica) Hueso (actividad osteoblástica) Aparato digestivo (inhibición de la secreción gástrica, regulación del transporte de iones y agua) Actividad antimicrobiana en superficies epiteliales y secreciones

Niveles elevados de ADM en plasma se han observado en diferentes patologías (**Tabla 11**). En general, se piensa que los niveles elevados de ADM son una consecuencia de la patología y no una causa. De las diferentes situaciones patológicas investigadas, las concentraciones plasmáticas más elevadas de ADM se han descrito en el SS. Estos niveles

Introducción

podrían ser suficientes para actuar sobre los receptores tisulares de forma que la ADM actuaría de forma local y como una hormona circulante (374). Asimismo, los niveles elevados de ADM en el plasma de los pacientes con sepsis están relacionados directamente con la hipotensión característica del SS (384).

Tabla 11: Patologías relacionadas con niveles aumentados de ADM. *Adaptado de Hinson y cols. (371), Beltowski y Jamroz. (374), Jougasaki y Burnett (376), Julián y cols. (397) y Eto (380).*

ÓRGANO/SISTEMA AFECTADO	PATOLOGÍA
Sistema cardiovascular	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Hipertensión primaria o esencial Estenosis mitral Enfermedad cerebrovascular Preemclampsia Aterosclerosis Hemorragia subaracnoidea Hipertensión pulmonar
Riñones	Glomerulonefritis crónica Insuficiencia renal Nefropatía diabética Síndrome de Bartter Nefropatía por IgA Enfermedad renal crónica
Endocrino	Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) Hiperaldosteronismo primario Síndrome de Cushing Diabetes con complicaciones renales Hipertiroidismo/Tirotoxicosis
Pulmones y tracto respiratorio	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Asma en fase agudo
Otros sistemas	Tumores gastrointestinales Cáncer de pulmón Cáncer de mama Sepsis, shock séptico Cirrosis hepática Artritis reumatoide Adenoma secretor de corticotropina Granulomatosis de Wegener Enfermedad de Raynaud

Utilidad

En los últimos 10 años se ha investigado la utilidad de MR-proADM en diferentes patologías. En la enfermedad cardiaca, se han realizado diferentes estudios con el objetivo de utilizar este péptido como un marcador útil para predecir gravedad y establecer el riesgo de mortalidad (398), (399), (400), (401). En el estudio de Von Haehling y cols. se observó que la concentración de MR-proADM aportaba información adicional para pronosticar la muerte y el fallo cardiaco en pacientes que sufrían infarto agudo de miocardio (388).

En el entorno de la enfermedad infecciosa, la utilidad principal de MR-proADM es como una herramienta para establecer el pronóstico en pacientes con NAC y en pacientes críticos con SG y SS.

Los trabajos existentes sobre MR-proADM en la NAC parecen confirmar la capacidad de este biomarcador para establecer la gravedad de esta enfermedad y como marcador predictor de mortalidad (402), (403), (404), (405), (406). En España, la NAC representa aproximadamente un 29,4 % del total de la enfermedad infecciosa respiratoria, siendo el foco respiratorio la localización principal de infección en los SUH (39). La MR-proADM es un biomarcador útil como predictor independiente de complicaciones asociadas y de mortalidad a largo y corto plazo (405), (407), (408), (409), (410) mejorando su capacidad predictora cuando se combina con otras escalas como CURB-65, CRB65 o PSI (411), (412); particularmente esta característica puede ser útil para las medidas terapéuticas por parte del clínico ya sea para la prescripción de tratamiento ambulatorio de los pacientes o para el ingreso (413). Este valor ha sido también confirmado en pacientes con SG o SS por esta causa (414).

Otra patología de gran interés en el estudio de la MR-proADM es la sepsis. En los trabajos publicados se observa su utilidad como un biomarcador predictor de la gravedad de los pacientes sépticos, convirtiéndose en un marcador útil en la estratificación del riesgo y pronóstico de sepsis (415), (416), (417), (418), (419). Los valores de MR-proADM son significativamente más elevados en los pacientes que no sobreviven que en los que sobreviven a la sepsis, SG o SS (415), (418), (419).

Aunque en el paciente crítico, la medida de MR-proADM es útil para el diagnóstico de sepsis (420), su capacidad pronóstica en algunos estudios parece controvertida. Diferentes estudios publicados confirman su utilidad como marcador predictor de mortalidad en UCI (419), con un rendimiento mayor al de otros biomarcadores PCT y PCR y con un rendimiento similar al de las escalas APACHE II y SAPS II. Sin embargo, en los estudios de Suberviola y cols. (421) y Valenzuela y cols. (420) no se observó lo mismo. En otros

estudios (422), (423), (424), se evaluó la combinación de las concentraciones de MR-proADM con PCT para definir las ventajas en el diagnóstico, en la respuesta de la terapia antibiótica y en el pronóstico de la infección bacteriana mejorando el diagnóstico precoz como en los estudios de Angeletti y cols. (422) y Travaglino y cols. (425).

En un reciente estudio publicado por nuestro grupo, hemos observado que la concentración de MR-proADM en las primeras horas después del ingreso en UCI es el mejor marcador de mortalidad y que incluso este rendimiento no se ve modificado ni por el grado de disfunción orgánica evaluado mediante la escala SOFA (426) ni por la etiología ni el foco de infección (427). En este estudio, calculamos que un punto de corte para MR-proADM de 1,79 nmol/L, podría ser muy útil para detectar mortalidad con buena sensibilidad y alto valor predictivo negativo y que un valor de MR-proADM inferior a 0,88 nmol/L permitiría descartar mortalidad hospitalaria a los 28 días después del ingreso. Este valor podría ser especialmente útil para orientar precozmente el manejo clínico del paciente, cuando la clínica del fallo orgánico todavía no se ha manifestado. Este punto de corte fue similar al publicado por otros autores (428), (429), (430).

Otros estudios han sugerido que la monitorización de las concentraciones de MR-proADM y su aclaramiento plasmático puede ser más útil como marcador pronóstico. En el estudio de Andaluz-Ojeda y cols. se observó que la medición seriada de MR-proADM en los primeros 7 días de ingreso presentaba mayor valor pronóstico que otros biomarcadores manteniéndose este comportamiento en las determinaciones seriadas (431). En el estudio de Valenzuela y cols. se observó que el marcador con mayor rendimiento para predecir mortalidad a medio plazo fue la concentración de MR-proADM cuantificada en el quinto día del diagnóstico y su aclaramiento (420). Recientemente en el estudio de Caironi y cols. se observó que la cinética de la forma biológicamente activa de la ADM o bio-ADM en los primeros 7 días es un potente predictor de mortalidad (432). La monitorización de los niveles de MR-proADM a lo largo del tiempo podría ayudarnos para conocer la cinética de este marcador, para orientarnos en el empleo exitoso de terapias específicas, para el ingreso o el alta de pacientes y por consiguiente, incrementar el valor predictivo de los resultados (433).

La MR-proADM se presenta como un potencial biomarcador pronóstico en la sepsis, para estratificar el riesgo con el fin de incorporarlo en un protocolo para el manejo de la sepsis, ya que podría guiar las intervenciones de diagnóstico y las decisiones terapéuticas, asemejándose al papel del dímero D en la embolia pulmonar o a la troponina en el infarto de miocardio. En el momento actual, la determinación de este biomarcador no está disponible en la cartera de servicios de los hospitales, únicamente en estudios de investigación.

I.5. TRATAMIENTO-MANEJO DE LA SEPSIS

Una vez identificada la sepsis, es prioritario tratarla de forma precoz e inmediata. El tratamiento se basa en tres pilares: controlar la infección, estabilización hemodinámica y modulación de la respuesta séptica (110).

1.5.1. Control de la infección

La primera prioridad en el tratamiento es la administración temprana y adecuada de antibióticos y controlar el foco de infección. Una vez que se sospecha que existe un diagnóstico de sepsis, se debe realizar una búsqueda minuciosa del foco responsable de la infección. Se deben utilizar los síntomas y signos clínicos, extracción de cultivos microbiológicos y las técnicas de diagnóstico por imágenes necesarias con el objetivo de determinar el foco de la infección. Deberá iniciarse lo antes posible el tratamiento antibiótico adecuado, sin esperar los resultados de los cultivos. Se ha comprobado la importancia de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado, dado que reduce significativamente el riesgo de mortalidad (434), (435).

Kumar y cols. (436) publicaron un estudio en el que se incluyó a 14 UCIs con el objetivo de valorar si el retraso en la administración de la primera dosis del antibiótico desde el diagnóstico de shock influía en la mortalidad. En el estudio se observó una fuerte asociación entre el tiempo de inicio del tratamiento y la supervivencia intrahospitalaria del paciente. La administración del antibiótico en la primera hora tras la hipotensión se asoció con una supervivencia del 79,9 %. Cada hora de retraso en la administración del tratamiento, durante un periodo de estudio de 6 horas, se asociaba a un descenso en la supervivencia del 7,6 %. (**Tabla 12**). Se observó que el tiempo de inicio del tratamiento antibiótico fue el predictor de riesgo más fuertemente asociado al pronóstico vital del paciente.

Tabla 12: Mortalidad debida al retraso en la instauración del tratamiento antibiótico. *Adaptada de Kumar y cols. (436.)*

Retraso de la administración de antibióticos desde el inicio de la hipotensión	Mortalidad (%)
0-29 minutos	17,3
30-59 minutos	22,8
1-2 horas	29,5
6 horas	58
9-12 horas	74,6

Introducción

En el estudio de Laché y cols. se observó un aumento de mortalidad cuando la primera dosis del antibiótico se retrasaba más de dos horas desde la detección del cuadro de SS (437). En el estudio de Gaieski y cols. se detectó un descenso de mortalidad desde el 33,2 % al 19,5 % en los pacientes que recibieron antibiótico en la primera hora desde su llegada al SUH (438). En el 2011, en el estudio de Puskarich y cols. se revisó la evolución de 291 pacientes con SS observando un incremento de mortalidad en los pacientes a los que se les administró el tratamiento antibiótico después de la detección del SS frente a aquellos en los que se administró el tratamiento antes de que el SS fuera diagnosticado (439). Este estudio vuelve a poner de manifiesto la importancia de detectar precozmente los pacientes con sepsis o SS a su llegada al SUH, incluso en el triaje o en la primera valoración del paciente y la administración temprana del tratamiento.

Respecto a la adecuación del tratamiento antibiótico, en el estudio Ibrahim y cols. (440) se observó que un tratamiento antibiótico inadecuado (el uso de un fármaco al cual el microorganismo responsable de la infección es resistente) aumentaba de manera significativa la mortalidad en pacientes graves 61,9 % vs 28,4 % (**Figura 19**). En otro estudio del mismo grupo de autores, Kollef y cols. (441) realizado en pacientes con infecciones nosocomiales como adquiridas en la comunidad, se observó un aumento significativo de la mortalidad en relación con la inadecuación del tratamiento antibiótico de un 42 % a un 18 % (**Figura 19**) (125).

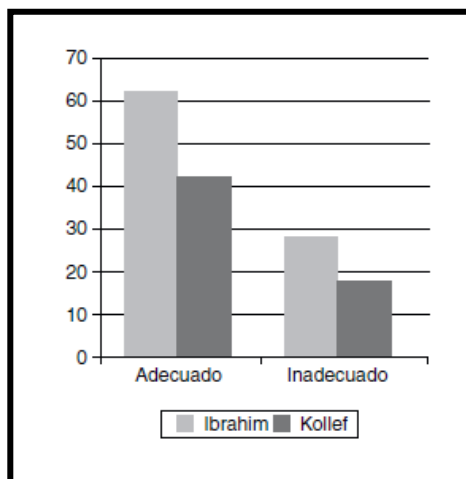


Figura 19: Porcentaje de supervivientes en función de la adecuación del tratamiento antibiótico inicial. Adaptado de Ibrahim y cols. y de Koller y cols. (125).

Los pacientes deben recibir una terapia con antibióticos de amplio espectro que cubran todos los organismos posibles, basándose en el posible foco de infección, en la flora microbiológica y en las resistencias antibióticas. Se prefieren tratamientos antibióticos combinados a monoterapias, especialmente en los casos más graves (442), (443). Una vez

que se disponga de los resultados del cultivo, deberá reevaluarse la elección de los antimicrobianos y siempre que sea posible, se desescalará el tratamiento con antibióticos de espectro más reducido. Este enfoque optimizará la eficacia del tratamiento, limitará la toxicidad, ayudará a prevenir el desarrollo de la resistencia a los medicamentos y reducirá los costes.

Las dosis recomendadas para muchos de los antibióticos prescritos en pacientes con sepsis proceden de estudios realizados en pacientes no críticos o en voluntarios sanos. Sin embargo, la farmacodinámica y farmacocinética de muchos fármacos sufren modificaciones en pacientes gravemente enfermos, en concreto los que presentan disfunción renal y hepática. Disponer de la monitorización diaria de los niveles de antimicrobianos puede ayudar a alcanzar las concentraciones terapéuticas deseadas. El uso de dosis fisiológicas de corticoides como tratamiento coadyuvante en pacientes con sepsis es controvertido (444), (445), (446), (447), (448).

Por último, a veces es necesario recurrir a medidas de intervención quirúrgica (como laparotomía) para eliminar el foco de la infección, incluyendo causas iatrogénicas, como drenajes o catéteres intravasculares (110).

1.5.2. Estabilización hemodinámica

En el tratamiento hemodinámico de los pacientes con sepsis y SS se incluyen cuatro fases: reanimación, optimización, estabilización y desescalada (449). El objetivo general de estas cuatro fases es proporcionar un soporte hemodinámico inmediato para prevenir las disfunciones orgánicas y el shock y posteriormente reducir las terapias de una manera estandarizada. La cantidad de fluido administrado dependerá de la fase de shock (449). En la fase de reanimación, la administración de fluidos debe ser abundante (450) antes de la monitorización y el método “VIP ventilación, infusión y bombeo” que continúa siendo una guía útil (451). Se debe corregir la hipoxemia y en casos graves se necesitará intubación endotraqueal y ventilación mecánica; no se recomienda la ventilación no invasiva.

Las guías actuales recomiendan el uso de cristaloides para la reanimación con fluidos y sugieren la administración de albúmina en casos de SS cuando los pacientes no puedan estabilizarse sólo con cristaloides (450). El uso del coloide hidroxietil almidón en pacientes con sepsis ha sido prohibido por la FDA de los EE.UU. y por la Agencia Europea de Medicamentos debido al aumento de la mortalidad; se desaconseja el uso de otros coloides sintéticos (452). También deben evitarse las cantidades excesivas de soluciones salinas, ya que la hipercloremia puede desencadenar efectos adversos, especialmente en los riñones (453).

En la fase de optimización se necesita una terapia individualizada para aumentar la disponibilidad de oxígeno celular, mediciones de la saturación de oxígeno venosa y niveles de lactato ayudarán en esta fase a guiar la terapia. En la tercera fase, la fase de estabilización, el objetivo es prevenir la disfunción orgánica, incluso después de alcanzar una estabilidad hemodinámica. Por último, en la fase de desescalada, se suspende la administración de agentes vasoactivos, para promover la poliuria espontánea y la eliminación de fluidos mediante diuréticos o ultrafiltración para conseguir un balance de fluidos negativos (110).

1.5.3. Modulación de la respuesta séptica

El objetivo predominante de las intervenciones clínicas se ha centrado en tratar la exacerbada respuesta inflamatoria precoz empleando modificadores de la respuesta biológica en caso de SG o SS. En la actualidad, se han realizado al menos 150 ensayos clínicos dirigidos a los PRRs, a los propios PAMPs o a las primeras citoquinas producidas en respuesta a la sepsis. Ninguno ha demostrado ser efectivo hasta la fecha, aunque algunos de ellos siguen en estudio (110). En algunos pacientes, el tratamiento con estos agentes antiinflamatorios ha incrementado la mortalidad (454), (455), sugiriendo que la producción endógena de estos mediadores podría ser esencial para la inmunidad protectora.

Otros estudios más recientes (456), (457), (458), (459) se han centrado en la inmunosupresión producida en la sepsis que ocasiona disfunción linfocitaria (linfopenia) con una mayor expresión de moléculas inhibitoras de puntos de control, como la proteína de muerte programada 1 (PD-1) y de su ligando (PD-L1) por parte de las células T, monocitos y neutrófilos (458). Por ello, varios autores han sugerido que la terapia inmunoestimuladora podría mejorar los resultados en ciertos grupos de pacientes. Se ha observado que anticuerpos monoclonales dirigidos a PD-1 y PD-L1, parecen tener éxito en la estimulación de la respuesta inmune en pacientes con cáncer (457) y se está estudiando como terapia para mejorar los resultados en pacientes sépticos (458). Aunque se han confirmado los efectos beneficiosos de esta terapia, no está claro cuáles son los mecanismos responsables por la compleja actividad celular. Anticuerpos como el nivolumab (anti-PD-1) y el BMS-936559 (anti-PD-L1), se encuentran actualmente en ensayos clínicos para evaluar sus efectos sobre la SG y SS (456).

II. HIPÓTESIS

Hipótesis formal

Los biomarcadores PCR, PCT, lactato y MR-ProADM utilizados en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis son capaces de detectar el fallo de órgano específico evaluado a través de la escala clínica SOFA en pacientes con diagnóstico confirmado de infección, sepsis o shock séptico.

Hipótesis alternativa

Los biomarcadores PCR, PCT, lactato y MR-ProADM utilizados en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis no son capaces de detectar el fallo de órgano específico evaluado a través de la escala clínica SOFA en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis o shock séptico.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la capacidad de PCR, PCT, lactato y MR-proADM para detectar la presencia del fallo de órgano e identificar los distintos tipos de fallos de órgano específicos evaluados mediante la escala SOFA.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de infección, sepsis o shock séptico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y en las Unidades de Reanimación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Analizar las correlaciones existentes entre los cuatro biomarcadores y las escalas de gravedad SOFA y APACHE II.

Analizar la capacidad de los cuatro biomarcadores para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con infección, sepsis o shock séptico.

Analizar la influencia de cada comorbilidad sobre cada fallo de órgano específico evaluado en la escala SOFA en pacientes con infección, sepsis o shock séptico.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo. Se analizaron los datos de 213 pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y en las Unidades de Reanimación (REA) del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) y del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) entre los años 2014-2018 y que fueron diagnosticados de infección, sepsis o shock séptico.

IV.1.1. Población a estudio

Los 213 pacientes seleccionados cumplían los requisitos de elegibilidad exigidos en el diseño del estudio:

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes adultos (≥ 18 años).
- ✓ Diagnosticados de infección, sepsis o shock séptico (según definición Sepsis-3).
- ✓ Ingresados en la UCI del HCUV.
- ✓ Ingresados en las REAs del HURH y del CAUSA.
- ✓ Otorgar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- ✗ Pacientes embarazadas, en parada cardíaca o con limitación del esfuerzo terapéutico.
- ✗ Pacientes reingresados en la UCI y en las REAs.

IV.1.2. Metodología de la recogida de datos

Todos los datos en relación con el presente estudio se recogieron en una base de datos creada en el programa informático *IBM SPSS statistics versión 21.0*.

Se crearon variables correspondientes a datos demográficos de los pacientes, datos cronológicos del proceso infeccioso, antecedentes personales, datos clínicos, de laboratorio y microbiológicos (ver **Anexo II: Hoja de recogida de datos**).

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva desde el momento del diagnóstico de infección, sepsis o shock séptico. Con la variable “*Fecha de diagnóstico clínico*” se identificó el día exacto en el que se diagnosticó al paciente y se obtuvieron las muestras para realizar los diferentes marcadores bioquímicos, hemograma y pruebas microbiológicas.

El análisis bioquímico se realizó en el analizador *Cobas 6000 módulo c501/e601* (Roche Diagnostics®) (**Figura 21**). El analizador está formado por una combinación de módulos analíticos (módulos de química clínica *Cobas c501* con un *módulo ISE* integrado y módulos de inmunoanálisis *Cobas e601*), con un sistema común de transporte de muestras (*Unidad Core - CA150*), un módulo fotométrico multicanal, selectivo para la realización de determinaciones de bioquímica e inmunoanálisis homogéneo.

La PCR se cuantificó mediante una prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas. La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría. El intervalo de medición de la PCR osciló entre 0,3-350 mg/L (2,9-3333 nmol/L). El valor de referencia en individuos adultos es inferior a 5 mg/L (< 47,6 nmol/L) (156).

El lactato se cuantificó mediante un test colorimétrico en el que el L-lactato es oxidado a piruvato por la enzima específica lactato oxidasa (LOD). La peroxidasa (POD) se emplea para generar un colorante utilizando el peróxido de hidrógeno producido en la primera reacción (**Figura 20**). La intensidad cromática del complejo formado es directamente proporcional a la concentración de L-lactato. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia.

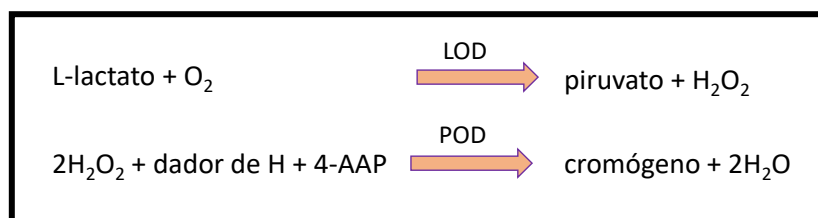


Figura 20: Principio del test colorimétrico de la determinación de lactato. Adaptado del (460).

El intervalo de medición del lactato osciló entre 0,2-15,5 mmol/L (1,8-140 mg/dL) y el intervalo de referencia osciló entre 0,5-2,2 mmol/L (4,5-19,8 mg/dL). Los dos biomarcadores, PCR y lactato se analizaron en el *módulo c501* (460).

La PCT se analizó en el *módulo e601* mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). El intervalo de medición osciló entre 0,02-100 ng/mL y el valor de referencia en individuos adultos es inferior a 0,05 ng/mL (exactamente 0,046 ng/mL) (210).

El analizador empleado para la determinación de la MR-proADM fue el *KRYPTOR compact PLUS* (B.R.A.H.M.S ThermoFisher Scientific®) (**Figura 22**) basado en la tecnología TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*), que consiste en la medición de la señal emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo. El intervalo de medición osciló entre 0,05-10 nmol/L y el intervalo de referencia varió entre 0,10-0,64 nmol/L (461).

En cuanto a las condiciones preanalíticas, las determinaciones de PCR y PCT se realizaron en muestras de plasma extraídas en tubos con heparina de litio como anticoagulante. Para las determinaciones de lactato y MR-proADM se utilizaron muestras de plasma extraídas en tubos con anticoagulante EDTA.

El analizador hematológico empleado fue el modelo *XN-1000* de Sysmex (Roche Diagnostics®) (**Figura 23**), capaz de analizar mediante citometría de flujo fluorescente y enfoque hidrodinámico hasta 100 muestras por hora. Esta tecnología permite clasificar consistentemente las poblaciones normales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas de las anormales, disminuyendo así el número de intervenciones manuales. Con este sistema de alta sensibilidad, incluso para volúmenes pequeños de muestra (40 µL), se ha podido realizar el recuento diferencial de las subpoblaciones leucocitarias.



Figura 21: Analizador Cobas 6000 módulo c501/e601 (Roche Diagnostics®).



Figura 22: Analizador KRYPTOR compact PLUS (B.R.A.H.M.S ThermoFisher Scientific®).



Figura 23: Analizador hematológico Sysmex XN-1000 (Roche Diagnostics®).

En el siguiente apartado se especifica la descripción de las variables que se registraron de cada paciente diagnosticado de infección, sepsis o shock séptico entre los años 2014-2018.

IV.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que se recogieron de los pacientes ingresados en la UCI del HCUV y en las REAs del HURH y del CAUSA incluyeron:

- a. Datos del paciente y antecedentes personales (sexo, edad, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión y neoplasia).
- b. Situación clínica en el momento del ingreso: APACHE II, SOFA total, SOFA con una puntuación mayor o igual a 1 y el SOFA desgranado por los diferentes fallos de órgano que incluye: fallo respiratorio, coagulopatía, hepático, cardiovascular, neurológico y renal.
- c. Grupo de pacientes según la categoría diagnóstica: infección, sepsis o shock séptico.
- d. Duración de la estancia en el hospital y en UCI.
- e. Necesidad de tratamiento vasopresor o de terapia de reemplazo renal (TRR).
- f. Desenlace clínico.
- g. Posible fuente de infección: origen respiratorio, urinario, abdominal u otros.
- h. Confirmación microbiológica del patógeno: Gram negativo, Gram positivo, hongos y virus.
- i. Datos de laboratorio: glucemia, creatinina, PCR, PCT, lactato, MR-proADM, así como el porcentaje y número absoluto de leucocitos, monocitos, linfocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se representaron con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas se representaron según su distribución de frecuencias y porcentaje en relación al total de pacientes (n, %). Al mismo tiempo, se estableció el número de pacientes que vivían o fallecían según cada variable estudiada, expresando esta proporción en relación al total de pacientes que cumplían dicha condición (n, %). La comparación entre las variables cualitativas se realizó mediante el *test Chi-cuadrado de Pearson* (χ^2); mientras que la comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba no paramétrica *U de Mann-Whitney*.

Los datos se analizaron con el programa estadístico *IBM SPSS statistics versión 21.0* para *Windows*.

Los valores con $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Con el objetivo de conseguir la normalización de las variables analizadas, en los diferentes análisis realizados se utilizó el logaritmo neperiano de los valores de los biomarcadores.

Inicialmente se analizó la correlación existente entre los niveles de los cuatro biomarcadores utilizados en este trabajo y las escalas clínicas de gravedad SOFA y APACHE II mediante el test no paramétrico de *Correlación de Spearman*. En cuanto a la interpretación de los datos obtenidos en el análisis de correlación con el test de Spearman según los coeficientes de correlación: se considera correlación positiva muy baja cuando los valores del coeficiente oscilan entre 0-0,2; correlación positiva baja con valores entre 0,2-0,4; correlación positiva moderada con valores entre 0,4-0,6; correlación positiva alta con valores entre 0,6-0,8 y correlación positiva muy alta con valores entre 0,8-1. La correlación se considera perfecta si el coeficiente de correlación es 1 y nula si el coeficiente es 0.

Para evaluar el valor predictivo de cada biomarcador para detectar la presencia de fallo de órgano con un SOFA mayor o igual a 1 se calcularon las **áreas bajo la curva (ABC)** o también llamadas curvas COR de los biomarcadores, con el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %). A continuación, se calcularon las ABC de cada biomarcador para detectar la presencia de cada uno de los distintos fallos de órgano específicos.

El **análisis de regresión lineal** univariante se realizó estudiando la relación entre cada uno de los cuatro biomarcadores y los seis fallos de órgano específicos. En el análisis se utilizó como variable dependiente cada uno de los fallos de órgano específicos (medida en

formato escala) y como variable independiente cada biomarcador. Aquellas variables (fallos de órgano) que mostraron significación $p < 0,05$ en el análisis univariante fueron introducidas en el análisis de regresión lineal multivariante ajustándose por el resto de fallos de órgano y por cada uno de los cuatro biomarcadores. Este análisis se realizó para estudiar si los biomarcadores presentaban especificidad por algún tipo de fallo de órgano independientemente del resto de fallos. Este mismo estudio se repitió para analizar la influencia de cada una de las comorbilidades que presentaban los pacientes en la presencia de cada fallo de órgano.

El **análisis de regresión logística binaria** se realizó estudiando la relación entre cada uno de los cuatro biomarcadores y la presencia de cada uno de los fallos de órgano específicos. En el análisis se utilizó como variable dependiente cada fallo de órgano específico (variable dicotómica, medida en formato nominal) y como covariable cada biomarcador. Aquellas variables (fallos de órgano) que mostraron significación $p < 0,05$ en el análisis univariante fueron introducidas en un nuevo análisis de regresión logística multivariante ajustándose cada fallo de órgano por el resto de fallos de órgano y por cada uno de los cuatro biomarcadores. Gráficamente se representaron en un *heat map* las OR de los fallos de órgano que mostraron significación $p < 0,05$ para cada biomarcador. En el *heat map* se visualizó de forma rápida la relación entre cada biomarcador y cada fallo de órgano; se utilizó un código de colores que va desde el blanco hasta el color rojo intenso que representó la OR más elevada. En color gris, se representaron los resultados que no fueron estadísticamente significativos.

Siguiendo esta metodología, se repitió el análisis de regresión logística binaria (univariante y multivariante) para analizar la influencia de cada una de las comorbilidades de los pacientes en la presencia de cada fallo de órgano. Los resultados se representaron gráficamente a través de un *heat map*.

Por último, para evaluar el valor predictivo de mortalidad hospitalaria de los cuatro biomarcadores analizados en este trabajo, se calcularon las ABC para cada biomarcador con el IC 95 %. También, se calcularon las ABC (IC 95 %) de los cuatro biomarcadores junto con las dos escalas de gravedad SOFA y APACHE II para predecir mortalidad hospitalaria.

IV.4. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS

La aprobación tanto científica como ética del protocolo de estudio se obtuvo de la **Comisión de Investigación y CEIC** de cada uno de los hospitales participantes. Además, todos los pacientes o en su defecto la de sus representantes legales, firmaron una hoja de

consentimiento informado (ver [Anexo I](#)) a través de la cual aceptaban su participación en el estudio.

Los datos fueron tratados de manera confidencial y anónima, según lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

Toda la información del estudio fue centralizada en una base datos localizada en cada hospital en las unidades correspondientes, controlada y custodiada por los investigadores principales de cada centro.

V. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se analizaron 213 pacientes con criterios diagnósticos de infección, sepsis o shock séptico, ingresados en la UCI del HCUV (durante los años 2014-2018) y en las REAs del HURH y del CAUSA (durante los años 2017-2018). En la **Figura 24** están representados los porcentajes por hospital.

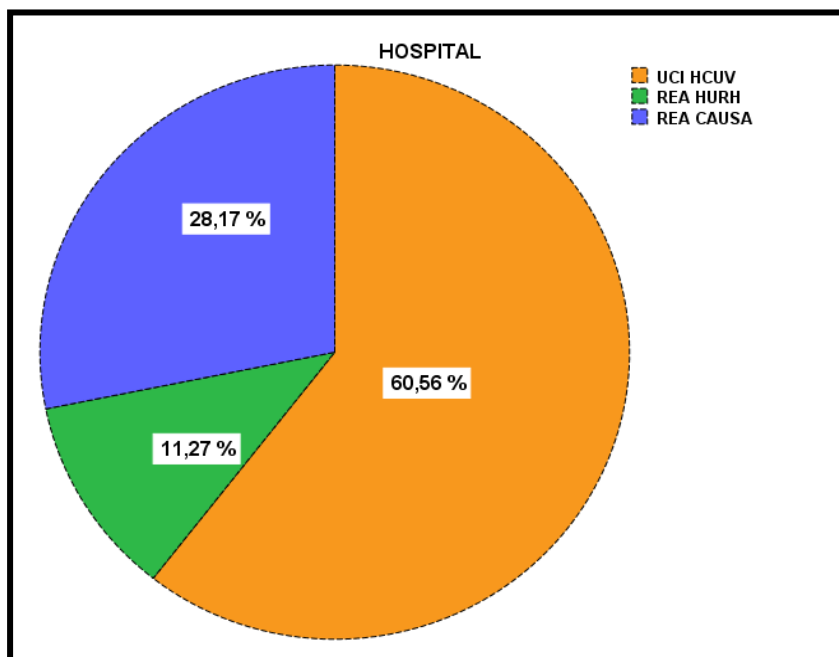


Figura 24: Porcentajes de pacientes identificados por hospital.

En la **Tabla 13** se muestran los resultados de frecuencia de la población estudiada respecto a las variables demográficas y clínicas. Los resultados se presentan con la distribución de frecuencias (n, %) en las variables cualitativas y según su mediana y rango intercuartílico (RIC) en las variables cuantitativas (edad, parámetros de laboratorio, escalas clínicas al ingreso y tiempo de estancia hospitalaria).

Los pacientes se clasificaron en función de si sobrevivieron o fallecieron en el hospital. En las **Tablas 13, 14 y 15** se presentaron los resultados de forma global y según su estado de supervivencia hospitalaria junto con el valor ρ correspondiente a la significación estadística de las diferencias encontradas entre ambos grupos.

De los 213 pacientes, 129 pacientes (60,6 %) procedían de la UCI del HCUV, 24 (11,3 %) de la REA del HURH y 60 (28,2 %) de la REA del CAUSA. En nuestra cohorte de pacientes sobrevivieron 157 (73,7 %) y fallecieron 56 (26,3 %). La edad mediana de los pacientes fue de 67 años con un RIC de 22, siendo más elevada la edad en el grupo de los que fallecieron, 68 años. En la distribución por sexo se observó predominio masculino, con 125 (58,7 %) varones afectados. Además, se observó mayor frecuencia de muerte entre ellos, ya que de los 56 pacientes que fallecieron 36 eran varones (64,3 %).

Entre los antecedentes personales que presentaron los pacientes, destacaron por frecuencia la hipertensión arterial con 91 casos (42,7 %), presencia de neoplasias con 42 casos (19,7 %), cardiopatías o inmunodepresión con 39 casos (18,3 %). También se observaron antecedentes como la diabetes mellitus en 38 pacientes (17,8 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 24 pacientes (11,3 %) o insuficiencia renal crónica (IRC) en 14 pacientes (6,6 %). De los 213 pacientes, 120 (56,3 %) necesitaron tratamiento vasopresor, sobrevivieron 74 (47,1 %) y fallecieron 46 pacientes (82,1 %) observando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($\rho < 0,001$). Necesitaron terapia de reemplazo renal (TRR) 27 pacientes (12,7 %) de los que 9 (5,7 %) sobrevivieron y 18 (32,1 %) fallecieron encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($\rho < 0,001$).

En cuanto al diagnóstico, un total de 37 pacientes (17,4 %) presentaron infección, 94 pacientes (44,1 %) fueron diagnosticados de sepsis y 82 pacientes (38,5 %) diagnosticados de shock séptico. De los pacientes con infección sobrevivieron el 22,9 %, de los sépticos sobrevivieron el 47,8 % y de los shock sépticos sobrevivieron el 29,3 %. Se observó la mayor tasa de mortalidad en el grupo de los shock sépticos (64,3 %). Se observaron diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivieron y no sobrevivieron a la infección o shock séptico ($\rho < 0,001$), a diferencia del grupo de los pacientes sépticos en el que no se encontraron diferencias.

Con relación al tiempo de estancia de ingreso, los pacientes estuvieron ingresados de mediana 26 días en el hospital y 10 días en UCI. Los pacientes que no sobrevivieron tuvieron una estancia en la UCI más larga (12 días) que los que sobrevivieron (4 días) observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($\rho < 0,001$), a diferencia de la duración de estancia hospitalaria donde no se observaron diferencias entre los que sobrevivieron (19,5 días) y los que fallecieron (20 días).

El origen más frecuente de la infección fue el foco abdominal en 74 pacientes (34,7 %) de un total de 213. De los 56 pacientes que fallecieron, 14 (25 %) presentaron infección de origen abdominal. El segundo foco más importante por orden de frecuencia correspondió al respiratorio presente en 62 pacientes (29,2 %). De los 56 pacientes que fallecieron, 26 (46,4 %) presentaron infección de foco respiratorio. Las infecciones con foco urinario se observaron en 29 pacientes (13,6 %); 8 pacientes (14,3 %) presentaron infección con foco urinario de los 56 pacientes que fallecieron. El foco respiratorio fue el único en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron ($\rho < 0,001$).

Con relación al diagnóstico microbiológico, se pudo identificar al patógeno en el 86,7 % de los pacientes, predominando la infección por bacterias Gram negativas en 76 pacientes (36,5 %), bacterias Gram positivas en 60 (28,8 %), virus en 17 (13,2 %) y hongos en 17 casos (8,2 %). Se observó predominio de la infección por bacterias Gram negativas tanto en los pacientes que sobrevivieron (34,0 %) como en los que fallecieron (43,6 %). La infección por bacterias Gram positivas, virus y hongos fue más frecuente en los que sobrevivieron (30,1 %; 13,8 % y 8,5 %) que en los que fallecieron (25,5 %; 12,2 % y 7,3 %), aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los tipos de gérmenes estudiados. En la **Figura 25** se observa la etiología de las infecciones.

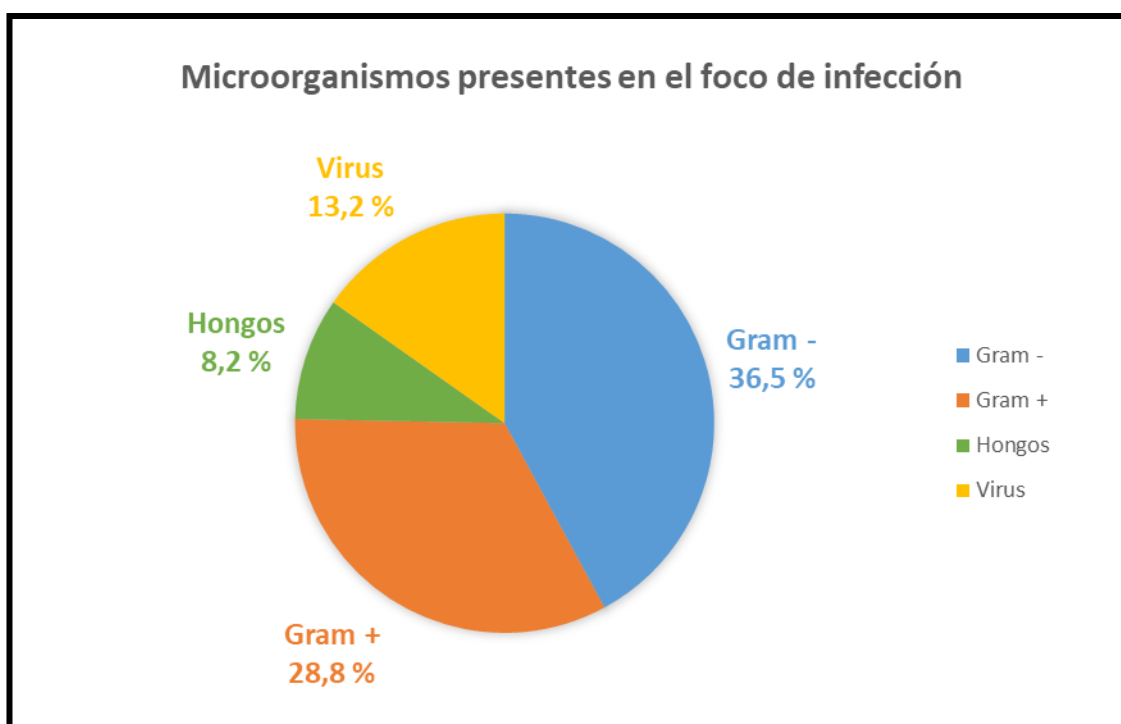


Figura 25: Diagnóstico microbiológico de las infecciones en los pacientes.

La escala de gravedad SOFA mostró una puntuación mediana de 6, alcanzando valores de 10 en los pacientes que no sobrevivieron. El índice de gravedad APACHE II mostró una puntuación mediana de 18 con un RIC de 8 durante las primeras 24 horas, con una puntuación de 16 en los que sobrevivieron y 23 en los que fallecieron. Para las dos escalas de gravedad se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,001$).

En cuanto la situación clínica al ingreso, 194 pacientes (91,1 %) presentaron una puntuación en la escala SOFA mayor o igual a 1 punto. Se desgranó la escala SOFA según los seis ítems en función del órgano afectado y se seleccionaron las puntuaciones en cada

Resultados

fallo de órgano superior o igual a 1. El fallo orgánico más frecuente fue el respiratorio con 161 pacientes (75,6 %), seguido del fallo cardiovascular 134 (62,9 %), del fallo renal 101 (47,4 %), fallo en la coagulación 72 (33,8 %), fallo hepático 67 (31,5 %) y por último el fallo neurológico en 51 pacientes (23,9 %). Además, se clasificó a los pacientes por el grado de cada fallo de órgano, el fallo que presentó un mayor grado fue el cardiovascular (puntuación mediana de 3) y seguidamente el fallo respiratorio (puntuación mediana de 2). Para el resto de fallos de órgano (coagulación, hepático, neurológico y renal) la puntuación mediana fue 0. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para cinco de los seis fallos de órgano evaluados en el SOFA, es decir; diferencias para todos los fallos de órgano excepto para el fallo hepático.

Tabla 13: Análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con infección, sepsis o SS. Comparativa entre los que sobrevivieron y los que fallecieron en el hospital.

		Total (213)	Estado hospitalario		valor ρ
			Vivos (157; 73,7 %)	Muertos (56; 26,3 %)	
Procedencia					
	HCUV n (%)	129 (60,6 %)	80 (50,9 %)	49 (87,5 %)	< 0,001
	HURH n (%)	24 (11,3 %)	21 (13,4 %)	3 (5,3 %)	
	CAUSA n (%)	60 (28,2 %)	56 (35,6 %)	4 (7,1 %)	
Edad y sexo					
	Edad (años) mediana (RIC)	67 (22)	64 (27)	68 (12)	NS
	Sexo (varón) n (%)	125 (58,7 %)	89 (56,7 %)	36 (64,3 %)	NS
Comorbilidades n (%)					
	Diabetes mellitus	38 (17,8 %)	29 (18,5 %)	9 (16,1 %)	NS
	Hipertensión	91 (42,7 %)	65 (41,4 %)	26 (46,4 %)	NS
	EPOC	24 (11,3 %)	14 (8,9 %)	10 (17,9 %)	NS
	Cardiopatía	39 (18,3 %)	25 (15,9 %)	14 (25,0 %)	NS
	Insuficiencia renal crónica	14 (6,6 %)	9 (5,7 %)	5 (8,9 %)	NS
	Inmunodepresión	39 (18,3 %)	14 (8,9 %)	25 (44,6 %)	< 0,001
	Neoplasia	42 (19,7 %)	23 (10,8 %)	19 (8,9 %)	0,002

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid. HURH: Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. NS: no significativo.

Tabla 14: Continuación del análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con infección, sepsis o SS. Comparativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en el hospital.

		Total (213)	Estado hospitalario		valor ρ
			Vivos (157; 73,7 %)	Muertos (56; 26,3 %)	
Fallo de órgano mediana (RIC)					
	SOFA	6 (6)	5 (6)	10 (6)	< 0,001
	APACHE II	18 (8)	16 (10)	23 (18)	< 0,001
Tratamiento vasopresor al ingreso n (%)		120 (56,3 %)	74 (47,1 %)	46 (82,1 %)	< 0,001
TRR		27 (12,7 %)	9 (5,7 %)	18 (32,1 %)	< 0,001
SOFA por órganos n (%)					
	SOFA \geq 1	194 (91,1 %)	138 (87,9 %)	56 (100 %)	0,006
	Respiratorio	161 (75,6 %)	107 (68,2 %)	54 (96,4 %)	< 0,001
	Coagulación	72 (33,8 %)	40 (25,5 %)	32 (57,1 %)	< 0,001
	Hepático	67 (31,5 %)	47 (29,9 %)	20 (35,7 %)	NS
	Cardiovascular	134 (62,9 %)	84 (53,5 %)	50 (89,3 %)	< 0,001
	Neurológico	51 (23,9 %)	25 (15,9 %)	26 (46,4 %)	< 0,001
	Renal	101 (47,4 %)	66 (42,0 %)	35 (62,5 %)	0,008
SOFA por órganos mediana (RIC)					
	Respiratorio	2 (4)	1 (3)	3 (2)	< 0,001
	Coagulación	0 (4)	0 (1)	1 (2)	< 0,001
	Hepático	0 (4)	0 (1)	0 (1)	NS
	Cardiovascular	3 (4)	1 (4)	4 (1)	< 0,001
	Neurológico	0 (4)	0 (0)	0 (1)	< 0,001
	Renal	0 (4)	0 (1)	1 (2)	0,001
Grupo n (%)					
	Infección	37 (17,4 %)	36 (22,9 %)	1 (1,8 %)	< 0,001
	Sepsis	94 (44,1 %)	75 (47,8 %)	19 (33,9 %)	NS
	Shock séptico	82 (38,5 %)	46 (29,3 %)	36 (64,3 %)	< 0,001

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. TRR: Terapia de reemplazo renal. NS: no significativo.

Tabla 15: Continuación del análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con infección, sepsis o SS. Comparativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en el hospital.

	Total (213)	Estado hospitalario		valor ρ
		Vivos (157; 73,7 %)	Muertos (56; 26,3 %)	
Tiempo de estancia mediana (RIC)				
Hospitalaria (días)	26 (25)	19,5 (26)	20 (35)	NS
UCI (días)	10 (16,7)	4 (7)	12 (15)	< 0,001
Foco de la infección n (%)				
Tracto respiratorio	62 (29,2 %)	36 (23,1 %)	26 (46,4 %)	0,001
Urinario	29 (13,6 %)	21 (13,4 %)	8 (14,3 %)	NS
Abdominal	74 (34,7 %)	60 (38,2 %)	14 (25 %)	NS
Microbiología n (%)				
Bacterias Gram negativa	76 (36,5 %)	52 (34,0 %)	24 (43,6 %)	NS
Bacterias Gram positiva	60 (28,8 %)	46 (30,1 %)	14 (25,5 %)	NS
Hongos	17 (8,2 %)	13 (8,5 %)	4 (7,3 %)	NS
Virus	17 (13,2 %)	11 (13,8 %)	6 (12,2 %)	NS
Parámetros de laboratorio mediana (RIC)				
Glucemia (mg/dL)	150 (72)	148 (66)	153 (92)	NS
Creatinina (mg/dL)	1 (1,35)	1 (1,11)	1,54 (1,60)	0,002
PCR (mg/L)	190 (198)	190 (189)	196 (223)	NS
Lactato (mmol/L)	1,87 (1,9)	1,72 (1,57)	2,51 (4,83)	<0,001
PCT (ng/mL)	2,68 (23,31)	1,88 (14,4)	7,26 (29,20)	0,005
MR-proADM (nmol/L)	2,44 (4,18)	1,53 (2,88)	5,58 (6,72)	<0,001
Leucocitos (células/mm ³)	12880 (10165)	13350 (8985)	11000 (14825)	0,022
Monocitos (células/mm ³)	570 (705)	635 (691)	442 (652)	0,012
Linfocitos (células/mm ³)	874 (793)	885 (739)	838 (889)	NS
Neutrófilos (células/mm ³)	11170 (9324)	11551 (8386)	10269 (13575)	NS
Eosinófilos (células/mm ³)	11 (71)	15 (72)	0,00 (70)	0,031
Basófilos (células/mm ³)	23 (52)	24 (50)	20 (64)	NS

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina. NS: no significativo.

La mediana de leucocitos registrada fue de 12880 células/mm³ en toda la cohorte; la mediana de monocitos fue de 570 células/mm³ y la mediana de eosinófilos fue de 11 células/mm³ existiendo diferencias significativas entre los que sobrevivieron y los que fallecieron. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto del leucograma (linfocitos, neutrófilos y basófilos) entre ambos grupos.

Con relación a los parámetros bioquímicos al diagnóstico, los valores de creatinina fueron de 1 mg/dL, siendo más elevados en los pacientes que fallecieron con 1,54 mg/dL ($\rho = 0,002$). Los valores de lactato fueron 1,87 mmol/L y también en los pacientes que fallecieron se observaron valores más elevados 2,51 mmol/L ($\rho < 0,001$). Los valores de PCT fueron 2,68 ng/mL, observando valores más elevados 7,26 ng/mL ($\rho = 0,005$) en los pacientes que fallecieron. Los valores de MR-proADM al diagnóstico fueron 2,44 nmol/L y también fueron más elevados en los que fallecieron con 5,58 nmol/L ($\rho < 0,001$). Estos parámetros (creatinina, lactato, PCT y MR-proADM) presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes. Otros parámetros como la glucemia o PCR no mostraron diferencias significativas.

Cuando se compararon los pacientes que sobrevivieron frente a los que fallecieron durante la estancia hospitalaria, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: procedencia de los pacientes, inmunodepresión, neoplasia, puntuación en las escalas SOFA y APACHE II, SOFA ≥ 1 , requerimiento de tratamiento vasopresor, necesidad de TRR, fallo respiratorio, fallo en la coagulación, fallo cardiovascular, fallo neurológico, fallo renal, infección, shock séptico, tiempo de estancia en UCI, foco de infección respiratorio, valor de creatinina, lactato, PCT, MR-proADM, recuento leucocitario, recuento de monocitos y recuento de eosinófilos (**Tablas 13, 14 y 15**).

V.2. CORRELACIÓN NIVELES DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS Y ESCALAS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA

V.2.1. Correlaciones con la escala SOFA

A continuación, se representa gráficamente la correlación entre los diferentes biomarcadores estudiados y el *Coefficiente de correlación de Spearman* (ρ), obtenido al analizar los niveles plasmáticos de cada uno de los cuatro biomarcadores con la escala SOFA entre sí.

En las **Figuras 26-29** se puede observar cómo el *Coefficiente de correlación de Spearman* es positivo y estadísticamente significativo en las cuatro correlaciones.

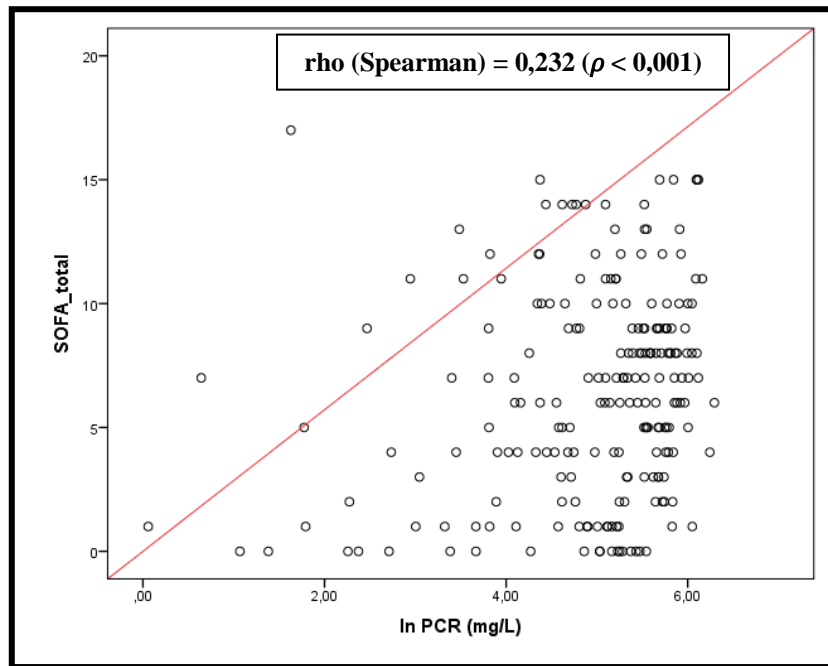


Figura 26: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y PCR.

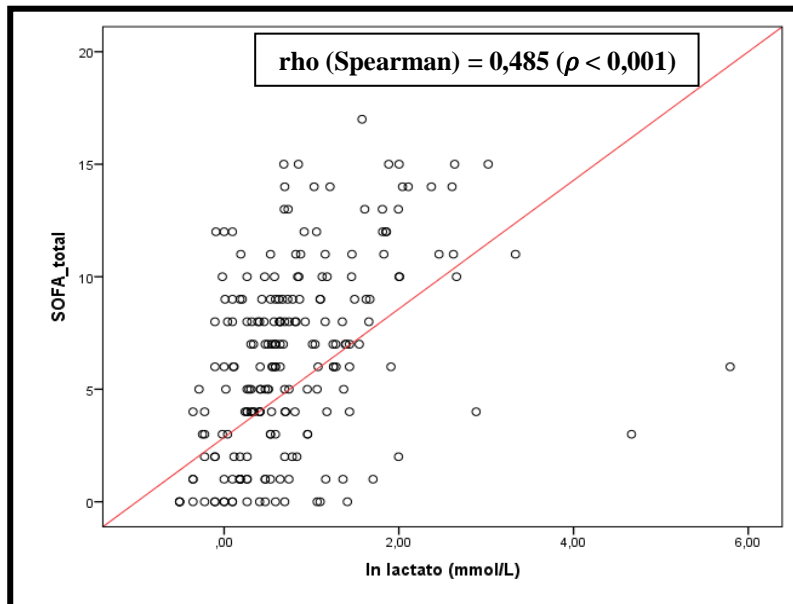


Figura 27: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y lactato.

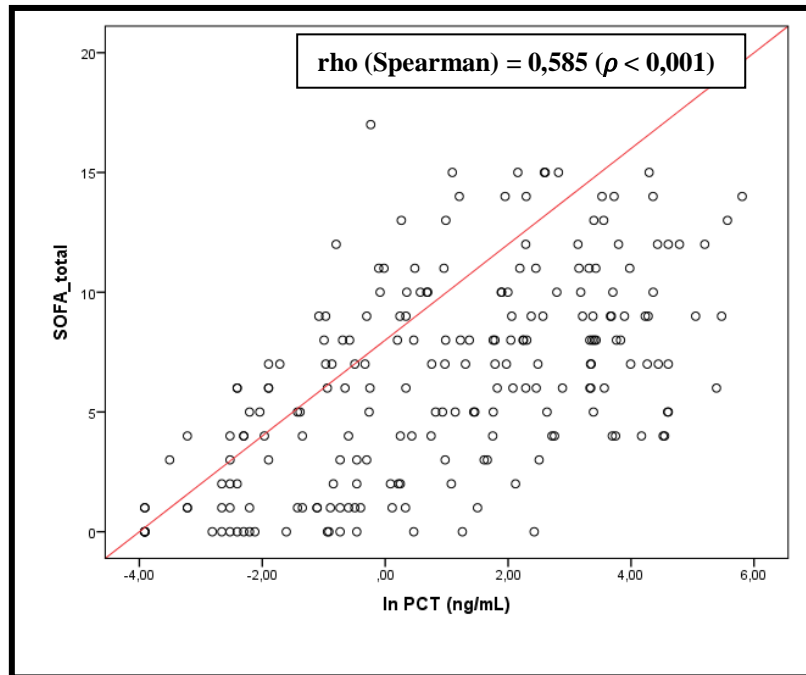


Figura 28: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y PCT.

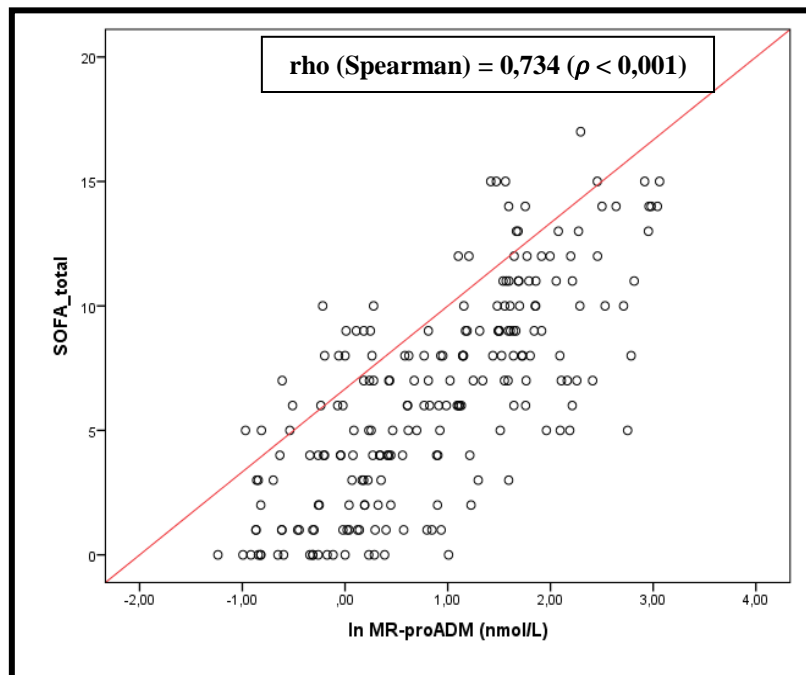


Figura 29: Coeficiente de correlación de Spearman entre SOFA y MR-proADM.

En cuanto a la interpretación de los datos obtenidos en el análisis de correlación con el test no paramétrico de *Spearman* según los coeficientes de correlación: PCR presentó una correlación positiva baja (0,232) con el SOFA, lactato y PCT presentaron una correlación positiva moderada (0,485; 0,585) con el SOFA y MR-proADM fue el marcador que presentó una correlación positiva alta (0,734) con el SOFA. Estos datos demostraron que MR-proADM fue el biomarcador que presentó mejor correlación con la escala de gravedad SOFA y por lo tanto el que mejor se correlacionó con la gravedad.

V.2.2. Correlaciones con la escala APACHE II

A continuación, se representa gráficamente la correlación existente entre los diferentes biomarcadores estudiados y el *Coefficiente de correlación de Spearman* (ρ), obtenido al analizar los niveles plasmáticos de cada uno de los cuatro biomarcadores con la escala APACHE II.

En las **Figuras 30-33** se puede observar cómo el *Coefficiente de correlación de Spearman* es positivo y estadísticamente significativo en tres correlaciones.

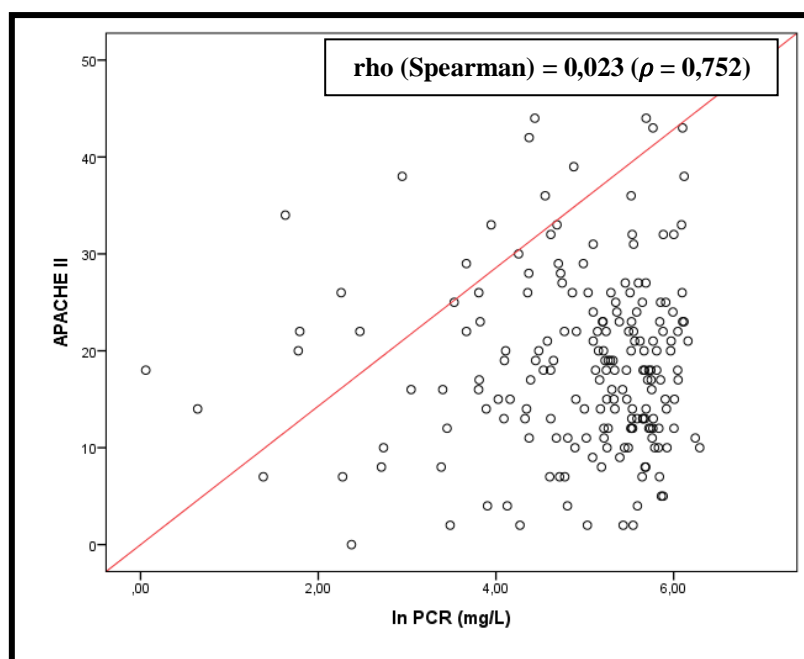


Figura 30: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y PCR.

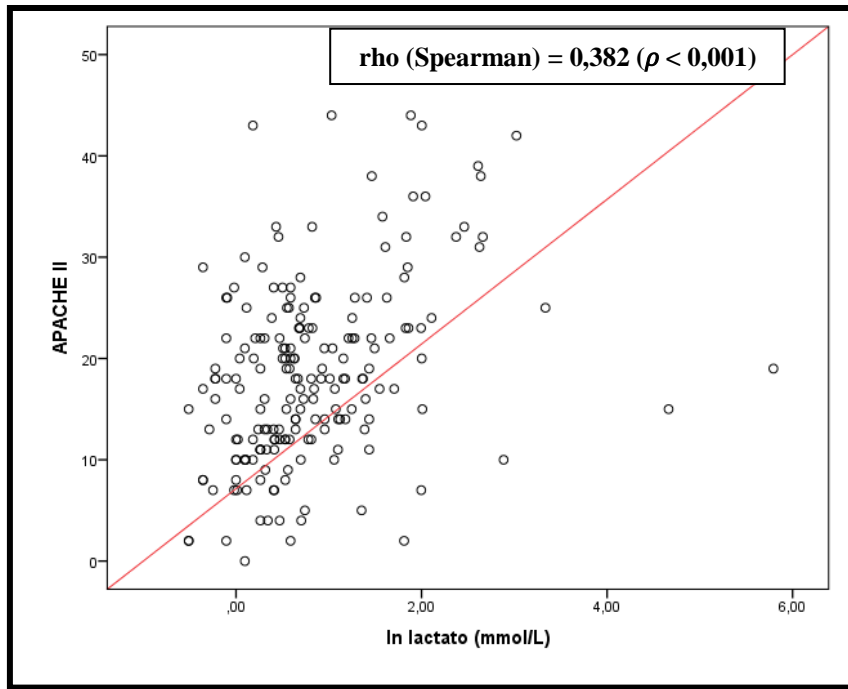


Figura 31: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y lactato.

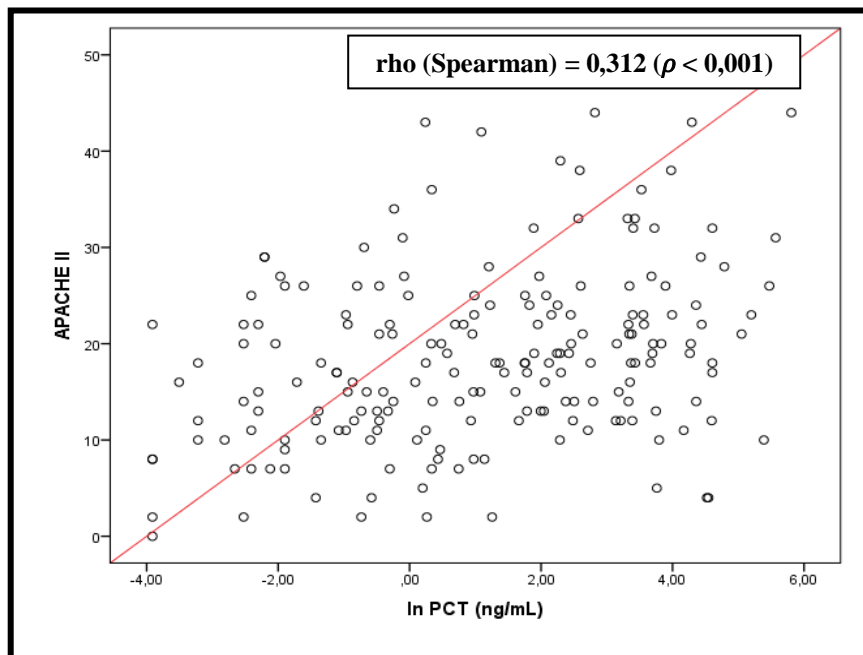


Figura 32: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y PCT.

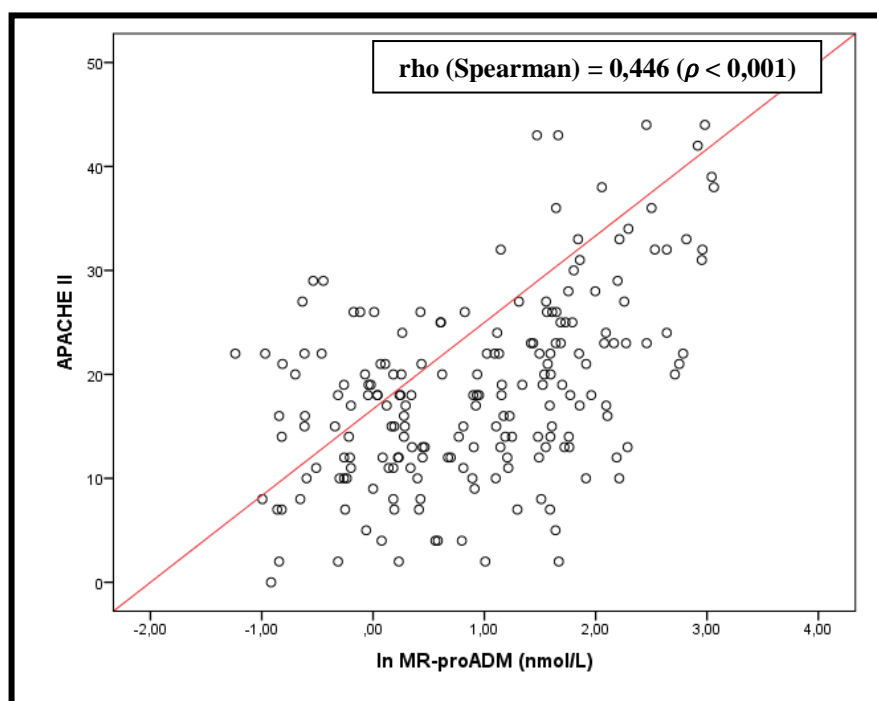


Figura 33: Coeficiente de correlación de Spearman entre APACHE II y MR-proADM.

En cuanto a la interpretación de los datos obtenidos en el análisis de correlación con el test no paramétrico de *Spearman* según los coeficientes de correlación: lactato y PCT (0,382; 0,312) presentaron correlaciones positivas bajas y MR-proADM (0,446) una correlación positiva moderada con APACHE II. De manera, que MR-proADM fue el biomarcador que presentó mejor correlación con la escala de gravedad APACHE II. Para la PCR no se observó correlación existente con la escala APACHE II ($\rho = 0,752$).

V.3. ABC DE LOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR FALLO DE ÓRGANO (SOFA ≥ 1)

En las **Figuras 34-37**, se observa el ABC de cada uno de los biomarcadores para detectar el fallo orgánico con la presencia de al menos 1 punto en la escala SOFA en pacientes con infección, sepsis o SS. Los cuatro biomarcadores estudiados presentaron valores estadísticamente significativos para detectar fallo de órgano con las siguientes áreas. La PCR mostró valores estadísticamente significativos con ABC 0,70 [IC 95 % 0,60-0,81] ($p = 0,003$) (**Figura 34**). El lactato mostró valores estadísticamente significativos con ABC 0,76 [IC 95 % 0,64-0,88] ($p < 0,001$) (**Figura 35**). La PCT mostró valores estadísticamente significativos con ABC 0,84 [IC 95 % 0,76-0,93] ($p < 0,001$) (**Figura 36**). Y la MR-

proADM también mostró valores estadísticamente significativos con ABC 0,87 [IC 95 % 0,81-0,94] ($p < 0,001$) (**Figura 37**).

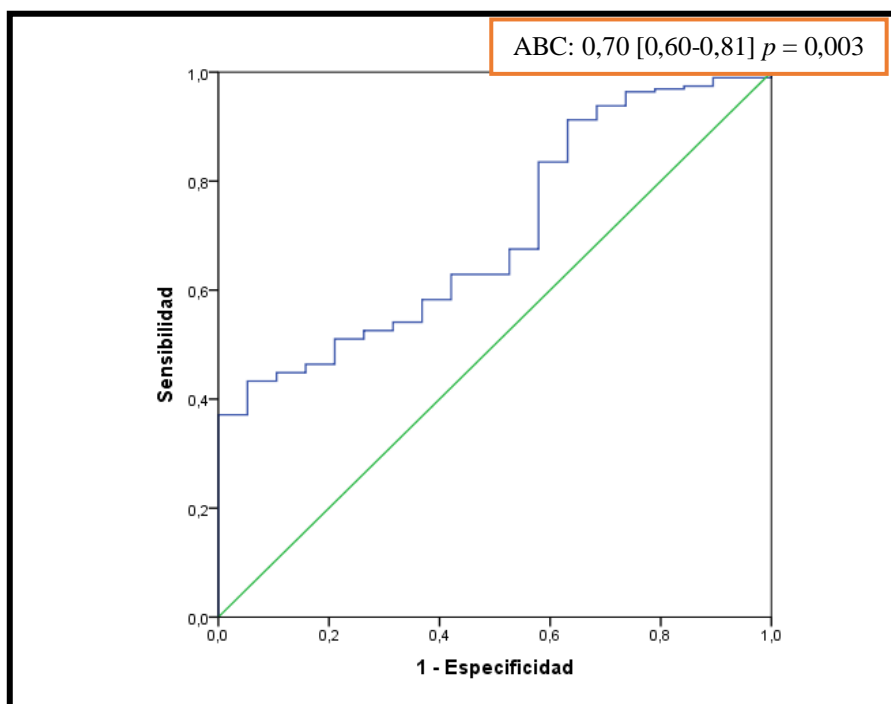


Figura 34: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCR para detectar el fallo orgánico con $SOFA \geq 1$.

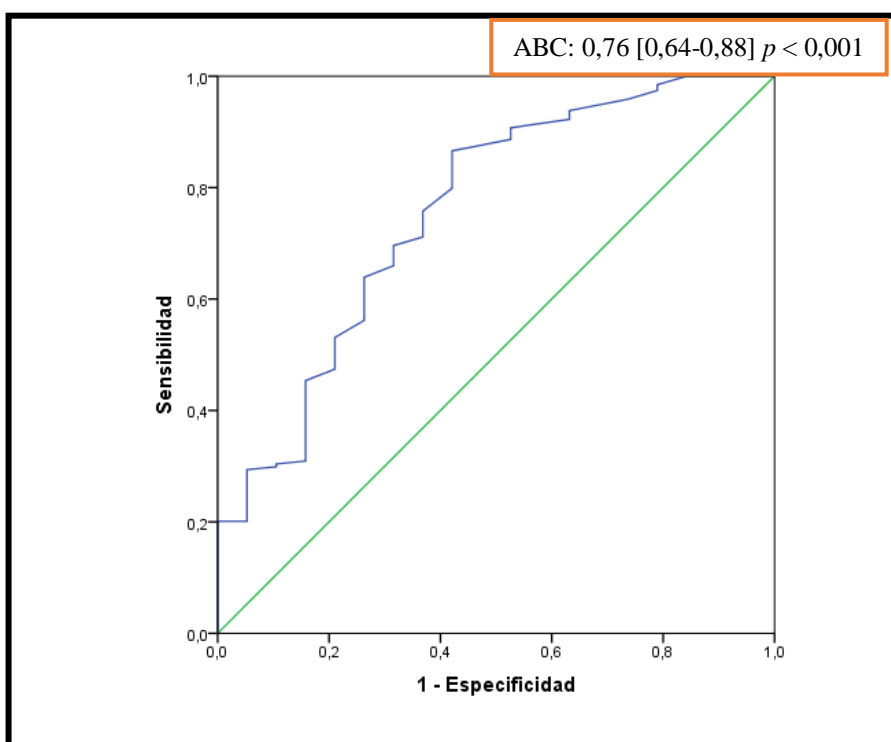


Figura 35: ABC para evaluar el valor predictivo del lactato para detectar el fallo orgánico con $SOFA \geq 1$.

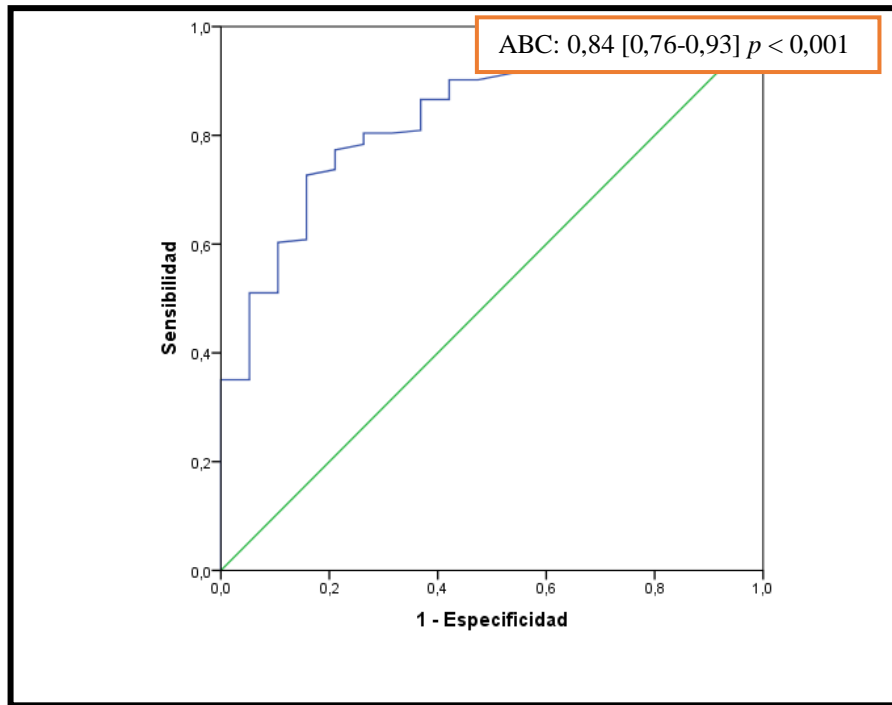


Figura 36: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCT para detectar el fallo orgánico con SOFA ≥ 1 .

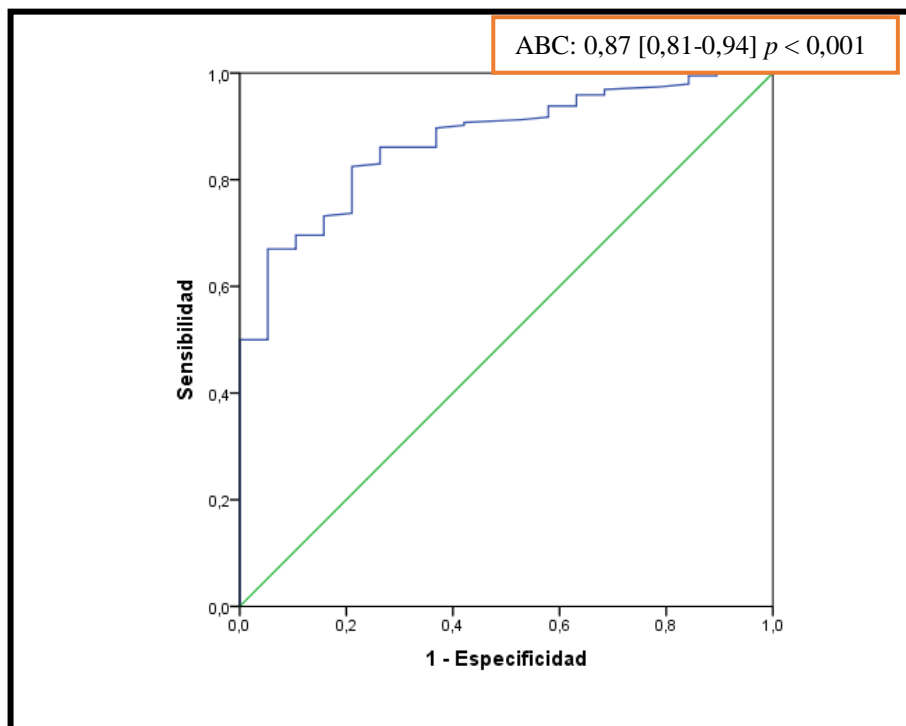
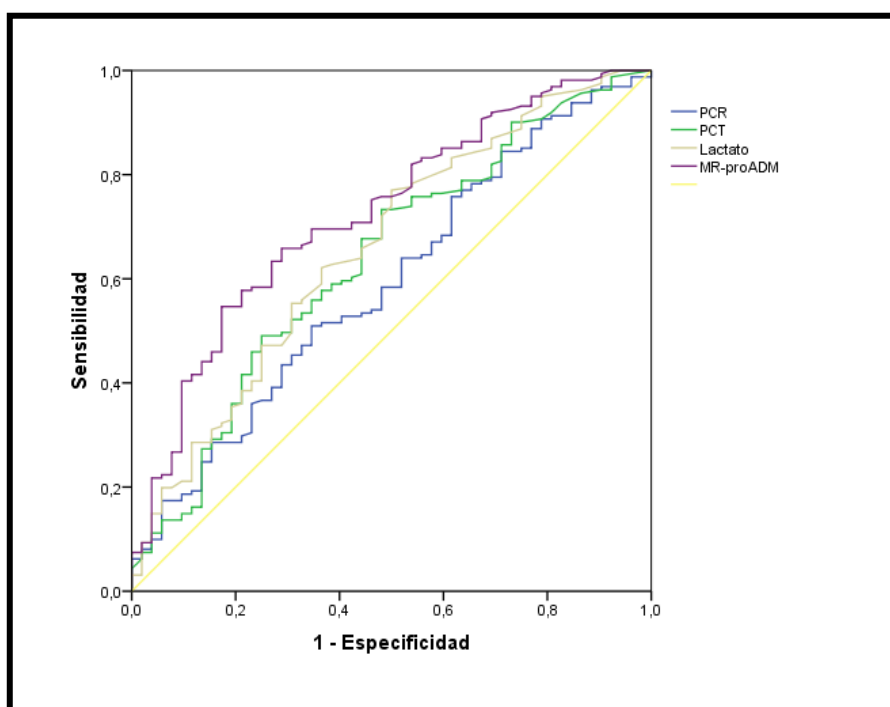


Figura 37: ABC para evaluar el valor predictivo de la MR-proADM para detectar el fallo orgánico con SOFA ≥ 1 .

Los datos mostrados según las ABC demostraron que MR-proADM fue el biomarcador que mejor detectó el fallo orgánico. Por lo tanto con ayuda de este biomarcador podríamos diferenciar a los pacientes que presentaron fallo orgánico de los que no lo presentaron.

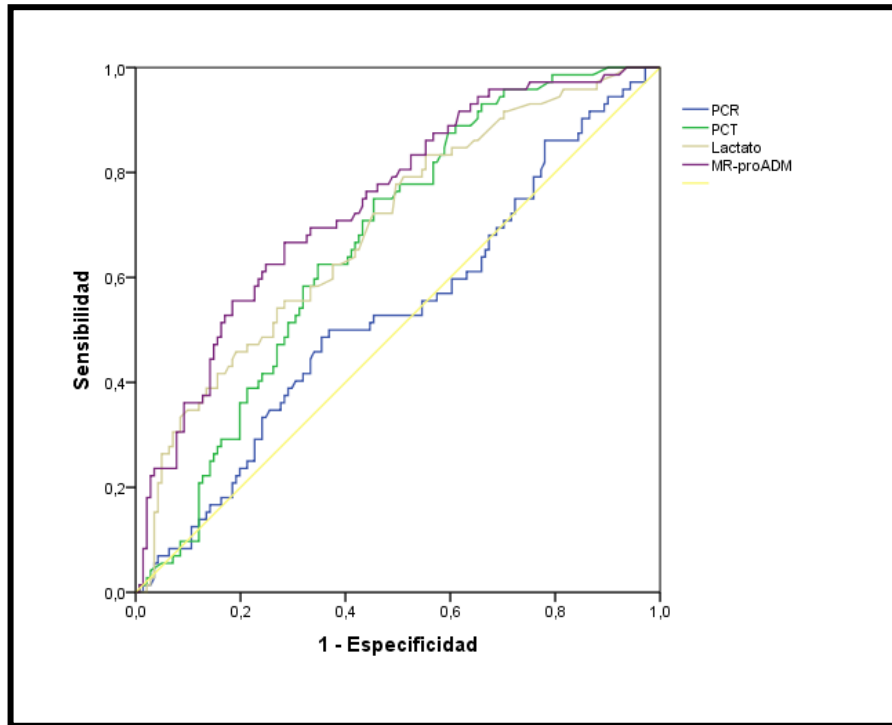
V.4. ABC DE LOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR CADA FALLO DE ÓRGANO ESPECÍFICO

En las **Figuras 38-43**, se observa el ABC de cada uno de los biomarcadores para detectar la presencia de cada tipo de fallo de órgano en pacientes con infección, sepsis o SS.



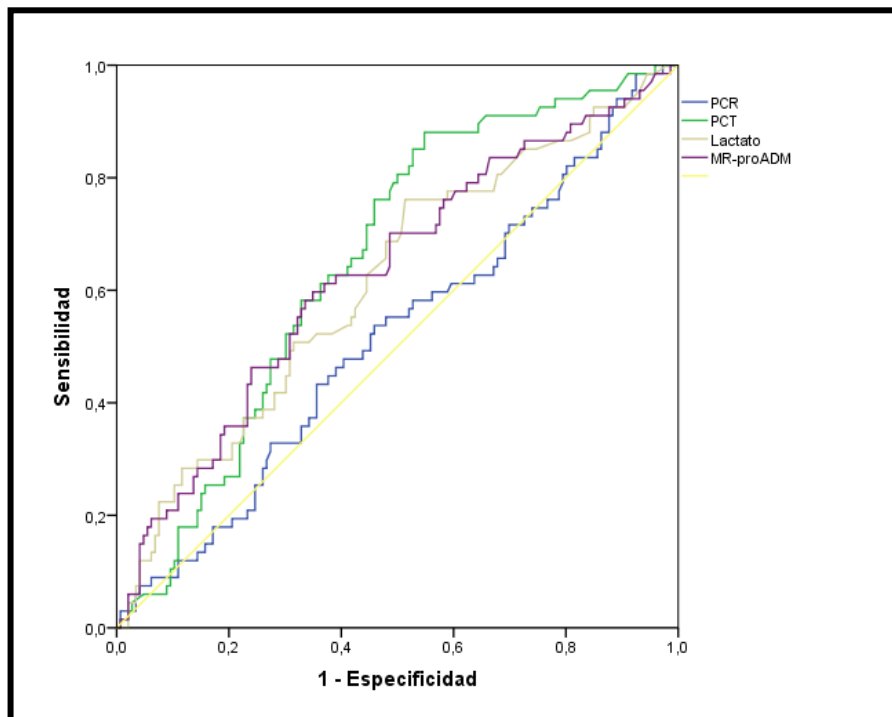
Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor ρ
PCR	0,59 [0,50-0,68]	0,048
PCT	0,64 [0,55-0,72]	0,003
Lactato	0,66 [0,57-0,74]	0,001
MR-proADM	0,72 [0,64-0,80]	< 0,001

Figura 38: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo respiratorio.



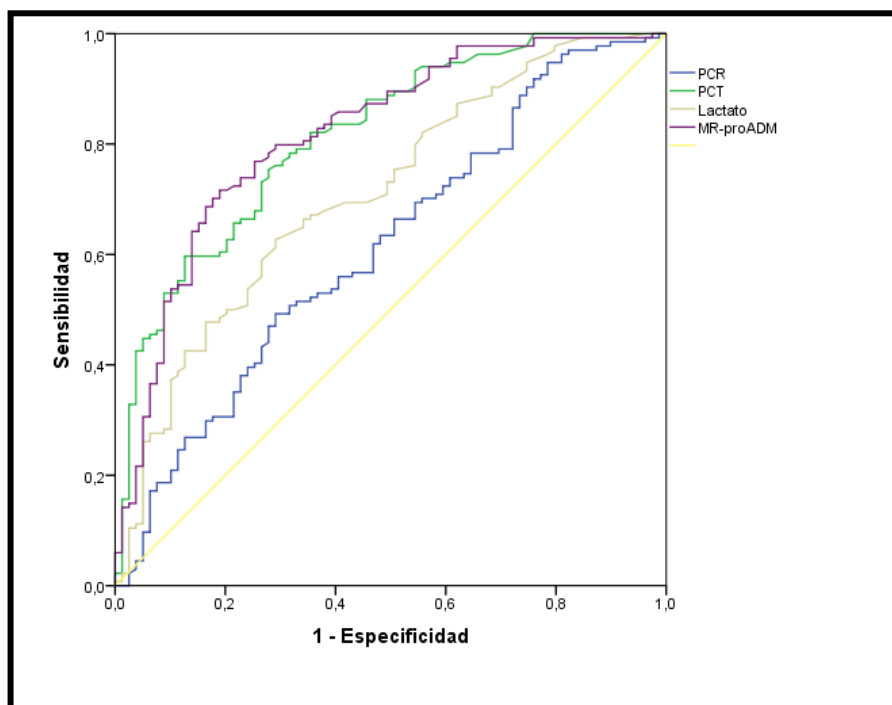
Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor ρ
PCR	0,53 [0,45-0,61]	0,458
PCT	0,67 [0,59-0,74]	< 0,001
Lactato	0,69 [0,62-0,76]	< 0,001
MR-proADM	0,74 [0,67-0,81]	< 0,001

Figura 39: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo en la coagulación.



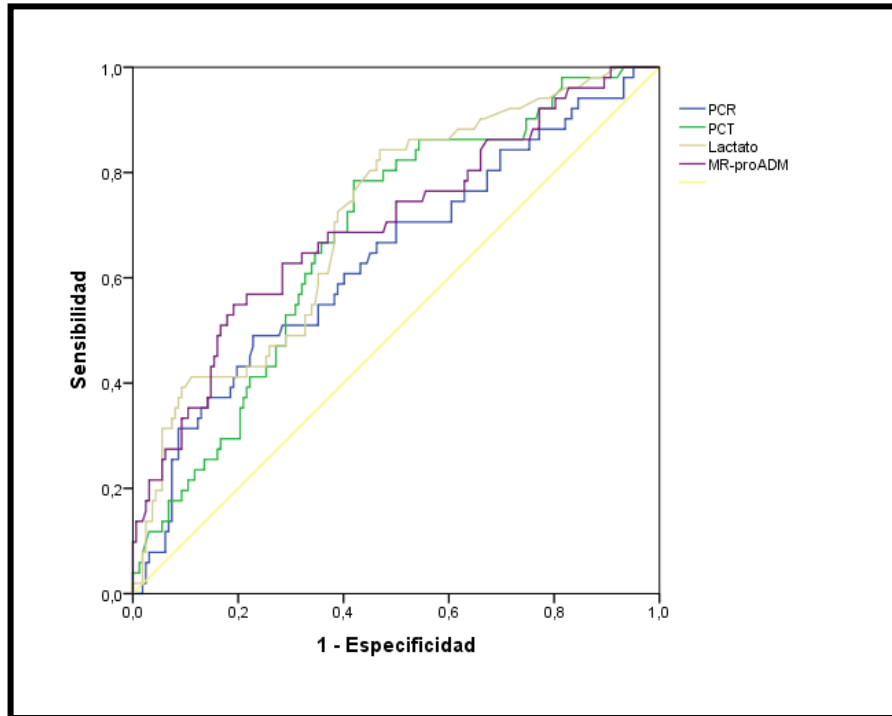
Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor ρ
PCR	0,51 [0,43-0,59]	0,719
PCT	0,66 [0,58-0,73]	< 0,001
Lactato	0,61 [0,53-0,69]	0,007
MR-proADM	0,63 [0,55-0,71]	0,002

Figura 40: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo hepático.



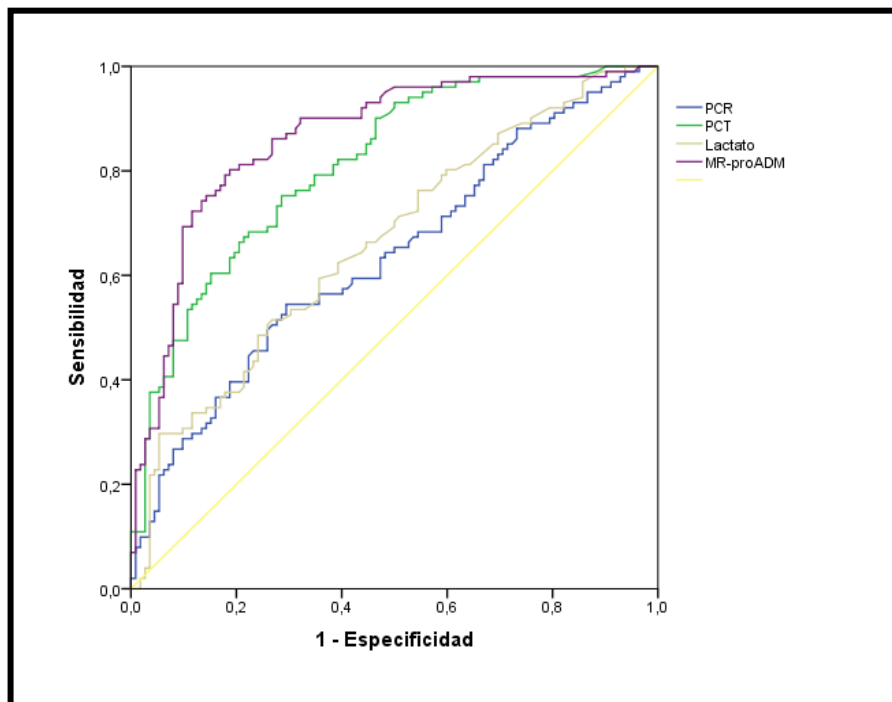
Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor ρ
PCR	0,61 [0,53-0,69]	0,005
PCT	0,81 [0,75-0,87]	< 0,001
Lactato	0,71 [0,64-0,78]	< 0,001
MR-proADM	0,82 [0,76-0,88]	< 0,001

Figura 41: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo cardiovascular.



Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor ρ
PCR	0,64 [0,54-0,72]	0,003
PCT	0,68 [0,59-0,76]	< 0,001
Lactato	0,71 [0,63-0,79]	< 0,001
MR-proADM	0,70 [0,61-0,78]	< 0,001

Figura 42: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo neurológico.



Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor p
PCR	0,64 [0,56-0,71]	0,001
PCT	0,81 [0,75-0,86]	< 0,001
Lactato	0,66 [0,59-0,73]	< 0,001
MR-proADM	0,87 [0,82-0,92]	< 0,001

Figura 43: ABC para evaluar la capacidad de los biomarcadores para detectar el fallo renal.

Los datos mostrados según las ABC demostraron que la MR-proADM fue el biomarcador que presentó una mejor área para detectar el fallo respiratorio con ABC 0,72 [IC 95 % 0,64-0,80] ($p < 0,001$), el fallo en la coagulación con ABC 0,74 [IC 95 % 0,67-0,81] ($p < 0,001$), el fallo cardiovascular con ABC 0,82 [IC 95 % 0,76-0,88] ($p < 0,001$) y para el fallo renal con ABC 0,87 [IC 95 % 0,82-0,92] ($p < 0,001$). El lactato fue el biomarcador que presentó la mejor área para detectar el fallo neurológico con ABC 0,71 [IC 95 % 0,63-0,79] ($p < 0,001$). Y la PCT fue el biomarcador que presentó la mejor área para detectar el fallo hepático con ABC 0,66 [IC 95 % 0,58-0,73] ($p < 0,001$).

V.5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL

V.5.1. Análisis de regresión lineal univariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores

Mediante un modelo de regresión lineal univariante se analizaron los cuatro biomarcadores relacionándolos con cada fallo de órgano específico evaluado en la escala clínica de gravedad SOFA. En este análisis se obtuvo el siguiente modelo de regresión (**Tabla 16**).

Tabla 16: Análisis de regresión lineal univariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.

Biomarcador (In)	Fallo de órgano	B	ES	valor ρ
PCR	Respiratorio	0,20	0,08	0,016
	Coagulación	$1,43 \times 10^{-5}$	0,07	NS
	Hepático	0,02	0,05	NS
	Cardiovascular	0,36	0,11	0,002
	Neurológico	0,14	0,06	0,020
	Renal	0,15	0,07	0,044
PCT	Respiratorio	0,10	0,04	0,007
	Coagulación	0,10	0,03	0,001
	Hepático	0,09	0,02	< 0,001
	Cardiovascular	0,43	0,04	< 0,001
	Neurológico	0,07	0,03	0,007
	Renal	0,24	0,03	< 0,001
Lactato	Respiratorio	0,40	0,12	< 0,001
	Coagulación	0,38	0,08	< 0,001
	Hepático	0,16	0,07	0,017
	Cardiovascular	0,60	0,14	< 0,001
	Neurológico	0,28	0,07	< 0,001
	Renal	0,36	0,10	< 0,001
MR-proADM	Respiratorio	0,52	0,08	< 0,001
	Coagulación	0,42	0,06	< 0,001
	Hepático	0,20	0,06	< 0,001
	Cardiovascular	1,03	0,10	< 0,001
	Neurológico	0,16	0,06	0,011
	Renal	0,75	0,06	< 0,001

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina. B: coeficiente de regresión no estandarizado. ES: error estándar. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión lineal univariante mostraron que la PCR se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el fallo de órgano respiratorio, cardiovascular, neurológico y renal. El resto de biomarcadores PCT, lactato y MR-proADM presentaron una significación estadísticamente significativa con los seis fallos de órgano específicos evaluados en la escala clínica de gravedad SOFA: fallo respiratorio, fallo en la coagulación, fallo hepático, fallo cardiovascular, fallo neurológico y fallo renal.

V.5.2. Análisis de regresión lineal multivariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores

Con el objetivo de conocer cuál era la influencia de detección de cada biomarcador sobre el fallo de órgano específico en los pacientes, se realizó un modelo de regresión lineal multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellos fallos de órgano que habían mostrado un valor $\rho < 0,05$ en el análisis de regresión lineal univariante. Además, estas variables se ajustaron por el resto de fallos de órgano obteniendo el siguiente modelo de regresión lineal multivariante (**Tabla 17**).

Tabla 17: Análisis de regresión lineal multivariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.

Biomarcador (In)	Fallo de órgano	B	ES	valor ρ
PCR	Respiratorio	0,10	0,08	NS
	Coagulación	-0,07	0,06	NS
	Hepático	0,02	0,05	NS
	Cardiovascular	0,24	0,10	0,017
	Neurológico	0,10	0,06	NS
	Renal	0,03	0,07	NS
PCT	Respiratorio	-0,02	0,05	NS
	Coagulación	-0,03	0,03	NS
	Hepático	0,07	0,03	0,013
	Cardiovascular	0,35	0,05	< 0,001
	Neurológico	0,06	0,03	NS
	Renal	0,16	0,04	< 0,001
Lactato	Respiratorio	0,20	0,11	NS
	Coagulación	0,23	0,08	0,003
	Hepático	0,02	0,06	NS
	Cardiovascular	0,25	0,14	NS
	Neurológico	0,26	0,08	0,001
	Renal	0,11	0,09	NS
MR-proADM	Respiratorio	0,42	0,12	0,001
	Coagulación	0,31	0,09	0,001
	Hepático	0,05	0,08	NS
	Cardiovascular	0,83	0,14	< 0,001
	Neurológico	0,10	0,10	NS
	Renal	0,70	0,08	< 0,001

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina. B: coeficiente de regresión no estandarizado. ES: error estándar. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión multivariante mostraron que la PCR fue capaz de detectar el fallo cardiovascular independientemente del resto de fallos de órgano. La PCT fue capaz de detectar el fallo hepático, fallo cardiovascular y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. El lactato fue capaz de detectar el fallo en la coagulación y el fallo neurológico independientemente del resto de fallos de órgano. Por último, MR-proADM fue capaz de detectar el fallo respiratorio, fallo en la coagulación, fallo cardiovascular y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. Por lo tanto, MR-proADM fue el biomarcador que predijo mayor número de fallos de órgano (cuatro), independientemente del resto de fallos de órgano.

V.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

V.6.1. Análisis de regresión logística binaria univariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores

Mediante un modelo de regresión logística binaria univariante se analizaron los cuatro biomarcadores relacionándolos con cada fallo de órgano específico evaluado en la escala clínica de gravedad SOFA. En este análisis se obtuvo el siguiente modelo de regresión (**Tabla 18**).

Tabla 18: Análisis de regresión logística binaria univariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.

Biomarcador (ln)	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor ρ
PCR	Respiratorio	0,26	1,30	0,99-1,69	NS
	Coagulación	0,12	1,13	0,86-1,48	NS
	Hepático	0,10	1,11	0,84-1,46	NS
	Cardiovascular	0,42	1,53	1,17-1,99	0,002
	Neurológico	0,44	1,55	1,05-2,28	0,026
	Renal	0,44	1,56	1,16-2,08	0,003
PCT	Respiratorio	0,21	1,23	1,07-1,41	0,003
	Coagulación	0,26	1,30	1,14-1,47	< 0,001
	Hepático	0,23	1,26	1,11-1,44	< 0,001
	Cardiovascular	0,57	1,77	1,50-2,10	< 0,001
	Neurológico	0,29	1,33	1,15-1,54	< 0,001
	Renal	0,57	1,77	1,51-2,09	< 0,001
Lactato	Respiratorio	0,87	2,38	1,39-4,07	0,002
	Coagulación	0,67	1,96	1,34-2,86	0,001
	Hepático	0,36	1,43	1,02-2,01	0,041
	Cardiovascular	1,02	2,77	1,70-4,51	< 0,001
	Neurológico	0,84	2,30	1,52-3,49	< 0,001
	Renal	0,62	1,86	1,27-2,73	0,001

Continúa.

Continuación.					
Biomarcador (ln)	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor ρ
MR-proADM	Respiratorio	0,88	2,41	1,67-3,50	< 0,001
	Coagulación	0,92	2,50	1,79-3,49	< 0,001
	Hepático	0,44	1,56	1,16-2,10	0,003
	Cardiovascular	1,42	4,12	2,74-6,20	< 0,001
	Neurológico	0,76	2,13	1,51-3,01	< 0,001
	Renal	1,77	5,87	3,72-9,28	< 0,001

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina. *B*: coeficiente de regresión no estandarizado OR: odds ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión univariante mostraron que la PCR se relacionaba de forma estadísticamente significativa con los fallos de órgano cardiovascular, neurológico y renal. El resto de biomarcadores PCT, lactato y MR-proADM presentaron una relación estadísticamente significativa con los seis fallos de órgano específicos evaluados en la escala clínica de gravedad SOFA: fallo respiratorio, fallo en la coagulación, fallo hepático, fallo cardiovascular, fallo neurológico y fallo renal.

V.6.2. Análisis de regresión logística binaria multivariante de los fallos de órgano con los diferentes biomarcadores

Con el objetivo de ponderar cuál era la influencia de detección de cada biomarcador sobre cada fallo de órgano específico en los pacientes, se realizó un modelo de regresión logística binaria multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellos fallos de órgano que habían mostrado un valor $\rho < 0,05$ en el análisis de regresión logística binaria univariante. Además, estas variables se ajustaron por cada biomarcador y por el resto de fallos de órgano obteniendo el siguiente modelo de regresión logística multivariante (**Tabla 19**).

Resultados

Tabla 19: Análisis de regresión logística binaria multivariante entre los biomarcadores y los diferentes fallos de órgano.

Biomarcador (ln)	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor ρ
PCR	Respiratorio	0,10	1,10	0,82-1,48	NS
	Coagulación	-0,07	0,94	0,66-1,32	NS
	Hepático	0,03	1,03	0,74-1,42	NS
	Cardiovascular	0,28	1,33	0,98-1,79	NS
	Neurológico	0,32	1,37	0,91-2,06	NS
	Renal	0,37	1,38	0,98-1,93	NS
PCT	Respiratorio	0,04	1,04	0,86-1,25	NS
	Coagulación	0,02	1,02	0,85-1,23	NS
	Hepático	0,18	1,20	0,99-1,45	NS
	Cardiovascular	0,49	1,64	1,36-1,99	< 0,001
	Neurológico	0,17	1,19	0,98-1,44	NS
	Renal	0,46	1,58	1,32-1,89	< 0,001
Lactato	Respiratorio	0,40	1,49	0,84-2,62	NS
	Coagulación	0,44	1,56	1,04-2,33	0,033
	Hepático	0,04	1,04	0,67-1,61	NS
	Cardiovascular	0,61	1,83	1,09-3,08	0,022
	Neurológico	0,63	1,87	1,22-2,85	0,004
	Renal	0,11	1,11	0,74-1,67	NS
MR-proADM	Respiratorio	0,79	2,20	1,28-3,78	0,004
	Coagulación	0,75	2,12	1,31-3,44	0,002
	Hepático	-0,03	0,97	0,60-1,56	NS
	Cardiovascular	1,16	3,19	1,94-5,25	< 0,001
	Neurológico	0,51	1,66	1,02-2,70	0,04
	Renal	1,59	4,92	2,93-8,24	< 0,001

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina. B: coeficiente de regresión no estandarizado. OR: odds ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión multivariante mostraron que la PCR no fue capaz de detectar ninguno de los seis fallos de órgano específicos. La PCT fue capaz de detectar el fallo cardiovascular y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. El lactato fue capaz de detectar el fallo en la coagulación, fallo cardiovascular y fallo neurológico independientemente del resto de fallos de órgano. Por último la MR-proADM fue capaz de detectar el fallo respiratorio, fallo en la coagulación, fallo

cardiovascular, fallo neurológico y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. Por lo tanto, la MR-proADM fue el biomarcador con mayor capacidad para detectar los diferentes fallos de órgano, cinco de los seis fallos evaluados en la escala SOFA.

Gráficamente en el siguiente *heat map* se representaron las ORs de los fallos de órgano que obtuvieron un valor $p < 0,05$ con cada biomarcador en el análisis de regresión logística binaria multivariante (**Figura 44**).

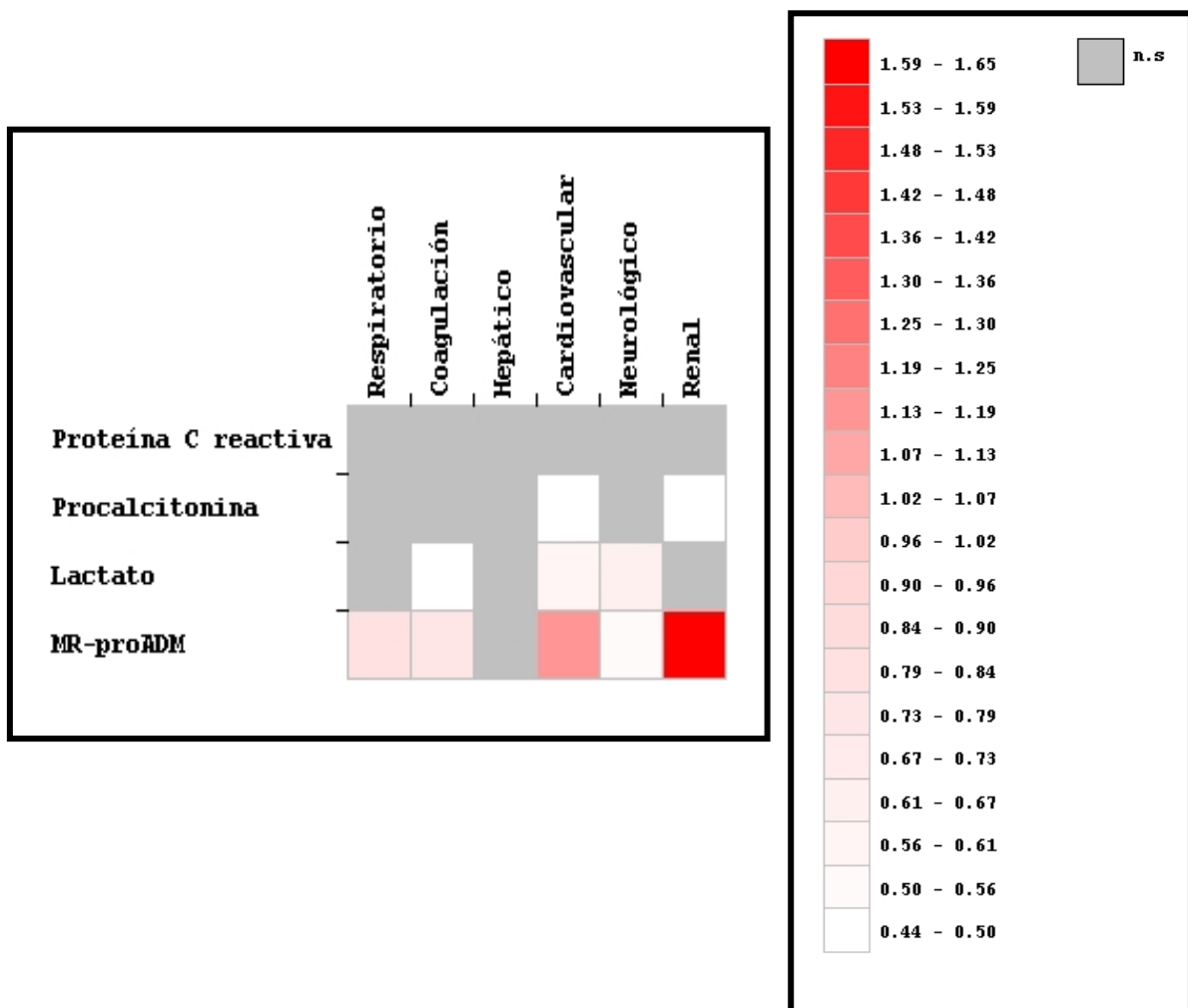


Figura 44: Heat map de los biomarcadores vs fallos de órgano específicos. En el *heat map* se representaron las odds ratio. La escala de color rojo representó la magnitud de asociación entre los biomarcadores y los tipos de fallos de órgano específicos. Las asociaciones no significativas se representaron en color gris.

A continuación se analizó la capacidad de cada biomarcador para detectar significativamente los tipos de fallos de órgano específicos obtenidos en el análisis de regresión

logística binaria multivariante. Para ello se calculó el punto de corte óptimo de ABC, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo obteniendo los siguientes resultados (**Tabla 20**):

Tabla 20: Capacidad de cada biomarcador para detectar cada tipo de fallo de órgano.

Biomarcador (In)	Fallo de órgano	OOP	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
MR-proADM	Respiratorio	1,78	66	71	88	40
Lactato	Coagulación	2,26	56	72	50	76
MR-proADM	Coagulación	3,2	67	72	54	80
Lactato	Cardiovascular	1,83	62	71	79	53
PCT	Cardiovascular	1,41	75	72	82	63
MR-proADM	Cardiovascular	2,2	71	81	86	62
Lactato	Neurológico	1,9	72	61	37	88
MR-proADM	Neurológico	3,97	63	72	41	86
PCT	Renal	2,66	75	71	70	76
MR-proADM	Renal	2,52	80	81	79	82

PCT: procalcitonina. MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina. OOP: punto de corte óptimo de las ABC. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

Los datos obtenidos en el análisis demostraron que salvo la MR-proADM para detectar el fallo renal, la sensibilidad de los biomarcadores analizados para detectar cada fallo de órgano específico no llegaba ni al 80 % a pesar de que la especificidad era superior al 70 % en la gran mayoría de los casos.

V.7. ABC PARA PREDECIR MORTALIDAD HOSPITALARIA

V.7.1. ABC de los biomarcadores

En las **Figuras 45-48**, se observa el ABC de cada uno de los biomarcadores para evaluar su valor como predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con infección, sepsis o SS. En tres de los cuatro biomarcadores estudiados, se encontraron valores estadísticamente significativos para la predicción de mortalidad. Los niveles de PCT mostraron valores significativos con ABC 0,62 [IC 95 % 0,54-0,70] ($p = 0,007$) (**Figura 46**). Los niveles de lactato mostraron valores significativos con ABC 0,69 [IC 95 % 0,61-0,78] ($p < 0,001$) (**Figura 47**). Y los niveles de la MR-proADM mostraron valores significativos con ABC 0,79 [IC 95 % 0,72-0,86] ($p < 0,001$) (**Figura 48**).

Resultados

La PCR fue el único biomarcador que no mostró valores estadísticamente significativos con ABC 0,54 [IC 95 % 0,45-0,63] ($p = 0,372$) (**Figura 45**).

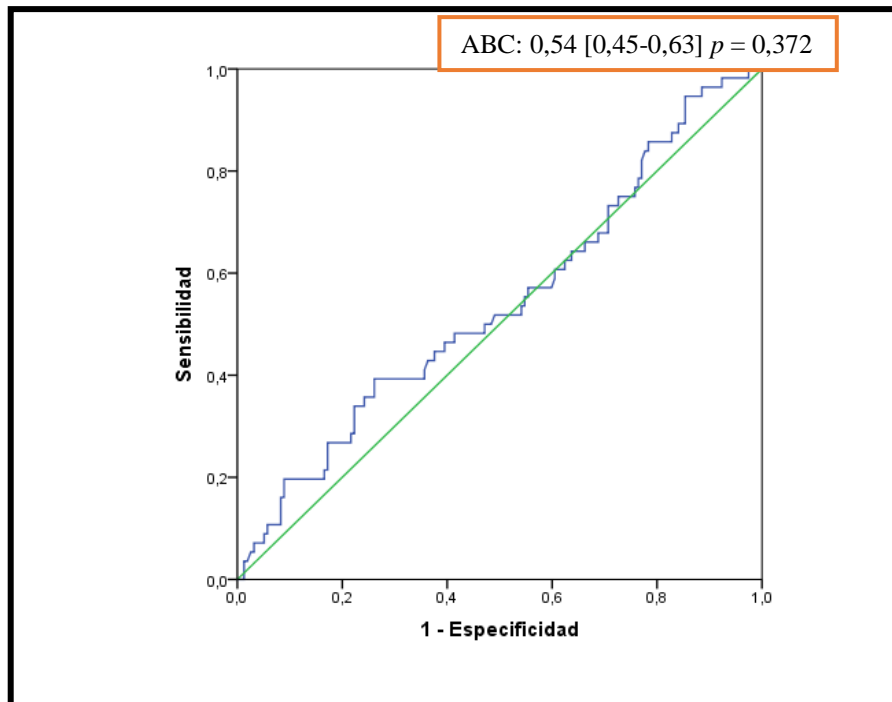


Figura 45: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCR al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.

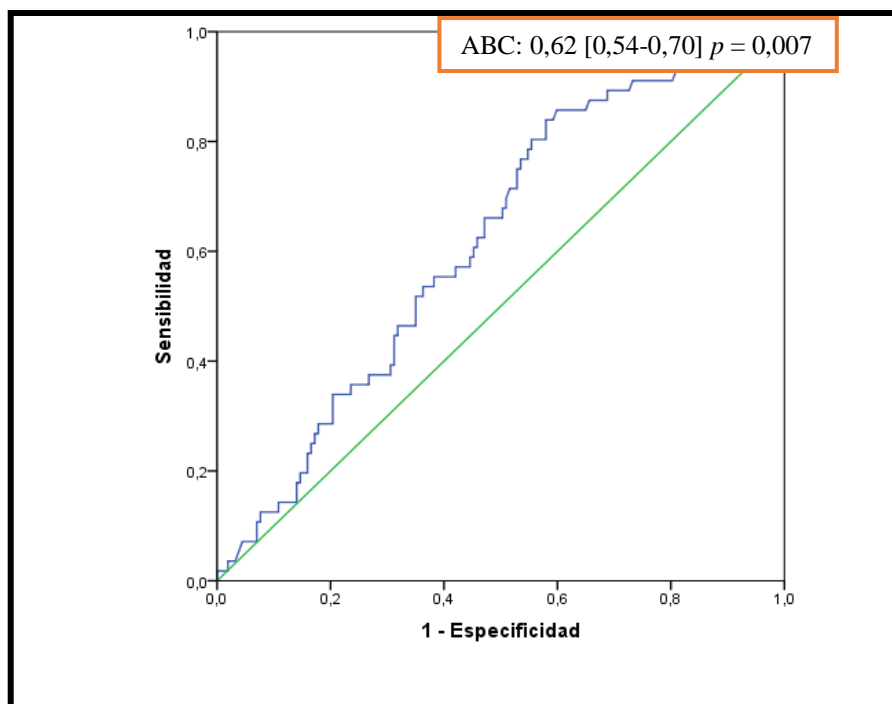


Figura 46: ABC para evaluar el valor predictivo de la PCT al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.

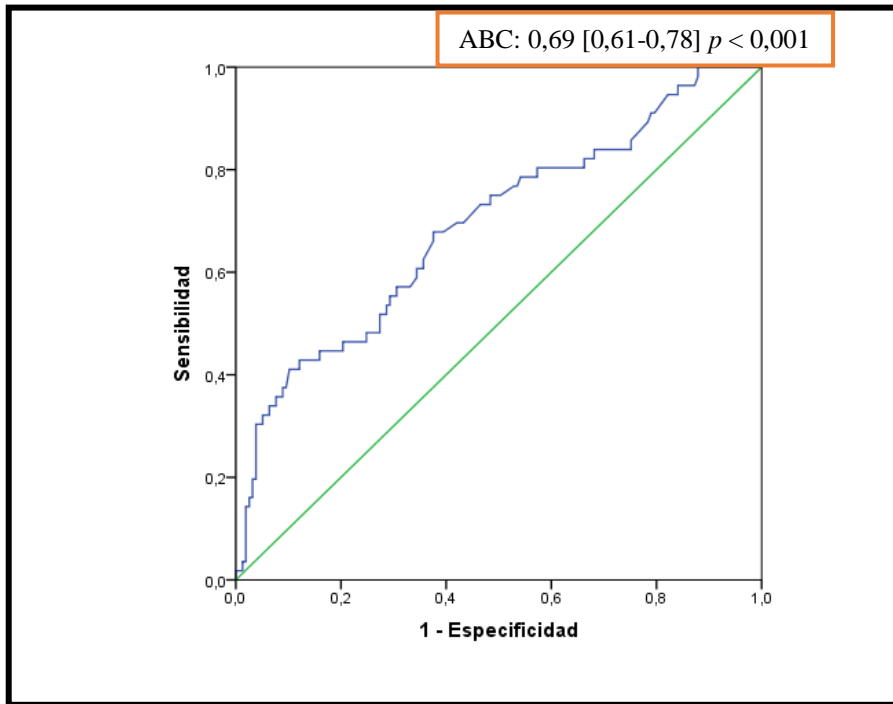


Figura 47: ABC para evaluar el valor predictivo del lactato al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.

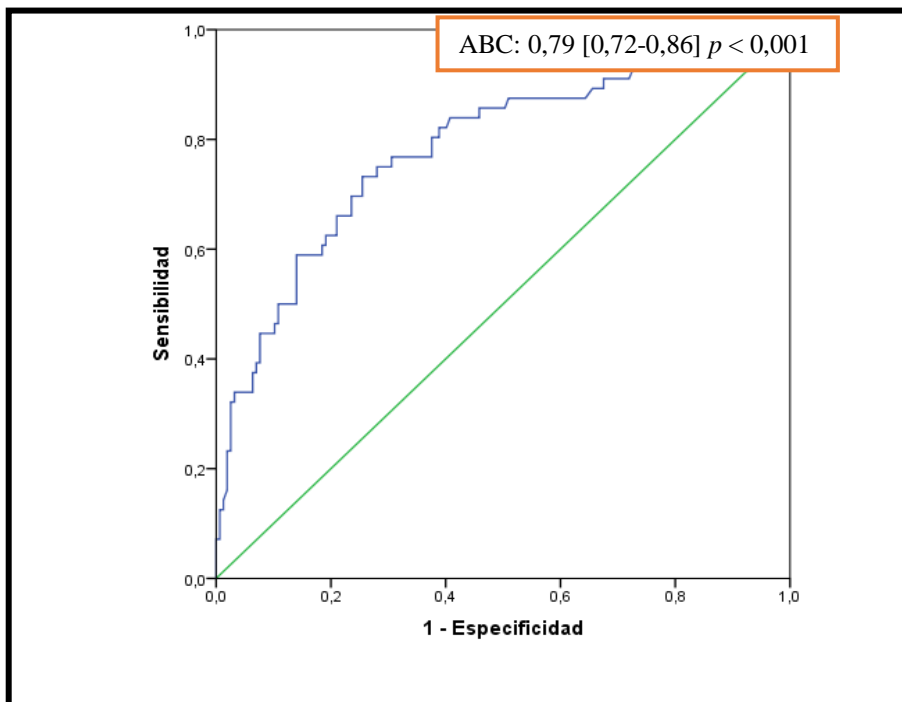
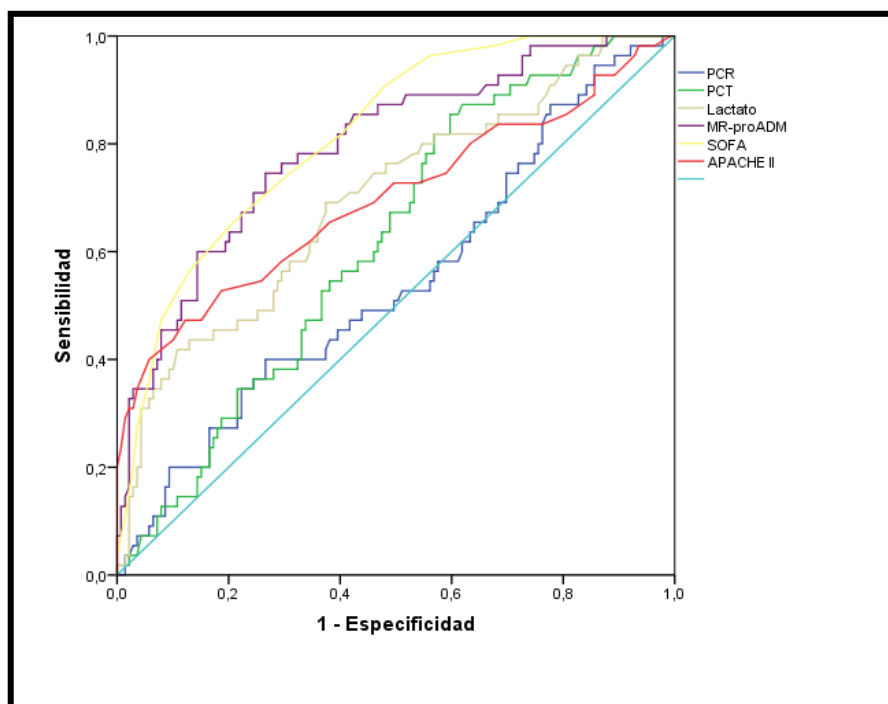


Figura 48: ABC para evaluar el valor predictivo de la MR-proADM al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.

Los datos mostrados según las ABC demostraron que la MR-proADM fue el único biomarcador que presentó un valor aceptable (0,79) como marcador predictor de mortalidad hospitalaria.

V.7.2. ABC de los biomarcadores y escalas de gravedad: SOFA y APACHE II

En la **Figura 49** se representaron las ABC de los cuatro biomarcadores y las escalas SOFA y APACHE II para predecir mortalidad hospitalaria.



Biomarcador (ln)	ABC [IC 95 %]	valor ρ
PCR	0,54 [0,45-0,64]	0,345
PCT	0,62 [0,54-0,70]	0,01
Lactato	0,70 [0,62-0,78]	< 0,001
MR-proADM	0,79 [0,72-0,86]	< 0,001
Escala de puntuación	ABC [IC 95 %]	valor ρ
SOFA	0,81 [0,75-0,88]	< 0,001
APACHE II	0,69 [0,60-0,79]	< 0,001

Figura 49: ABC para evaluar el valor predictivo de los cuatro biomarcadores de infección y las escalas SOFA y APACHE II al diagnóstico en la mortalidad hospitalaria.

Los datos mostrados según las ABC demostraron que la escala SOFA fue la variable que presentó mayor valor pronóstico de mortalidad hospitalaria, obteniendo un valor superior a la MR-proADM (0,79). La escala APACHE II presentó un área (0,69) inferior a la escala SOFA

y a los biomarcadores MR-proADM y lactato. Por lo tanto, su valor como marcador pronóstico fue menor que el SOFA.

V.8. COMORBILIDADES

V.8.1. Análisis de regresión lineal univariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades

Mediante un modelo de regresión lineal univariante se analizaron las diferentes comorbilidades relacionándolas con cada fallo de órgano específico evaluado en la escala clínica de gravedad SOFA. En este análisis se obtuvo el siguiente modelo de regresión (**Tabla 21**).

Tabla 21: Análisis de regresión lineal univariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	ES	valor ρ
Diabetes	Respiratorio	-0,05	0,24	NS
	Coagulación	0,02	0,19	NS
	Hepático	-0,05	0,15	NS
	Cardiovascular	0,15	0,32	NS
	Neurológico	0,43	0,16	0,009
	Renal	0,51	0,21	0,018
Hipertensión	Respiratorio	0,16	0,19	NS
	Coagulación	-0,13	0,15	NS
	Hepático	-0,09	0,12	NS
	Cardiovascular	0,59	0,25	0,017
	Neurológico	0,39	0,13	0,002
	Renal	0,46	0,16	0,006
EPOC	Respiratorio	0,89	0,29	0,002
	Coagulación	0,21	0,23	NS
	Hepático	0,03	0,19	NS
	Cardiovascular	0,10	0,39	NS
	Neurológico	0,12	0,20	NS
	Renal	-0,06	0,26	NS
Cardiopatía	Respiratorio	-0,07	0,24	NS
	Coagulación	0,24	0,19	NS
	Hepático	0,09	0,15	NS
	Cardiovascular	0,90	0,32	0,005
	Neurológico	0,15	0,16	NS
	Renal	0,85	0,21	< 0,001

Continúa.

Continuación.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	ES	valor ρ
IRC	Respiratorio	0,11	0,38	NS
	Coagulación	-0,01	0,29	NS
	Hepático	0,06	0,24	NS
	Cardiovascular	0,82	0,50	NS
	Neurológico	0,30	0,26	NS
	Renal	1,53	0,32	< 0,001
Inmunodepresión	Respiratorio	0,68	0,24	0,004
	Coagulación	1,06	0,17	< 0,001
	Hepático	0,18	0,15	NS
	Cardiovascular	1,12	0,31	< 0,001
	Neurológico	0,22	0,16	NS
	Renal	0,19	0,21	NS
Neoplasia	Respiratorio	0,25	0,23	NS
	Coagulación	0,74	0,18	< 0,001
	Hepático	0,10	0,15	NS
	Cardiovascular	0,74	0,31	0,017
	Neurológico	0,08	0,16	NS
	Renal	0,01	0,21	NS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. IRC: Insuficiencia Renal Crónica. B: coeficiente de regresión no estandarizado. ES: error estándar. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión univariante mostraron que la diabetes se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el fallo neurológico y el fallo renal. La hipertensión se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el fallo cardiovascular, fallo neurológico y el fallo renal. La EPOC se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el fallo respiratorio. La cardiopatía se relacionaba significativamente con el fallo cardiovascular y el fallo renal. La IRC se relacionaba significativamente con el fallo renal. La inmunodepresión se relacionaba significativamente con el fallo respiratorio, fallo en la coagulación y fallo cardiovascular. Por último, la neoplasia se relacionaba significativamente con el fallo en la coagulación y el fallo cardiovascular.

V.8.2. Análisis de regresión lineal multivariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades

Con el objetivo de ponderar cuál era la influencia de cada comorbilidad sobre cada fallo de órgano específico en los pacientes se realizó un modelo de regresión lineal multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellos fallos de órgano que habían mostrado un valor $\rho < 0,05$ en el análisis de regresión lineal univariante. Además, estas variables se ajustaron por el resto de fallos de órgano obteniendo el siguiente modelo de regresión lineal multivariante (**Tabla 22**).

Tabla 22: Análisis de regresión lineal multivariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	ES	valor ρ
Diabetes	Respiratorio	-0,28	0,23	NS
	Coagulación	0,02	0,16	NS
	Hepático	-0,12	0,14	NS
	Cardiovascular	-0,06	0,29	NS
	Neurológico	0,39	0,16	0,017
	Renal	0,44	0,19	0,025
Hipertensión	Respiratorio	-0,11	0,18	NS
	Coagulación	-0,15	0,13	NS
	Hepático	-0,10	0,11	NS
	Cardiovascular	0,42	0,23	NS
	Neurológico	0,34	0,13	0,009
	Renal	0,29	0,15	NS
EPOC	Respiratorio	0,83	0,27	0,002
	Coagulación	0,11	0,20	NS
	Hepático	0,05	0,16	NS
	Cardiovascular	-0,19	0,35	NS
	Neurológico	0,04	0,20	NS
	Renal	-0,23	0,24	NS
Cardiopatía	Respiratorio	-0,45	0,23	NS
	Coagulación	0,09	0,17	NS
	Hepático	-0,11	0,14	NS
	Cardiovascular	0,48	0,29	NS
	Neurológico	0,10	0,17	NS
	Renal	0,63	0,19	0,001

Continúa.

Resultados

Continuación.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	ES	valor p
IRC	Respiratorio	-0,35	0,36	NS
	Coagulación	-0,20	0,26	NS
	Hepático	-0,07	0,22	NS
	Cardiovascular	0,07	0,47	NS
	Neurológico	0,12	0,27	NS
	Renal	1,31	0,29	< 0,001
Inmunodepresión	Respiratorio	0,33	0,25	NS
	Coagulación	0,86	0,15	< 0,001
	Hepático	-0,24	0,14	NS
	Cardiovascular	0,63	0,31	0,042
	Neurológico	0,27	0,18	NS
	Renal	-0,35	0,21	NS
Neoplasia	Respiratorio	-0,01	0,23	NS
	Coagulación	0,61	0,15	< 0,001
	Hepático	-0,20	0,13	NS
	Cardiovascular	0,49	0,29	NS
	Neurológico	0,14	0,17	NS
	Renal	-0,30	0,19	NS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. IRC: Insuficiencia Renal Crónica.
 B: coeficiente de regresión no estandarizado. ES: error estándar. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión multivariante mostraron que la diabetes era una comorbilidad predictora de fallo neurológico y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. La hipertensión era una comorbilidad predictora de fallo neurológico independientemente del resto de fallos de órgano. La EPOC era una comorbilidad predictora de fallo respiratorio independientemente del resto de fallos de órgano. La cardiopatía y la IRC eran comorbilidades predictoras de fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. La inmunodepresión era una comorbilidad predictora del fallo en la coagulación y fallo cardiovascular independientemente del resto de fallos. Por último, la neoplasia era una comorbilidad predictora de fallo en la coagulación independientemente del resto de fallos de órgano. De las comorbilidades estudiadas únicamente dos, diabetes e inmunodepresión mostraron asociaciones significativas con dos fallos de órgano específicos.

V.8.3. Análisis de regresión logística binaria univariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades

Mediante un modelo de regresión logística univariante se analizaron las diferentes comorbilidades relacionándolas con cada fallo de órgano específico evaluado en la escala clínica de gravedad SOFA. En este análisis se analizó cada fallo de órgano comparado con la presencia de cada comorbilidad obteniendo el siguiente modelo de regresión (**Tabla 23**).

Tabla 23: Análisis de regresión logística binaria univariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor p
Diabetes	Respiratorio	-0,12	0,88	0,40-1,97	NS
	Coagulación	0,02	1,02	0,49-2,14	NS
	Hepático	-0,14	0,87	0,40-1,87	NS
	Cardiovascular	0,15	1,16	0,56-2,43	NS
	Neurológico	0,48	1,61	0,74-3,48	NS
	Renal	0,92	2,51	1,20-5,22	0,014
Hipertensión	Respiratorio	0,45	1,57	0,82-3,00	NS
	Coagulación	-0,07	0,94	0,53-1,67	NS
	Hepático	-0,15	0,87	0,48-1,55	NS
	Cardiovascular	0,57	1,76	0,99-3,13	NS
	Neurológico	0,86	2,37	1,25-4,49	0,009
	Renal	0,77	2,15	1,24-3,74	0,007
EPOC	Respiratorio	1,38	3,96	0,90-17,44	NS
	Coagulación	0,38	1,46	0,61-3,48	NS
	Hepático	0,10	1,10	0,45-2,72	NS
	Cardiovascular	0,19	1,20	0,49-2,96	NS
	Neurológico	0,31	1,36	0,53-3,48	NS
	Renal	0,31	1,36	0,58-3,18	NS
Cardiopatía	Respiratorio	0,09	1,09	0,48-2,49	NS
	Coagulación	0,64	1,91	0,94-3,86	NS
	Hepático	0,25	1,28	0,62-2,65	NS
	Cardiovascular	1,38	3,98	1,58-9,98	0,003
	Neurológico	0,87	2,40	1,14-5,03	0,021
	Renal	1,26	3,52	1,65-7,53	0,001
IRC	Respiratorio	-0,23	0,80	0,24-2,65	NS
	Coagulación	-0,26	0,77	0,23-2,55	NS
	Hepático	-0,15	0,86	0,26-2,86	NS
	Cardiovascular	1,33	3,79	0,83-17,38	NS
	Neurológico	1,26	3,52	1,17-10,58	0,025
	Renal	2,80	16,40	2,10-127,77	0,008

Continúa.

Continuación.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor ρ
Inmunodepresión	Respiratorio	1,55	4,70	1,38-15,99	0,013
	Coagulación	1,16	3,21	1,57-6,55	< 0,001
	Hepático	0,38	1,46	0,71-3,02	NS
	Cardiovascular	1,62	5,03	1,88-13,48	< 0,001
	Neurológico	0,73	2,07	0,98-4,38	NS
	Renal	0,19	1,21	0,61-2,42	NS
Neoplasia	Respiratorio	0,04	1,04	0,47-2,30	NS
	Coagulación	0,98	2,66	1,34-5,30	0,005
	Hepático	0,24	1,27	0,63-2,59	NS
	Cardiovascular	0,62	1,86	0,88-3,95	NS
	Neurológico	0,30	1,35	0,63-2,90	NS
	Renal	-0,11	0,90	0,45-1,76	NS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. IRC: Insuficiencia Renal Crónica.
 B: coeficiente de regresión no estandarizado. OR: odds ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión univariante mostraron que la diabetes se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el fallo renal. La hipertensión se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el fallo neurológico y fallo renal. La EPOC no se relacionaba de forma estadísticamente significativa con ningún fallo de órgano específico. La cardiopatía se relacionaba significativamente con el fallo cardiovascular, fallo neurológico y renal. La IRC se relacionaba significativamente con el fallo neurológico y fallo renal. La inmunodepresión se relacionaba significativamente con el fallo respiratorio, fallo en la coagulación y fallo cardiovascular. Por último, la neoplasia se relacionaba significativamente con el fallo en la coagulación.

V.8.4. Análisis de regresión logística binaria multivariante de los fallos de órgano con las diferentes comorbilidades

Con el objetivo de ponderar cuál era la influencia de cada comorbilidad sobre cada fallo de órgano específico en los pacientes se realizó un modelo de regresión logística multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellos fallos de órgano que habían mostrado un valor $\rho < 0,05$ en el análisis de regresión logística univariante. Además, estas variables se ajustaron por cada comorbilidad y por el resto de fallos de órgano obteniendo el siguiente modelo de regresión logística multivariante (**Tabla 24**).

Resultados

Tabla 24: Análisis de regresión logística binaria multivariante entre las comorbilidades y los diferentes fallos de órgano.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor ρ
Diabetes	Respiratorio	-0,59	0,55	0,22-1,38	NS
	Coagulación	-0,09	0,91	0,38-2,17	NS
	Hepático	-0,43	0,65	0,26-1,62	NS
	Cardiovascular	-0,21	0,81	0,35-1,90	NS
	Neurológico	0,48	1,61	0,69-3,73	NS
	Renal	1,01	2,78	1,21-6,28	0,016
Hipertensión	Respiratorio	0,01	1,01	0,49-2,08	NS
	Coagulación	-0,33	0,72	0,35-1,45	NS
	Hepático	-0,34	0,71	0,35-1,44	NS
	Cardiovascular	0,33	1,40	0,72-2,71	NS
	Neurológico	0,72	2,06	1,02-4,14	0,043
	Renal	0,67	1,95	1,03-3,71	0,041
EPOC	Respiratorio	1,35	3,87	0,82-18,22	NS
	Coagulación	0,35	1,42	0,52-3,84	NS
	Hepático	-0,04	0,96	0,33-2,84	NS
	Cardiovascular	-0,20	0,82	0,30-2,23	NS
	Neurológico	0,10	1,11	0,41-2,98	NS
	Renal	0,15	1,16	0,43-3,11	NS
Cardiopatía	Respiratorio	-0,73	0,48	0,18-1,30	NS
	Coagulación	0,32	1,37	0,58-3,22	NS
	Hepático	-0,39	0,68	0,27-1,67	NS
	Cardiovascular	1,06	2,89	1,06-7,92	0,039
	Neurológico	0,77	2,15	0,94-4,91	NS
	Renal	0,86	2,36	1,02-5,46	0,046
IRC	Respiratorio	-1,45	0,23	0,06-0,99	0,049
	Coagulación	-0,85	0,43	0,10-1,76	NS
	Hepático	-0,56	0,57	0,14-2,36	NS
	Cardiovascular	0,99	2,68	0,47-15,18	NS
	Neurológico	1,16	3,17	0,88-11,46	NS
	Renal	2,89	18,04	2,08-156,37	0,009

Continúa.

Continuación.

Comorbilidad	Fallo de órgano	B	OR	IC (95 %)	valor ρ
Inmunodepresión	Respiratorio	1,14	3,12	0,85-11,47	NS
	Coagulación	1,17	3,21	1,34-7,71	0,009
	Hepático	-0,08	0,92	0,38-2,23	NS
	Cardiovascular	1,43	4,18	1,43-12,26	0,009
	Neurológico	0,52	1,68	0,73-3,90	NS
	Renal	-0,85	0,43	0,18-1,01	NS
Neoplasia	Respiratorio	-0,28	0,75	0,31-1,84	NS
	Coagulación	1,18	3,27	1,41-7,60	0,006
	Hepático	-0,25	0,78	0,34-1,81	NS
	Cardiovascular	0,67	1,96	0,82-4,68	NS
	Neurológico	0,37	1,45	0,61-3,43	NS
	Renal	-0,75	0,47	0,21-1,10	NS

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. IRC: Insuficiencia Renal Crónica. B: coeficiente de regresión no estandarizado. OR: odds ratio. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. NS: No Significativo.

Los datos obtenidos en el análisis de regresión multivariante mostraron que la diabetes era una comorbilidad predictora de fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. La hipertensión era una comorbilidad predictora de fallo neurológico y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. La EPOC no fue capaz de predecir ningún tipo de fallo de órgano específico. La cardiopatía era una comorbilidad predictora de fallo cardiovascular y renal independientemente del resto de fallos de órgano. La IRC era una comorbilidad predictora de fallo respiratorio y renal independientemente del resto de fallos. La inmunodepresión era una comorbilidad predictora de fallo en la coagulación y de fallo cardiovascular independientemente del resto de fallos. Por último, la neoplasia era una comorbilidad predictora de fallo en la coagulación independientemente del resto de fallos de órgano. De las comorbilidades estudiadas, la hipertensión, cardiopatía, IRC e inmunodepresión mostraron asociaciones significativas con dos fallos de órgano específicos.

Gráficamente en el siguiente *heat map* se representaron las ORs de los fallos de órgano que obtuvieron un valor $\rho < 0,05$ con cada comorbilidad en el análisis de regresión logística binaria multivariante (**Figura 50**).

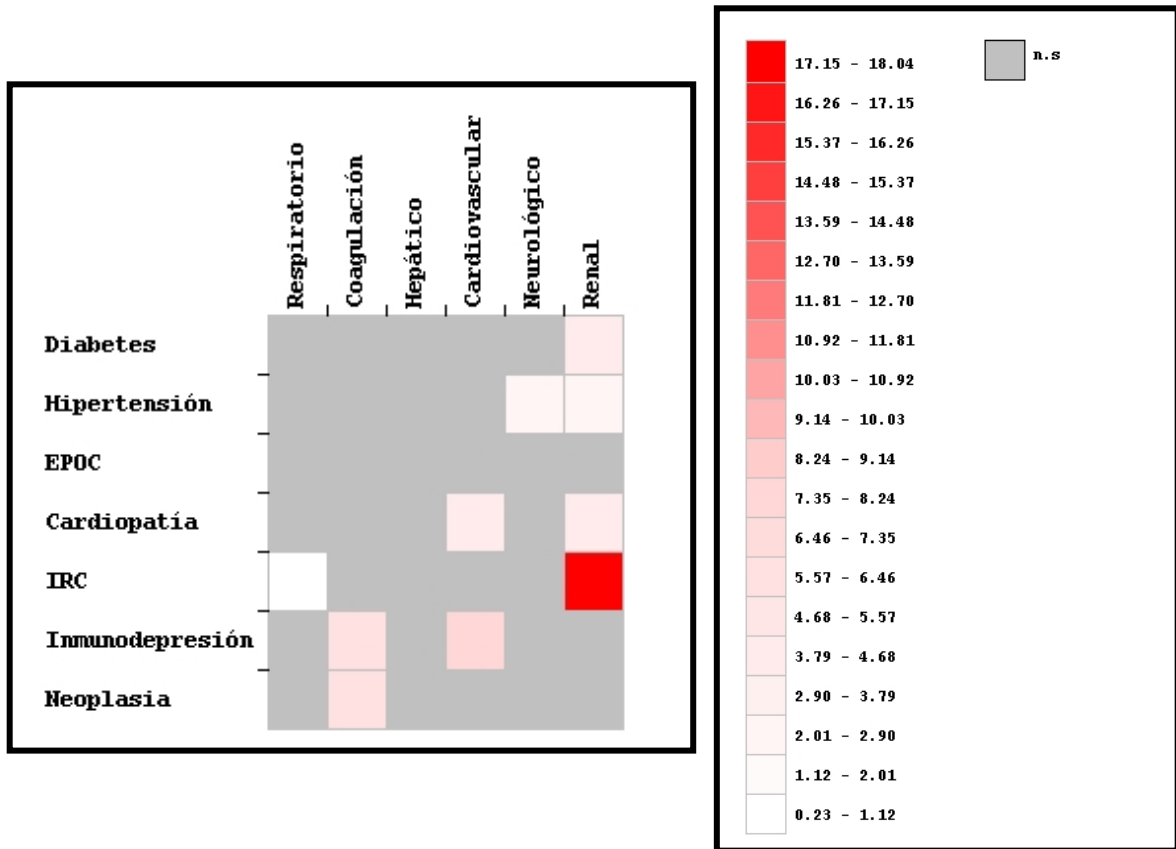


Figura 50: Heat map de las comorbilidades vs fallos de órgano específicos. En el heat map se representaron las odds ratio. La escala de color rojo representó la magnitud de asociación entre las comorbilidades y los tipos de fallos de órgano específicos. Las asociaciones no significativas se representaron en color gris.

VI. DISCUSIÓN

VI.1. CONTEXTUALIZACIÓN SEPSIS-3: DISFUNCIÓN ORGÁNICA

El 23 febrero de 2016, se publicaron los nuevos criterios para definir la sepsis, en el llamado *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) (63) con el objetivo de reemplazar a las definiciones anteriores Sepsis-1 (1) y Sepsis-2 (56). Según este consenso, se define el fallo de órgano como un evento definitorio de la sepsis que se produce por una respuesta disregulada del huésped a la infección. La identificación de la presencia de fallo de órgano es mandatoria para diferenciar una infección sin complicaciones de la sepsis (462). Esta definición consideraba como valor de referencia para la escala SOFA 0 puntos y se le asignaba a los pacientes que no presentaban disfunción orgánica preexistente. Un aumento en la escala SOFA de 2 puntos o más se asociaba con una mortalidad intrahospitalaria superior al 10 % (63) (64).

A mayor puntuación en la escala SOFA, mayor riesgo de mortalidad (76), hallazgo que también se observó en nuestro estudio. No obstante, algunos autores criticaron duramente los criterios de Sepsis-3 como Sprung y cols. (463) y Carneiro y cols. (464).

En el estudio Sprung y cols. (463) se reflexionó sobre los cuatro puntos principales que calificaban como negativos los nuevos criterios de Sepsis-3. En el primer punto, destacó la importancia de la definición de SIRS para identificar a los pacientes infectados de los no infectados con características similares (465); el SIRS se ha utilizado como una herramienta sensible para la detección precoz de pacientes sépticos con riesgo de mortalidad o morbilidad, identificando a los pacientes con mayor prevalencia de infecciones, mayor severidad de la enfermedad, del fallo de órgano y mayor mortalidad. Además esta herramienta se ha empleado como criterio de inclusión en múltiples ensayos clínicos de sepsis (466) y se incluye en las iniciativas de mejora de la calidad y en los *bundles* o paquetes de medidas terapéuticas (467). El segundo punto fue sobre el término de SS, se propuso un uso óptimo de las bases de datos para establecer los valores de PAM y PAS que definirían mejor el SS (468). En las definiciones de consenso previas se excluía la medición de lactato por falta de disponibilidad en algunos países. El tercer punto se centró en los problemas del SOFA, por un lado, la complejidad de calcular los componentes del SOFA lo convierte en un sistema inadecuado en países de ingresos bajos o medios y en un sistema problemático en EE.UU. y Europa, porque su uso no se encuentra totalmente aceptado y por lo tanto no se dispone de todos los datos. Por otro lado, en el tratamiento actual con vasopresores ya no se utiliza dopamina. El último punto resaltó los problemas relacionados con el qSOFA ya que con frecuencia no se dispone de este valor. En países de ingresos bajos o medios, el uso de dos de los tres componentes del qSOFA como herramienta de screening

seleccionaría una población con alta tasa de mortalidad. Se consideró que el qSOFA podría identificar a pacientes enfermos pero no necesariamente a pacientes sépticos. Al mismo tiempo, Aublanc y Richard (469), plantearon una vez más las limitaciones de las escalas qSOFA y SOFA para identificar la respuesta disregulada a la infección que es la piedra angular de la nueva definición de sepsis.

Carneiro y cols. (464) hicieron hincapié en la falta de validación de criterios para la inclusión de pacientes con infección en las bases de datos y en la falta de validación del qSOFA en la práctica clínica. Desde el entorno médico también se criticó esta nueva definición centrándose en tres aspectos: conceptos teóricos (sepsis y SS), métodos utilizados para definir los criterios y sus posibles repercusiones en la práctica clínica descuidando la detección precoz de la sepsis antes de desarrollar fallo orgánico. Insistieron en que esta nueva definición no incluía las diferentes expresiones fenotípicas de gravedad del SS ni tampoco incorporaba cambios en el tratamiento antibiótico, en la fluidoterapia ni en la administración de vasopresores.

El qSOFA se diseñó específicamente para utilizarse fuera de UCI permitiendo a los clínicos mejorar la asignación de recursos mediante la identificación de los pacientes que requieren más atención. También se diseñó para comenzar o intensificar la terapia en las situaciones que lo requieran y para considerar la posibilidad de una mayor vigilancia o traslado a UCI (63). Sin embargo, antes de aplicar masivamente esta escala, era necesario validarla en diferentes entornos, para conocer su capacidad como predictor de complicaciones y como predictor de mortalidad. En el estudio de Serafim y cols. (470) se observó que el qSOFA era mejor como predictor de mortalidad hospitalaria mientras que el SIRS era más sensible para diagnosticar la sepsis. Preocupaba la baja sensibilidad de esta escala para la detección precoz de infecciones ya que podría retrasar el diagnóstico y reconocimiento de la disfunción de los órganos hasta que la infección ya estuviera claramente establecida (470). En algunas situaciones esto originaría una estancia hospitalaria más prolongada y una prescripción antibiótica retardada con sus correspondientes consecuencias (463), (464), (471), (472).

Diferentes autores consideraron que no era útil sustituir un concepto de sepsis ampliamente aceptado y utilizado como Sepsis-2 por otro más reciente como Sepsis-3 que pudiera retrasar el diagnóstico y tratamiento. Es evidente que entre la definición de Sepsis-2 y Sepsis-3, dejaríamos en “tierra de nadie” a aquellos pacientes con infección y una posible complicación que no cumplan con los criterios del SIRS ni muestren signos de fallo orgánico en la

presentación clínica (SOFA < 2). Por ello, Bermejo-Martin y cols. propusieron nuevos conceptos como “SEPSIS 2.5” para referirse a una infección en presencia de síndrome de disfunción sistémica (62) o como “Pre-sepsis” para referirse al periodo de transición en el que los pacientes pasan de presentar una infección no complicada a una infección complicada (473). El fracaso orgánico no es lo único que debe valorar el clínico (474). Un año más tarde, Simpson y cols. (475), expresaron su preocupación por la posible falta de sensibilidad de la nueva definición de Sepsis-3 (63) para detectar precozmente la sepsis. Esta falta de sensibilidad se podría atribuir a la mortalidad hospitalaria como un criterio de valoración incluido en la nueva definición. En el mismo hilo, Bermejo-Martin y cols. propusieron como criterio de valoración “nuevo fallo de órgano” en vez de “mortalidad” para el desarrollo de nuevas definiciones de sepsis (462).

La evaluación de la disfunción de un órgano se debe basar en tres principios importantes que resumieron Vincent y cols. (76), (476). El primer principio se centraba en que la disfunción de un órgano no es un fenómeno de todo o nada, sino más bien un proceso continuo de alteraciones. A menudo, los sistemas o escalas que evalúan la disfunción de un órgano indican la presencia o ausencia, ignorando los diferentes niveles de gravedad existentes entre estos dos extremos. El segundo principio insistía, en que hay que tener en cuenta el transcurso del tiempo. El fallo de un órgano es un proceso dinámico pero el grado de disfunción puede variar con el tiempo (477). En situaciones clínicas críticas donde los pacientes fallecen rápidamente, no hay tiempo suficiente para la detección del fallo de órgano. Por lo que se necesita evaluar periódicamente la función de los órganos para que los clínicos puedan realizar el seguimiento de cómo evoluciona una enfermedad. El tercer principio era que la descripción del fallo orgánico debería basarse en variables simples, específicas del órgano en cuestión y disponibles rutinariamente en todos los entornos (75), (478). Las intervenciones terapéuticas pueden diferir entre los hospitales e incluso entre los médicos dentro del mismo hospital, por eso el uso de estas variables se debe limitar utilizando parámetros fácilmente disponibles en grupos heterogéneos de pacientes críticamente enfermos y compararlos con grupos de diferentes países y continentes.

Las escalas o índices de gravedad permiten la integración de datos clínicos relevantes en una única variable numérica. A pesar de los esfuerzos por desarrollar sistemas sencillos y eficaces para pronosticar mortalidad, hasta el momento actual, no se ha definido el índice perfecto para la evaluación de la gravedad. Uno de los índices más empleados y difundidos en la práctica clínica es el APACHE II, que presenta una buena correlación con la mortalidad, aunque su validación se realizó en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen intraabdominal con elevada mortalidad. Además, no en todos los estudios este índice ha demostrado una eficacia predictiva del fracaso multiorgánico o de mortalidad, como se

describe en el estudio de Cerra y cols. (479). Es más, la literatura advierte del poder limitado que tiene este índice a la hora de predecir de forma individual el pronóstico de la sepsis, un aspecto que comparten prácticamente todos los sistemas de gravedad (76), (480), (481), (482). Existen otros sistemas de puntuación para evaluar la disfunción de los órganos, como sistemas contruidos a partir de modelos estadísticos, pero ninguno de ellos es de uso común.

En nuestro estudio, para poder homogeneizar a los pacientes y establecer grupos comparables entre los pacientes con infección, sepsis o SS se utilizó la escala SOFA, que es un sistema ampliamente difundido en las UCIs hospitalarias y permite orientarnos sobre el fallo de los órganos considerando disfunción orgánica un SOFA mayor o igual a 1. El SOFA se desarrolló para evaluar una disfunción orgánica aguda, sin embargo no considera los cambios en pacientes que ya presentan una disfunción orgánica preexistente (75).

En la literatura se le da gran protagonismo a las investigaciones sobre marcadores de mortalidad en infección basados en moléculas complejas (64). Pero tanto los biomarcadores clásicos (lactato, PCR y PCT), como los recientes (MR-proADM), no dejan de ser herramientas complementarias que se suman a los índices de evaluación de la gravedad para mejorar la precisión pronóstica de la disfunción orgánica y a su vez, de la mortalidad en pacientes con infección. Por eso, nuestro trabajo pretende aportar una pieza más al complejo puzzle de la infección.

Lo trascendente de esta tesis es que hemos empleado herramientas ampliamente utilizadas en la práctica clínica como son los biomarcadores y los hemos relacionado con los índices de evaluación de gravedad. No se pretende sustituir las escalas de gravedad por los biomarcadores sino aportar un criterio sencillo, rápido y de utilidad clínica que nos pueda orientar sobre la presencia de fallo de órgano específico en un paciente con infección, sepsis o shock séptico.

VI.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

El concepto de análisis multivariante de las asociaciones entre datos clínico-epidemiológicos del paciente y parámetros de laboratorio, es una metodología útil cuyo precedente se encuentra en los estudios de Slotman y Quinn en 1997 (483). La población incluida en nuestro estudio presentó unas características similares cuando las comparamos con otros estudios realizados.

Edad

En el estudio Martin y cols. se demostró que la edad fue un factor crítico para determinar el riesgo de padecer sepsis y el riesgo de mortalidad. Una edad mayor de 65 años, resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad atribuida directamente a la sepsis, analizado mediante un análisis de regresión multivariante [OR: 2,26; IC 95 % 2,17-2,36 ($p < 0,001$)], ajustada por género, comorbilidades, foco de infección y gravedad de la enfermedad (484).

La mediana de edad de nuestra cohorte de pacientes fue 67 años, teniendo una edad inferior los que viven (64 años) que los que mueren (68 años) aunque las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados fueron muy similares a los publicados por Andaluz-Ojeda y cols. (426) (63 años los supervivientes y 69 años los no supervivientes) y por García de Gadiana-Romualdo y cols. (485) (64 años y 70 años). En comparación con otros estudios, nuestra mediana de edad fue superior a la de los estudios de García-López y cols. (486) y Sánchez y cols. (487) (65 años), Azkárate y cols. (488) (64 años), Saeed y cols. (489) (63,3 años) y Garnacho-Montero y cols. (490) (63 años). Sin embargo, nuestra edad fue inferior a las observadas en los estudios de Ríos-Toro y cols. (283), Caironi y cols. (491), López-Mestanza y cols. (492), en el primero 66 años para supervivientes y 71 para no supervivientes; en el segundo 66 años y 75 años y en el tercero 70 y 75 años. Comparando nuestros datos con los de otros estudios anteriores, un hallazgo común fue que los pacientes que no sobrevivieron presentaron mayor edad que los que sobrevivieron (283), (426), (485), (488), (489), (490), (491), (492).

Más de la mitad de nuestra cohorte de pacientes eran hombres, concretamente un 58,7 %. Al compararlo con el estudio de García-López y cols. (486), el dato fue similar (57 %). García de Gadiana-Romualdo y cols. (485) obtuvieron un resultado inferior (55,7 %) a diferencia de los estudios de Sánchez y cols. (487), Azkárate y cols. (488), López-Mestanza y cols. (492) y Ríos-Toro y cols. (283), donde los porcentajes fueron más elevados: 63,6 %; 66 %; 68,4 % y 72 % respectivamente. Al igual que en nuestra cohorte, no se observaron diferencias en la proporción de sexos en la literatura publicada (137), (283), (426), (489), (491), (492).

En cuanto a las comorbilidades son comunes entre los pacientes con sepsis y tienen un papel importante en la gravedad de la misma (493). Esto condiciona el pronóstico, vigilancia y manejo de estos pacientes (494). Las comorbilidades más frecuentes en nuestra cohorte fueron la hipertensión arterial (42,7 %), neoplasia (19,7 %), inmunodepresión (18,3 %), cardiopatía

(18,3 %) y diabetes mellitus (17,8 %). Menos frecuentes fueron la EPOC (11,3 %) y la insuficiencia renal crónica (6,6 %). Se obtuvieron resultados similares al compararlos con los estudios de Saeed y cols. (489) (19,4 % neoplasia; 18,4 % diabetes y 7 % insuficiencia renal crónica), Caironi y cols. (491) (11,6 % EPOC), García de Guadiana-Romualdo y cols. (485) (20,5 % neoplasia y 10,7 % EPOC); Garnacho-Montero y cols. (490) (6,9 % insuficiencia renal crónica y 13,8 % EPOC) y con el de López-Mestanza y cols. (492) (18 % inmunodepresión). En nuestro estudio al comparar supervivientes frente a no supervivientes, para las variables inmunodepresión ($\rho < 0,001$) y neoplasia ($\rho = 0,002$), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. También se describieron diferencias significativas para la inmunodepresión en el estudio de Caironi y cols. (491) y Vincent y cols. (495) y para la neoplasia en el estudio de Saedd y cols. (489).

Como ya se comentó en el estudio Picard y cols. (496) existe una serie de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de un proceso séptico y que en la literatura científica adquieren cada vez más relevancia como la edad superior a 65 años, sexo masculino, hipotermia, inmunodeficiencia, enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la insuficiencia renal; factores de riesgo también presentes en nuestra cohorte de pacientes.

En cuanto a las escalas clínicas de gravedad para analizar el fallo de órgano, las puntuaciones de la escalas SOFA (mediana 6 puntos) y APACHE II (18 puntos) observadas en nuestro estudio fueron similares a los estudio de Ríos-Toro y cols. (283) (SOFA 7 y APACHE II 19 puntos) y al de Garnacho-Montero y cols. (490) (SOFA 7 y APACHE II 17 puntos). Se observaron valores más elevados en la escala APACHE II, en los estudios de Sánchez y cols. (487) (22,4 puntos), Azkárate y cols. (488) (21 puntos) y García-López y cols. (486) (20 puntos). En el estudio de Ríos-Toro y cols. (283) se observó que las puntuaciones SOFA y APACHE II disminuían significativamente en los pacientes que sobrevivían a la infección, sin observarse dicho descenso en los pacientes que no sobrevivían. Como era de esperar, en nuestra cohorte las puntuaciones SOFA y APACHE II eran mayores en los pacientes que no sobrevivían observándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En nuestro estudio, el 91,1 % de los pacientes presentaron un SOFA ≥ 1 destacando el fallo respiratorio como el fallo de órgano más frecuente (75,6 %). En segundo lugar, el fallo cardiovascular (62,9 %), seguido el renal (47,4 %), coagulopatías (33,8 %), fallo hepático (31,5 %) y fallo neurológico (23,9 %). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los fallos de órgano evaluados mediante el SOFA excepto para el fallo hepático. En un estudio similar Azkárate y cols. evaluaron las disfunciones orgánicas más prevalentes en

pacientes ingresados durante un periodo de 6 años destacando la afectación hemodinámica y renal como las más frecuentes (488). A diferencia de nuestro estudio, no valoraron la alteración neurológica. En dicho estudio (488), las frecuencias de las afectaciones cardiovascular (92,6 %) y renal (69,8 %) fueron superiores a las observadas en nuestra cohorte (62,9 %; 47,4 %), posiblemente por la gravedad de los pacientes. La frecuencia de las coagulopatías (32,3 %) fue similar a la nuestra (33,8 %) mostrando en ambos estudios diferencias significativas. Sin embargo, las frecuencias de la afectación respiratoria (53,8 %) y hepática (21,3 %) fueron inferiores a las nuestras (75,6 %) y (31,5 %). En la afectación respiratoria se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los que no sobrevivieron, hallazgo que también se encontró en nuestro estudio.

En nuestro trabajo clasificamos a los pacientes según la última definición de Sepsis (Sepsis-3) (63). Diferenciamos tres grupos de pacientes: con infección (17,4 %), sepsis (44,1 %) y con shock séptico (38,5 %). Hasta la fecha, junto con el estudio de Spoto y cols. (497) son pocos los trabajos que hacen esta distinción en un ambiente hospitalario y no sólo desde la perspectiva única de pacientes que ingresan en UCI. Estudios como el de García de Gadiana-Romualdo y cols. (485) y Andaluz-Ojeda y cols. (426) clasificaron a los pacientes en dos grupos, sépticos y SS pero los porcentajes observados de pacientes con SS eran mayores que el nuestro (47,5 % y 73,3 %). A diferencia de los estudios de Azkárate y cols. (488) y de López-Mestanza y cols. (492) que incluyeron a los pacientes conforme a las definiciones de Sepsis-2, entre otros trabajos (56). Sin embargo, los estudios de García-López y cols. (486) y Garnacho-Montero y cols. (490) emplearon la definición de Sepsis-1 (1).

La mediana de estancia en el hospital (26 días) y en UCI (10 días) observada en nuestro estudio fue superior a la de los estudios de Sánchez y cols. (487) (21 días y 6 días), García-López y cols. (486) (16,5 días y 5 días), Garnacho-Montero y cols. (490) (7,5 días en UCI) y García de Gadiana-Romualdo y cols. (485) (4 días en UCI). En el tiempo de estancia en UCI, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, hallazgo que no se encontró en los estudios anteriores (485), (486), (487), (490). Estas diferencias se podrían atribuir a la diferente gravedad de los pacientes y a los distintos procedimientos y criterios para el alta e ingreso de los pacientes.

El foco de infección y su etiología tienen un papel crucial en la evolución y mortalidad de los pacientes con infección. En nuestra cohorte, el foco de infección más frecuente fue el foco abdominal (34,7 %), seguido del tracto respiratorio (29,2 %) y urinario (13,6 %); como en los estudios publicados por Sánchez y cols. (487) (35,2 % foco abdominal; 30,4 % respiratorio

y 17,2 % urinario), García de Guadiana-Romualdo y cols. (485) (32 %; 26,2 % y 20,5 %), Ríos-Toro y cols. (283) (48 %; 34 % y 8 %) y Suberviola y cols. (498) (38,6 %; 36,4 % y 17,0 %). Sin embargo, el foco de infección respiratorio es el que habitualmente se ha descrito como el más frecuente (136), (489), (495), (499), (500). A diferencia de otros estudios (485), (489), (498), en nuestro estudio, el foco de infección respiratorio presentó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los que no sobrevivieron; hallazgo común a los estudios de Sánchez y cols. (487), Azkárate y cols. (488) y Saeed y cols. (489).

Conocer el foco de infección es fundamental (501), ya que se podría optimizar el tratamiento antimicrobiano y dirigirlo al foco de la infección realizando a la vez un control adecuado del mismo (502), (503). En nuestra cohorte de pacientes la identificación de algún foco de infección fue posible en un 77,5 % de los casos. La edad avanzada podría condicionar la identificación de un foco específico.

El microorganismo causante de la infección se identificó en el 86,7 % de los episodios. La proporción de pacientes con diagnóstico microbiológico fue superior a la observada en otros estudios publicados como el de Andaluz-Ojeda y cols. (136) (79,3 %), López-Mestanza y cols. (492) (75,6 %), Saeed y cols. (489) (75,6 %), de Guadiana-Romualdo y cols. (485) (73 %) y a las cohortes de García-López y cols. (486) (68,2 % y 72 %). Los microorganismos más frecuentemente aislados en nuestra cohorte fueron bacterias Gram negativas (36,5 %), al igual que en los estudios de Saeed y cols. (489), Andaluz-Ojeda y cols. (426), García-López y cols. (486), García de Guadiana-Romualdo y cols. (485) y Vincent y cols. (495). Es decir, la etiología principal de las infecciones fueron las bacterias Gram negativas. En ninguno de los estudios citados se observaron diferencias significativas en la distribución de los gérmenes entre los pacientes que sobrevivieron y los que no sobrevivieron. Sin embargo, en estudios anteriores, algunos autores sugirieron un aumento de la prevalencia de infecciones por Gram positivos (504), como ocurre en el estudio publicado por Annane y cols. (505) (30-50 % Gram positivos vs 25-30 % Gram negativos). Las discrepancias que encontramos en la presencia de estos microorganismos, podrían responder a las diferentes implementaciones de las estrategias recomendadas (como el uso racional de los antibióticos y la prevención de la infección cruzada entre pacientes) por los distintos países (506).

Por otra parte, se observó mayor mortalidad entre los pacientes en los que se aislaron bacterias Gram negativas (43,6 %) al igual que en el estudio de García de Guadiana-Romualdo y cols. (485). Seguramente se necesiten estudios más amplios para poder contrastar en nuestra cohorte los datos obtenidos en series internacionales.

Respecto a los biomarcadores, en nuestro estudio las concentraciones de PCR, PCT, lactato y MR-proADM medidas fueron más altas en los pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron; igual que Saeed y cols. (489), Andaluz-Ojeda y cols. (426) y Spoto y cols. (497). Se observaron diferencias significativas en las concentraciones de PCT, lactato y MR-proADM entre los dos grupos, a diferencia de PCR ($p = 0,372$). Las concentraciones medianas observadas en nuestro estudio (190 mg/L PCR; 1,87 mmol/L lactato; 2,68 ng/mL PCT y 2,44 nmol/L MR-proADM) fueron superiores a las encontradas en el estudio de Saeed y cols. (489) (32 mg/L PCR; 1,60 mmol/L lactato; 0,17 ng/mL PCT y 1,09 nmol/L MR-proADM) pero inferiores a las de Andaluz-Ojeda y cols. (426) (2,12 mmol/L lactato; 3,54 ng/mL PCT y 3,62 nmol/L MR-proADM) excepto la PCR (155 mg/L) que fue inferior a la nuestra.

La edad, la gravedad de la sepsis y el número de disfunciones orgánicas han sido los principales factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con sepsis (507). Existen diversos factores, además de la gravedad en sí misma de la sepsis relacionados con un riesgo elevado de mortalidad. Su impacto ha ido descendiendo gracias a la aplicación de múltiples medidas de intervención precoz y de tratamiento adecuado (501). En el estudio Burnham y cols. se observó que la gravedad de la sepsis suponía un impacto importante en la mortalidad, aunque los pacientes recibieran un tratamiento adecuado; la presencia de SS cuadruplicaba el riesgo de muerte comparado con su ausencia, aún en pacientes con tratamientos adecuados (508).

Del análisis de los datos, se puede concluir que nuestra cohorte fue representativa del escenario habitual de este tipo de pacientes, presentando unas características clínicas y demográficas similares a las de otros estudios publicados.

VI.3. BIOMARCADORES Y ESCALAS DE SEVERIDAD Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA

Como ya describieron Singer y cols. (63) la gravedad de la sepsis depende del alcance de los fallos de órgano evaluados por la escala SOFA, que a su vez está directamente asociada con el riesgo de mortalidad. No obstante, la aparición de un número cada vez mayor de biomarcadores puede proporcionar una nueva vía con la que mejorar el pronóstico de una manera simple y rápida. Clásicamente el lactato es un biomarcador empleado como marcador de disfunción orgánica (292), (293), (294).

En nuestro estudio analizamos la correlación de cada uno de los cuatro biomarcadores con dos escalas de severidad y disfunción orgánica, SOFA y APACHE II. Al analizar la

correlación de los biomarcadores con la escala SOFA, en los cuatro (PCR, lactato, PCT y MR-proADM) se observaron correlaciones significativas. Al analizar la correlación con la escala APACHE II, para PCT, lactato y MR-proADM se observaron correlaciones significativas a diferencia de PCR que no fue significativa ($\rho = 0,752$). En otros estudios como el de García de Guadiana-Romualdo y cols. (485) y el de Ríos-Toro y cols. (283), tampoco se observó ninguna asociación entre las concentraciones de PCR y las escalas SOFA y APACHE II.

Nuestros resultados concuerdan con otros estudios anteriormente publicados en la literatura (283), (485). En el estudio de García de Guadiana-Romualdo y cols. el lactato mostró una correlación significativa con las escalas SOFA y APACHE II (485). En el estudio de Ríos-Toro y cols. la PCT mostró una correlación significativa con la escala SOFA y cercana a la significación con APACHE II (283).

De los cuatro biomarcadores, MR-proADM fue el que presentó mejores correlaciones con el SOFA (rho Spearman: 0,73; $\rho < 0,001$) y APACHE II (rho Spearman: 0,45; $\rho < 0,001$), siendo mayor la correlación con el SOFA. Según estos resultados, MR-proADM fue el biomarcador que mejor se correlacionó con la gravedad. De hecho, algunos autores ya han destacado el papel de MR-proADM como marcador de disfunción orgánica (422), (423), (424), (509), (510); marcador de la severidad de la infección (localizada y sistémica) y del riesgo de muerte (413), (511), (512).

Lo ideal sería identificar a los pacientes con infección que presenten riesgo a desarrollar disfunción orgánica antes de que ésta se establezca, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.

VI.4. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES PARA PREDECIR FALLO DE ÓRGANO

Los biomarcadores pueden ayudar a detectar el fallo de órgano en pacientes con infección, indicando la presencia de sepsis tanto en UCI o fuera de UCI. En base a la nueva definición de Sepsis-3, un biomarcador útil para detectar la sepsis sería aquel capaz de detectar los seis fallos de órgano que evalúa la escala SOFA. El lactato, PCR, PCT y más recientemente MR-proADM son los biomarcadores más estudiados en el pronóstico y diagnóstico de sepsis (83), (85), (298).

Existen estudios que analizan la correlación entre las concentraciones de los biomarcadores y la puntuación total del SOFA (283), (485) pero hasta el momento actual, no hay trabajos que estudien la capacidad de los diferentes biomarcadores para detectar cada tipo

de fallo de órgano específico. Por ejemplo, en el estudio de Kibe y cols. se observó que los niveles de PCT aumentaban al mismo tiempo que se incrementaba la gravedad de la sepsis y la disfunción orgánica (513) y en el estudio de Castelli y cols. se observó una relación directa entre los niveles de PCT y el grado de disfunción orgánica (254). Resultados similares se observaron en otros estudios (255), (514), (515), (516). En el estudio de Giamarellos-Bourboulis y cols. (517) se calcularon las concentraciones medias de PCT en función de la disfunción de los órganos clasificando a los pacientes en cinco grupos. El primer grupo incluía a los pacientes que no desarrollaban SDMO (PCT: 4,47 ng/mL), el segundo grupo incluía a los pacientes que presentaban SDRA (PCT: 10,48 ng/mL), el tercer grupo incluía a los que presentaban SDRA y fallo renal agudo (PCT: 8,08 ng/mL), el cuarto grupo los que presentaban SDRA, CID y fallo renal agudo (PCT: 32,72 ng/mL) y el último grupo los que desarrollaban SDRA, CID, fallo renal agudo y fallo hepático (PCT: 43,35 ng/mL).

Recientemente en el estudio de Spoto y cols. (497) se ha manifestado la necesidad de identificar biomarcadores capaces de definir clínicamente la disfunción de los órganos, en apoyo a la nueva definición de Sepsis-3. En base a esta idea, en nuestro estudio se observó que los cuatro biomarcadores, PCR, lactato, PCT y MR-proADM eran capaces de detectar significativamente la presencia de fallo de órgano definida como un SOFA \geq 1, siendo MR-proADM el biomarcador con mejor capacidad pronóstica (ABC: 0,87) (**Figura 37**).

En nuestro estudio quisimos ir más allá para analizar la capacidad de cada uno de los cuatro biomarcadores para predecir cada fallo de órgano específico evaluado en la escala SOFA. En base a nuestros resultados, MR-proADM fue el mejor biomarcador para detectar el fallo respiratorio (ABC: 0,72), el fallo en la coagulación (ABC: 0,74), fallo cardiovascular (ABC: 0,82) y fallo renal (ABC: 0,87). Por lo tanto, para los fallos cardiovascular y renal, MR-proADM fue el biomarcador que mejor detectó estos fallos con áreas superiores a 0,8. El lactato fue el mejor biomarcador para detectar el fallo neurológico (ABC: 0,71). Por último, PCT fue el mejor biomarcador para detectar el fallo hepático (ABC: 0,66).

El ABC del lactato para predecir el fallo neurológico fue ligeramente superior a MR-proADM (ABC: 0,70). Se sabe que los niveles de lactato aumentan en los pacientes con sepsis debido a una disminución de la perfusión vascular desencadenando un estado de hipoxia tisular u orgánica, lo que conlleva a la glucólisis anaeróbica (298). En el estudio de Lee y cols. (518) realizado en pacientes que habían sufrido una parada cardíaca o que se encontraban bajo circulación extracorpórea, se observó que existía correlación entre los niveles iniciales de lactato y la magnitud del daño neurológico. Esta relación entre los niveles de lactato y la disfunción cerebral también fue descrita en los trabajos de Bouzat y Oddo (519) y Oh y cols. (520). Esta relación es la que podría explicar esta asociación del

lactato para predecir el fallo neurológico aunque todavía no se conoce con certeza el mecanismo fisiopatológico.

Para completar este análisis, en nuestro estudio sometimos a los cuatro biomarcadores plasmáticos y a los seis fallos de órgano específicos, a modelos de regresión lineal y regresión logística binaria ajustados por el resto de fallos, lo que nos ha permitido destacar la fortaleza de nuestra teoría respecto a la capacidad de los biomarcadores como herramienta para predecir fallo de órgano en los pacientes con diagnóstico de infección, sepsis o SS. Es cierto que estos resultados son fruto de análisis estadísticos mediante modelos de regresión, necesiéndose más estudios combinando diferentes biomarcadores para validar nuestras conclusiones.

En cuanto al fallo respiratorio, MR-proADM (OR: 2,20; IC 95 % 1,28-3,78) fue el único marcador que mostró una asociación significativa e independiente ajustándolo por el resto de variables. En cuanto al fallo en la coagulación, MR-proADM (OR: 2,12; IC 95 % 1,31-3,44) y lactato (OR: 1,56; IC 95 % 1,04-2,33) se asociaron significativa e independientemente. En cuanto al fallo cardiovascular, MR-proADM (OR: 3,19; IC 95 % 1,94-5,25), lactato (OR: 1,83; IC 95 % 1,09-3,08) y PCT (OR: 1,64; IC 95 % 1,36-1,99) se asociaron de forma significativa e independiente. En cuanto al fallo neurológico, el lactato (OR: 1,87; IC 95 % 1,22-2,85) y MR-proADM (OR: 1,66; IC 95 % 1,02-2,70) fueron los biomarcadores que se asociaron significativa e independientemente. En cuanto al fallo renal, MR-proADM (OR: 4,92; IC 95 % 2,93-8,24) y PCT (OR: 1,58; IC 95 % 1,32-1,89) fueron los biomarcadores que se asociaron significativa e independientemente.

Curiosamente, ninguno de los cuatro biomarcadores se asoció con el fallo hepático. Aunque el hígado tiene un papel crucial en la supervivencia de la sepsis, el grado de disfunción de este órgano en la sepsis no se conoce con exactitud (521). La escala SOFA sólo valora la presencia de hiperbilirrubinemia pero no pondera otros datos de fallo hepático y/o citolisis como podría ser por ejemplo la elevación de transaminasas. Se ha descrito su papel en la inmunología, en la respuesta del huésped a la infección, concretamente en la eliminación de endotoxinas a través de las células Kupffer o en la síntesis de proteínas inmunoactivas como la PCR, IL-6 y la PCT (522), (523). Sólo una minoría de pacientes sépticos críticos se han descrito como pacientes con fallo hepático agudo según la definición, por ello se cuestiona revisar la definición clínica de fallo hepático en estos pacientes (7), (524). Recientemente en el estudio de Jensen y cols. (521) se observó que en pacientes sépticos, un deterioro hepático leve

con altas concentraciones de bilirrubina y ácido hialurónico se asociaba con alto riesgo de muerte.

Nuestros resultados demostraron que la PCR fue el único marcador que no se asoció con ninguno de los diferentes tipos de fallos de órgano específicos, lo que podría sugerir que esta proteína no esté implicada en la patogénesis de los fallos de órgano durante la infección. En el estudio realizado por Lobo y cols. (525) se observó que los niveles de PCR se correlacionaban con la presencia de fallo orgánico, el número de órganos dañados y con mortalidad, en un total de 313 pacientes críticos ingresados durante un periodo de 4 meses. Los pacientes que presentaron niveles de PCR > 100 mg/L en el momento del ingreso en UCI se asociaban significativamente con una alta incidencia de fallo respiratorio (65 % vs 28,8 %, $p < 0,05$), fallo renal (16,6 % vs 3,6 %, $p < 0,05$), fallo en la coagulación (6,4 % vs 0,9 %, $p < 0,05$) y mayores tasas de mortalidad (36 % vs 21 %, $p < 0,05$) en comparación con los pacientes que presentaron niveles de PCR < 100 mg/L. En este estudio (525), se definió el fallo de órgano como SOFA mayor o igual a 3, mientras que en nuestro estudio se definió como SOFA mayor o igual a 1 lo que podría explicar las discrepancias entre los resultados.

Analizando nuestros resultados, MR-proADM fue el biomarcador que presentó mejor rendimiento significativo para predecir los diferentes fallos de órgano específicos evaluados a través de la escala SOFA excepto para el fallo neurológico que fue el lactato. Además, la MR-proADM fue el biomarcador que presentó el mejor equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad para detectar el fallo renal y también mostró buenos valores predictivos positivos para detectar el fallo respiratorio, cardiovascular y renal.

No es posible establecer una comparación de nuestros resultados con la literatura publicada porque no hemos encontrado estudios que analicen la capacidad de estos cuatro biomarcadores para predecir los diferentes fallos de órgano específicos evaluados en el SOFA. Por ello, creemos necesaria la realización de más trabajos que tengan en cuenta nuestra propuesta de estudio para poder detectar los seis tipos de fallos de órgano en este tipo de pacientes.

VI.5. PAPEL DE LOS BIOMARCADORES COMO MARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

En Europa, la aparición de sepsis en pacientes agudos da lugar a una tasa de mortalidad en UCI que oscila entre el 27 % y 54 %, según la gravedad (526). En EE.UU., el Centro para el

Control de Enfermedades estima que 500.000 personas desarrollan sepsis y 200.000 mueren cada año (527), (528). Por lo tanto, es muy conveniente el diagnóstico y evaluación rápidos de los pacientes con sepsis de alto riesgo, lo que aumenta la posibilidad de iniciar tratamientos tempranos y específicos. Las escalas de gravedad clínica, como el SOFA, pueden desempeñar un papel fundamental (75). Sin embargo, el uso aislado de estos sistemas de puntuación para guiar la toma de decisiones en la sepsis ha sido muy criticado (529). Aunque un aumento de la puntuación en los sistemas de gravedad suele estar asociado con una mayor mortalidad hospitalaria, las puntuaciones de los sistemas de gravedad y el riesgo calculado asociado a la muerte no son sinónimos.

En nuestro estudio tres de los cuatro biomarcadores, PCT, lactato y MR-proADM fueron capaces de diferenciar de forma significativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron a la infección, sepsis o SS en el hospital. Sin embargo, PCR no fue capaz de predecir la mortalidad de los dos grupos de pacientes durante el ingreso hospitalario con un ABC: 0,54 [IC 95 %: 0,45-0,63; $p = 0,372$]. Este mismo rendimiento de la PCR también se observó en los estudios de Behnes y cols. (530) (ABC: 0,54), Li y cols. (531) (ABC: 0,53) y en un estudio publicado por nuestro grupo (426) (ABC: 0,54). En otros estudios realizados en pacientes ingresados por SG y SS, también se ha observado un escaso rendimiento de la PCR medida al ingreso como predictor de mortalidad: en trabajos como los de Que y cols. (532), Andaluz-Ojeda y cols. (433), Meng y cols. (533), Suberviola y cols. (534), García de Guadiana-Romualdo y cols. (485), la PCR presentó ABC de 0,44; 0,45; 0,48; 0,50 y 0,51 respectivamente, valores inferiores al nuestro. Sin embargo, se observaron valores superiores en los estudios de Devran y cols. (535) (ABC: 0,57), Lipińska-Gediga y cols. (536) (ABC: 0,63), Feng y cols. (537) (ABC:0,64) y Garnacho-Montero y cols. (490) (ABC: 0,69).

Probablemente el valor pronóstico de la PCR para predecir mortalidad esté condicionado por varios factores; en primer lugar por su cinética, dado el tiempo que tarda en alcanzar su concentración máxima (48 horas), retrasada respecto a otros biomarcadores (**Figura 11-Cinética de los principales biomarcadores en inflamación e infección**). De hecho, en el estudio de Luzzani y cols. (538) se observó que las concentraciones de PCR eran inferiores en pacientes con SG que en los pacientes con SS, lo que sugirió que este marcador no era útil para reflejar la gravedad de la sepsis. Esto podría explicar por qué en múltiples estudios, incluido el nuestro, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones al ingreso de este biomarcador entre los pacientes que sobrevivieron y los que no sobrevivieron (283), (426), (433), (485), (490), (492), (498), (532), (534), (535), (536), (539) siendo muy pocos los autores que sí han hallado esta diferencia (489), (540), (541).

La PCT es un biomarcador que forma parte de la práctica rutinaria en el manejo de la infección en hospitales de todo el mundo y esto es el resultado de casi 30 años de investigación que han permitido el estudio de esta molécula y la evaluación de su utilidad clínica. Son muchos los estudios que han demostrado que la PCT permite la identificación de pacientes sépticos de manera sensible y específica, por lo que en la actualidad se considera un “marcador subrogado de sepsis” y además sus valores correlacionan con el nivel de gravedad del paciente. En nuestra cohorte, se observó un rendimiento de la PCT como predictor de mortalidad de 0,62 [IC 95 %: 0,54-0,70; $p = 0,007$]. Comparando con otros estudios, se observó un rendimiento similar a un estudio realizado por nuestro grupo (426) (ABC: 0,61) y al estudio de Behnes y cols. (530) (ABC: 0,59) e inferior al observado en los estudios de Feng y cols. (537) (ABC: 0,65), Andaluz-Ojeda y cols. (433) (ABC: 0,66), Yaroustovsky y cols. (542) (ABC: 0,66), Saeed y cols. (489) (ABC: 0,72), Li y cols. (531) (ABC: 0,79) y Garnacho-Montero y cols. (490) (ABC: 0,87). Pero, se observaron rendimientos inferiores al nuestro, en los estudios de Masson y cols. (543) (ABC: 0,55), García de Gadiana-Romualdo y cols. (485) (ABC: 0,55) y Kim y cols. (544) (ABC: 0,51).

Los niveles elevados de PCT se han relacionado con tasas aumentadas de mortalidad (220), (545), (546), (547), (548). Estos resultados suscitaron interés en el uso de la PCT como indicador de pronóstico en pacientes críticos y se realizaron varios estudios como el de Jensen y cols. (549). En este estudio se concluye que altas concentraciones de PCT ($> 5,0$ ng/mL) y el aumento de la concentración de este marcador ($\geq 1,0$ ng/mL) durante un día, eran factores pronósticos precoces e independientes de la mortalidad hospitalaria de los pacientes en UCI. El riesgo de mortalidad aumentaba por cada día que la concentración de PCT se incrementaba. También, en el estudio de Pettila y cols. se observaron diferencias significativas en las concentraciones de PCT entre los días 1 y 2 tras el ingreso en UCI, la concentración de PCT en el día 2 mostró un ABC de 0,78 [IC 95 %: 0,60-0,95] para predecir mortalidad hospitalaria (550). Contrario a estos resultados, en el estudio de Ruiz-Alvarez y cols. se observó que PCT no era útil como marcador pronóstico de mortalidad (551).

A raíz de los resultados controvertidos publicados sobre el valor pronóstico de la PCT y con el objetivo de aclararlo, se publicaron dos metaanálisis (552), (553). En el metaanálisis de Arora y cols. se observó que las concentraciones de PCT medidas en el primer día de ingreso eran significativamente más bajas en los pacientes supervivientes que en los que fallecieron (552), hallazgo encontrado en nuestro estudio y en otros estudios (426), (485), (489) (497), (531), (536), (540), (544). Sin embargo, este hallazgo no se confirmó en el subgrupo de pacientes con SG y SS (552); una conclusión similar se observó en el estudio de Liu y cols. (553) en el que se demostró

que el valor pronóstico de la PCT fue moderado, incluso cuando se analizó en dos grupos distintos. En los pacientes ingresados en UCI, la concentración de PCT alcanzó un ABC de 0,79 con una sensibilidad del 76 % y especificidad del 69 %; en el otro grupo de pacientes que presentaron criterios de SG y SS, la concentración de PCT al ingreso alcanzó un ABC de 0,76 con una sensibilidad del 77 % y especificidad del 61 %. Concretamente para mejorar el rendimiento, algunos autores como Guan y cols. han introducido el concepto de “clearance o aclaramiento de procalcitonina”, basado en la determinación seriada del biomarcador como predictor de supervivencia (554). En este estudio se observó que un descenso significativo en las concentraciones de PCT medidas a lo largo del tiempo, en vez de una única concentración de PCT, podía ser un indicador útil de supervivencia en pacientes con SS cuando las concentraciones de PCT eran mayores de 10 ng/mL.

El lactato sérico parece ser un biomarcador útil para la estratificación del riesgo en pacientes con sepsis; sin embargo, algunas preguntas importantes siguen sin respuesta en relación con el papel fisiopatológico del lactato sérico en dicha patología. Una teoría es que el lactato sérico sirve como un biomarcador temprano del SIRS como el inicio de una disfunción orgánica clínica aparente (555), (556). En el estudio de Howell y cols. se observó que una única medición de lactato sérico estratificaba el riesgo de los pacientes independientemente de la disfunción de los órganos y de la estabilidad hemodinámica (335). En este mismo estudio también se observó que las concentraciones de lactato se asociaban con la mortalidad independientemente de la presión sanguínea (335). La asociación de altas concentraciones de lactato con el aumento de la mortalidad es bien conocida (292), (318), (557), (558).

En nuestro estudio la concentración de lactato al ingreso fue significativamente más alta en los pacientes que no sobrevivieron, de forma similar a otros estudios publicados (426), (433), (485), (488), (489), (492), (534), (559), (560), aunque este hallazgo no se observó en el estudio de Masson y cols. (543). En el estudio de Filho y cols. la concentración inicial de lactato alcanzó un ABC de 0,69 para predecir mortalidad, con una sensibilidad del 67,4 % y especificidad del 61,7 %, siendo el punto de corte óptimo seleccionado 2,5 mmol/L (560); este rendimiento para la predicción de mortalidad fue igual al obtenido en nuestro estudio con un ABC: 0,69 [IC 95 %: 0,61-0,78; $p < 0,001$] y similar al de otro estudio publicado por nuestro grupo (426) (ABC: 0,71). Sin embargo, el rendimiento fue inferior al observado en los estudios de García de Guadiana-Romualdo y cols. (485) (ABC: 0,74) y superior al de Andaluz-Ojeda y cols. (433) (ABC: 0,67).

Es esencial disponer de indicadores que ayuden a pronosticar el deterioro de la respuesta del huésped para así aportar información clave lo más rápido posible (489). A este respecto,

MR-proADM es un candidato interesante ya que estudios anteriores han demostrado un aumento de las concentraciones de este biomarcador en respuesta al deterioro de la integridad microcirculatoria y la consiguiente fuga capilar, lo que reflejaría las primeras etapas del desarrollo de la disfunción orgánica (561), (562), (563), (564). En nuestro estudio, de los cuatro biomarcadores estudiados para predecir mortalidad hospitalaria, el mayor rendimiento diagnóstico se observó en MR-proADM con ABC: 0,79 [IC 95 %: 0,72-0,86; $p < 0,001$]. Este rendimiento fue similar al observado en los estudios de Andaluz-Ojeda y cols. (426) ABC: 0,79 [IC 95 %: 0,74-0,84], Christ-Crain y cols. (565) ABC: 0,81 [IC 95 %: 0,68-0,91] y al de Debiane y cols. (512) ABC: 0,82 [IC 95 %: 0,73-0,91]. En el estudio de Marino y cols. (566) se observó una fuerte asociación entre las concentraciones de MR-proADM y la gravedad de la enfermedad, mortalidad y la necesidad de tratamiento vasopresor. Sin embargo, otros autores encontraron resultados controvertidos como el estudio de Suberviola y cols. en el que se encontró un valor pronóstico limitado para predecir mortalidad con un ABC: 0,63 [IC 95 %: 0,52-0,73] (534). Esta discordancia en los resultados de la utilidad pronóstica de MR-proADM podría atribuirse a las distintas características de los pacientes, a la gravedad de la enfermedad, a los focos de infección y a los pequeños tamaños muestrales de algunos estudios [53 pacientes (565), 101 pacientes (566) y 137 pacientes (534)].

Igual que en nuestro estudio, en el estudio de Valenzuela-Sánchez y cols. se observó que MR-proADM fue el mejor biomarcador para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes con infección al compararlo con las concentraciones de PCR y PCT (510).

Para completar los resultados, incluimos en nuestro análisis dos variables más, las escalas de severidad APACHE II y SOFA. Al repetir el análisis, se observaron las mismas ABC para los biomarcadores y obtuvimos para la escala SOFA un ABC: 0,81 [IC 95 %: 0,75-0,88; $p < 0,001$] y para la escala APACHE II un ABC: 0,69 [IC 95 %: 0,60-0,79; $p < 0,001$]. De los seis parámetros estudiados (PCR, lactato, PCT, MR-proADM, SOFA y APACHE II), la escala SOFA fue la que presentó mayor área en nuestro estudio, ligeramente superior a MR-proADM (ABC: 0,79). En el estudio de Suberviola y cols. también se observó la superioridad del SOFA para pronosticar la mortalidad en comparación con los niveles del receptor activador del plasminógeno de la uroquinasa (suPAR) y MR-proADM (125). Esto justificaría el hecho de que el SOFA sea la escala recomendada como criterio de disfunción orgánica para la identificación de pacientes con sepsis en base a su capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria (567).

En nuestro estudio, la escala SOFA presentó un rendimiento significativo para predecir la mortalidad (ABC: 0,81) similar al de Saeed y cols. (489) (ABC 0,80); inferior al estudio de

García de Guadiana-Romualdo y cols. (485) (ABC: 0,83), Li y cols. (531) (ABC: 0,95), pero superior al observado por Suberviola y cols. (534) (ABC: 0,76), Andaluz-Ojeda y cols. (426) (ABC: 0,75), Seymour y cols. (567) (ABC: 0,74), Kim y cols. (544) (ABC: 0,69), Masson y cols. (543) (ABC: 0,68), Behnes y cols. (ABC: 0,64) y Que y cols. (532) (ABC: 0,51).

Al comparar estos resultados con un trabajo anteriormente publicado por nuestro grupo (426), se observaron unas ABC para los biomarcadores (MR-proADM: 0,79; lactato: 0,71; PCT: 0,61 y PCR: 0,54) similares a las de nuestro estudio. Otro hallazgo común, fue que el único biomarcador que no mostró capacidad para predecir mortalidad hospitalaria de forma significativa entre los dos grupos de pacientes fue PCR ($\rho = 0,248$). Sin embargo, ABC del SOFA fue mayor en nuestro estudio (0,81) que en el trabajo previamente publicado por nuestro grupo (0,75) (426). Es decir, según nuestro análisis de mortalidad hospitalaria, el SOFA fue la variable estudiada que mejor predijo mortalidad hospitalaria, mientras que en el estudio previo (426) fue MR-proADM el mejor predictor de mortalidad. Esta diferencia podría atribuirse a la diferente gravedad de los pacientes ya que en el estudio anterior la puntuación total del SOFA fue de 9 puntos (426) vs 6 puntos observados en el estudio actual. Además el porcentaje de pacientes que presentaron SS fue superior en el estudio anterior (73,3 %) (426) vs al 38,5 % en el estudio actual.

Recientemente, en un estudio publicado por Saeed y cols. (489) también se analizaron las ABC para predecir mortalidad hospitalaria incorporando las escalas clínicas SOFA, qSOFA, NEWS, CRB-65 y SIRS además de los cuatro biomarcadores estudiados en nuestro trabajo. En dicho estudio, se observaron ABC superiores a las de nuestro estudio, así para MR-proADM se observó un ABC: 0,88 [IC 95 %: 0,85-0,91; $\rho < 0,001$], para PCT se observó un ABC: 0,72 [IC 95 %: 0,67-0,78; $\rho < 0,001$] y para la PCR se observó un ABC: 0,66 [IC 95 %: 0,59-0,72; $\rho < 0,001$], a diferencia del lactato que presentó un ABC: 0,68 [IC 95 %: 0,61-0,75; $\rho < 0,001$] similar a la nuestra (ABC: 0,69). Sin embargo, en los dos estudios se observó prácticamente el mismo ABC para el SOFA: 0,80 [IC 95 %: 0,76-0,85; $\rho < 0,001$]. Es posible que las diferencias encontradas en los biomarcadores estén influenciadas por el tamaño muestral y por la gravedad de los pacientes (puntuación total del SOFA fue 2 puntos (489) vs 6 puntos en nuestro estudio).

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, de los cuatro biomarcadores la MR-proADM fue el biomarcador con mejor capacidad para predecir mortalidad hospitalaria. Por ello, se podría considerar la incorporación de este biomarcador en un protocolo de gestión temprana para ayudar a la toma de decisiones rápidas con el fin de iniciar, escalar o intensificar

las estrategias de tratamiento precoz o identificar a los pacientes para un tratamiento ambulatorio seguro y personalizado.

VI.6. COMORBILIDADES Y LOS TIPOS DE FALLOS DE ÓRGANO

Existen numerosos trabajos que han estudiado la relación entre las comorbilidades presentes en una cohorte pacientes y el desarrollo de patologías como la sepsis. Como el estudio de Wang y cols. (493), en el que se analizaron las comorbilidades más frecuentes en pacientes sépticos o el estudio de Picard y cols. (496), en el que se describieron las comorbilidades que favorecían el desarrollo de sepsis. Pero, hasta el momento actual, no hemos encontrado estudios que analicen la influencia de cada comorbilidad presente en los pacientes con infección, sepsis o SS sobre cada fallo de órgano específico.

En base a nuestros resultados obtenidos en el análisis de regresión logística binaria multivariante, observamos que la diabetes era una comorbilidad predictora de fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. La hipertensión era una comorbilidad predictora de fallo neurológico y fallo renal independientemente del resto de fallos de órgano. La cardiopatía era una comorbilidad predictora de fallo cardiovascular y renal independientemente del resto de fallos de órgano. La IRC era una comorbilidad predictora de fallo respiratorio y renal independientemente del resto de fallos. La inmunodepresión era una comorbilidad predictora de fallo en la coagulación y de fallo cardiovascular independientemente del resto de fallos. Y la neoplasia era una comorbilidad predictora de fallo en la coagulación independientemente del resto de fallos de órgano. De las comorbilidades analizadas, únicamente la EPOC no fue capaz de predecir ningún tipo de fallo de órgano específico, esto podría deberse a que casi el 80 % de nuestra cohorte presentaba fallo respiratorio. Sin embargo, en el análisis de regresión lineal multivariante si se observó asociación entre la EPOC y el fallo respiratorio ($p = 0,002$).

Estos son los hallazgos preliminares encontrados en nuestro estudio y que sólo es el inicio de una nueva línea de investigación. Pensamos que es necesario la realización de trabajos que sigan el mismo objetivo de estudio y así poder llegar a conclusiones con utilidad clínica para el manejo de los pacientes.

VI.7. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Nuestro estudio contó con varias limitaciones. La primera de ellas es que los pacientes de nuestra cohorte fueron reclutados en el hospital. Por eso, los trabajos posteriores deberían evaluar el rendimiento de estos biomarcadores para detectar los diferentes tipos de fallos de órgano específicos en pacientes con infección en la comunidad.

Además, la gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron fallo respiratorio aproximadamente el 75,6 %. Proponemos que se analicen los rendimientos de los biomarcadores observados en nuestro estudio en otras cohortes de pacientes donde la frecuencia del fallo respiratorio sea menor para así confirmar nuestros hallazgos.

Otra limitación es que salvo la MR-ProADM para la detección del fallo renal, la sensibilidad de los biomarcadores probados para detectar cada fallo de órgano específico estaba lejos de ser la sensibilidad óptima, a pesar de que la especificidad era superior al 70 % en la gran mayoría de los casos. Todo esto indica, que necesitamos identificar nuevos biomarcadores capaces de detectar fallos de órgano específicos.

Otra limitación, es que la puntuación SOFA se calcula mediante mediciones bioquímicas clínicas y estandarizadas, mientras que los biomarcadores estudiados no lo son. Se requiere un gran esfuerzo para estandarizar los métodos que cuantifican los biomarcadores para que su aplicación en la práctica clínica sea factible.

Por último, otra de las limitaciones del estudio es la diferente cinética de los biomarcadores analizados en la circulación, lo que hace difícil la evaluación longitudinal del comportamiento de los biomarcadores en función del fallo de órgano. Sería pertinente realizar la medición seriada de los biomarcadores y SOFA, no sólo en el momento del diagnóstico de la infección, sino también durante los días siguientes de evolución de la infección. De esta forma tendríamos una perspectiva realista de cómo evolucionan los diferentes biomarcadores en el tiempo.

VI.8. IMPACTO Y APLICACIÓN DEL ESTUDIO: FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los biomarcadores analizados en nuestro estudio podrían aportar información valiosa al juicio clínico para anticipar la presencia de fallo orgánico durante la infección. Los biomarcadores podrían complementar la información proporcionada por algunas escalas pronósticas (tales como el SOFA), dado que éstas en ocasiones son difíciles de calcular,

especialmente en el ámbito extrahospitalario o están sometidas a cierto grado de subjetividad (como el cálculo del grado de afectación neurológica medida a través de la GCS). Se trata de herramientas accesibles que nos proporcionan información cuantitativa y reproducible de manera fácil, rápida y económica. En algunos campos como la disfunción orgánica están poco exploradas y pueden resultar de gran ayuda para la toma de decisiones y el manejo clínico de los pacientes.

La aparición de los recientes dispositivos a la cabecera del paciente ("*point of care testing*") podría aumentar el interés en los biomarcadores para la detección precoz de una infección complicada haciendo factible su utilización en el ámbito extrahospitalario.

Consideramos prioritario que un biomarcador sea capaz de detectar fracaso de órgano antes que predecir mortalidad, dado que eso implicará una intervención precoz en una enfermedad tiempo-dependiente como es la sepsis. Sin embargo en el momento actual no existe un biomarcador "perfecto" capaz de predecir el daño de cualquier órgano, ni de predecir mortalidad con una sensibilidad y especificidad del 100 %, por lo que las combinaciones de paneles de biomarcadores y escalas pronósticas podrían ser útiles en el futuro para poder alcanzar dichos objetivos.

Esta tesis por primera vez evalúa la capacidad de los biomarcadores para detectar los tipos de fallos específicos de cada órgano evaluados a través de la escala clínica SOFA. Nuestro trabajo evidencia que en pacientes con infección, MR-proADM es el biomarcador más robusto detectando el mayor número de fallos de órgano específicos. Al mismo tiempo, sugerimos que MR-proADM es el biomarcador que mejor predice mortalidad hospitalaria y el que más se correlaciona con la gravedad de los pacientes. Sin embargo, también hemos demostrado que ninguno de los biomarcadores estudiados se asocia de forma independiente con la presencia de fallo hepático, lo que induce a pensar que estos biomarcadores no tienen relación con los procesos biológicos responsables del incremento de la concentración de bilirrubina que se produce durante la sepsis. Por lo tanto, en base a nuestros resultados parece necesaria la identificación de biomarcadores distintos de la bilirrubina para detectar el fallo hepático. Esperamos que este aspecto sea motivo de futuras investigaciones.

La mayoría de los recursos se dirigen hacia la búsqueda de mejores formas de diagnosticar y tratar la infección, sin embargo parece evidente la necesidad de identificar nuevas herramientas capaces de prevenir y detectar a aquellos pacientes susceptibles de evolucionar hacia el fracaso de algún órgano y por tanto a mayor riesgo de muerte. En este sentido nuevos estudios con un mayor tamaño muestral deberían confirmar y ampliar nuestros resultados.

VII. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Las características clínico-epidemiológicas de nuestra cohorte de pacientes fueron similares a las publicadas anteriormente en la literatura, predominando una edad superior a 65 años, sexo masculino, hipertensión como la comorbilidad más frecuente y fallo respiratorio como el fallo de órgano específico más prevalente.
2. MR-proADM fue el biomarcador que presentó la mejor correlación con la escala de gravedad SOFA aunque los cuatro biomarcadores mostraron correlaciones significativas con esta escala.
3. MR-proADM fue el biomarcador que presentó la mejor correlación con la escala APACHE II aunque esta correlación fue moderada. PCR fue el único biomarcador que no mostró correlación significativa con la escala APACHE II.
4. MR-proADM fue el biomarcador con mayor capacidad para detectar la presencia del fallo de órgano en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico.
5. La MR-proADM fue capaz de detectar cinco tipos de fallos de órgano: fallo respiratorio, fallo en la coagulación, fallo cardiovascular, fallo neurológico y el fallo renal independientemente de la presencia del resto de fallos en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico. Por lo tanto, MR-proADM fue el biomarcador que se asoció de forma independiente al mayor número de fallos de órgano específicos evaluados en el SOFA.
6. El lactato fue capaz de detectar tres tipos de fallos de órgano: fallo en la coagulación, fallo cardiovascular y el fallo neurológico independientemente de la presencia del resto de fallos en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico.
7. La PCT fue capaz de detectar dos tipos de fallos de órgano: fallo cardiovascular y el fallo renal independientemente de la presencia del resto de fallos en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico.
8. La PCR fue el único biomarcador que no detectó ningún tipo de fallo de órgano independientemente de la presencia del resto de fallos en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico.

9. MR-proADM fue el biomarcador que presentó la mayor capacidad para predecir la presencia de los fallos cardiovascular y renal con un área bajo la curva superior a 0,80 en ambos fallos. La capacidad de la PCT para detectar la presencia de los fallos cardiovascular y renal alcanzó áreas bajo la curva buenas pero fueron inferiores a las obtenidas con la MR-proADM.
10. Ninguno de los cuatro biomarcadores estudiados consiguió detectar el fallo hepático independientemente del resto de fallos en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico.
11. Ninguno de los cuatro biomarcadores estudiados consiguió detectar los seis tipos de fallos de órgano evaluados en el SOFA independientemente del resto de fallos en pacientes con diagnóstico de infección, sepsis y shock séptico.
12. MR-proADM fue el biomarcador con mayor capacidad para predecir la mortalidad hospitalaria de los pacientes, siendo el único que alcanzó un área bajo la curva aceptable (0,79).
13. En cuanto a las comorbilidades de los pacientes: la diabetes fue una comorbilidad predictora de fallo renal independientemente del resto de fallos.
14. La hipertensión fue una comorbilidad predictora de los fallos neurológico y renal independientemente del resto de fallos.
15. La cardiopatía fue una comorbilidad predictora de los fallos cardiovascular y renal independientemente del resto de fallos.
16. La IRC fue una comorbilidad predictora de los fallos respiratorio y renal independientemente del resto de fallos.
17. La inmunodepresión fue una comorbilidad predictora de los fallos en la coagulación y cardiovascular independientemente del resto de fallos.

Conclusiones

18. La neoplasia fue una comorbilidad predictora del fallo en la coagulación independientemente del resto de fallos de órgano. Sin embargo, la EPOC no mostró capacidad predictora para ninguno de los fallos de órgano específicos.

19. Los resultados de este trabajo ponen de manifiesto la capacidad de los biomarcadores para detectar diferentes tipos de fallos de órgano evaluados en la escala SOFA.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. junio de 1992;101(6):1644-55.
2. Mackenzie I, Lever A. Management of sepsis. *BMJ*. 3 de noviembre de 2007;335(7626):929-32.
3. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA*. 27 de octubre de 2010;304(16):1833-4.
4. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. junio de 2012;10(6):701-6.
5. Elias ACGP, Matsuo T, Grion CMC, Cardoso LTQ, Verri PH. Incidence and risk factors for sepsis in surgical patients: a cohort study. *J Crit Care*. abril de 2012;27(2):159-66.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 de abril de 2003;348(16):1546-54.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. julio de 2001;29(7):1303-10.
8. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. febrero de 2006;34(2):344-53.
9. Reifel Saltzberg JM. Fever and signs of shock: the essential dangerous fever. *Emerg Med Clin North Am*. noviembre de 2013;31(4):907-26.
10. New hope for sepsis. *Lancet Lond Engl*. 21 de abril de 2012;379(9825):1462.
11. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 18 de enero de 2020;395(10219):200-11.
12. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*. diciembre de 1998;26(12):2078-86.
13. Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. marzo de 1997;24(3):387-95.
14. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. mayo de 2007;35(5):1284-9.
15. 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* [Internet]. 21 de diciembre de 2014 [citado 17 de julio de 2020];14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327809/>
16. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorenzo C, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. diciembre de 2017;7(1):19.
17. <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

Referencias Bibliográficas

18. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. junio de 2011;(62):1-8.
19. National Vital Statistics Reports, Volume 61, Number 6, 10/10/2012. :52.
20. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. En: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/>
21. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de diciembre de 2012;186(12):1264-71.
22. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. [Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study]. *Med Intensiva*. julio de 2006;30(5):197-203.
23. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect*. 2017;74(2):107-17.
24. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2016;193(3):259-72.
25. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 11 de enero de 1995;273(2):117-23.
26. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 17 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EPISEPSIS%3A+a+reappraisal+of+the+epidemiology+and+outcome+of+severe+sepsis+in+French+intensive+care+units.+Intensive+Care+Med.+abril+de+2004%3B30\(4\)%3A580-8](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EPISEPSIS%3A+a+reappraisal+of+the+epidemiology+and+outcome+of+severe+sepsis+in+French+intensive+care+units.+Intensive+Care+Med.+abril+de+2004%3B30(4)%3A580-8).
27. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2 de abril de 2014;311(13):1308-16.
28. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg*. junio de 2009;108(6):1841-7.
29. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.
30. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *Jama*. 27 de octubre de 2010;304(16):1787-94.
31. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA*. 26 de julio de 1995;274(4):338-45.
32. Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med*. noviembre de 2000;28(11):3599-605.
33. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):165-79.
34. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. mayo de 2013;41(5):1167-74.

Referencias Bibliográficas

35. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* abril de 2004;30(4):536-55.
36. Rusconi AM, Bossi I, Lampard JG, Szava-Kovats M, Bellone A, Lang E. Early goal-directed therapy vs usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* septiembre de 2015;10(6):731-43.
37. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PloS One.* 2012;7(10):e48307.
38. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Eiros JM, Tamayo E. Preventing sepsis. *Lancet Infect Dis.* noviembre de 2015;15(11):1259-60.
39. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word «sepsis». *Intensive Care Med.* diciembre de 2006;32(12):2077.
40. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* mayo de 1991;163(5):937-45.
41. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* enero de 2009;25(1):83-101, viii.
42. De Costa CM. «The contagiousness of childbed fever»: a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust.* 2 de diciembre de 2002;177(11-12):668-71.
43. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol.* febrero de 2006;34(2):129-34.
44. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 [Internet]. NobelPrize.org. [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/biographical/>
45. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* noviembre de 2007;37 Suppl 1:S34-45.
46. Menkin V. CHEMICAL BASIS OF FEVER. *Science.* 13 de octubre de 1944;100(2598):337-8.
47. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care.* junio de 2012;27(3):314.e1-11.
48. Strieter RM, Lynch JP, Basha MA, Standiford TJ, Kasahara K, Kunkel SL. Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* septiembre de 1990;5(3):233-47.
49. Cerra FB. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* noviembre de 1985;1(3):591-607.
50. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science.* 1 de marzo de 2002;295(5560):1662-4.
51. Cohen MJ, Grossman AD, Morabito D, Knudson MM, Butte AJ, Manley GT. Identification of complex metabolic states in critically injured patients using bioinformatic cluster analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R10.
52. Tjardes T, Neugebauer E. Sepsis research in the next millennium: concentrate on the software rather than the hardware. *Shock Augusta Ga.* enero de 2002;17(1):1-8.
53. Vincent J-L, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? *Crit Care Med.* mayo de 2011;39(5):1050-5.

Referencias Bibliográficas

54. Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, Le Gall J-R, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* marzo de 2006;32(3):421-7.
55. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet Lond Engl.* 2 de marzo de 2013;381(9868):774-5.
56. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* abril de 2003;31(4):1250-6.
57. Liptay MJ, Mascaux C. TNM Staging. En: Sculier J-P, Fry WA, editores. *Malignant Tumors of the Lung: Evidence-based Management* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004 [citado 10 de septiembre de 2019]. p. 183-8. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-642-18698-1_16
58. Sagy M, Al-Qaqa Y, Kim P. Definitions and pathophysiology of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* diciembre de 2013;43(10):260-3.
59. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* marzo de 2004;32(3):858-73.
60. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* febrero de 2010;38(2):367-74.
61. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 23 de abril de 2015;372(17):1629-38.
62. Bermejo-Martin JF, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martín-Fernández M, Almansa R. Characterizing Systemic Immune Dysfunction Syndrome to Fill in the Gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 Definitions. *Chest.* 2017;151(2):518-9.
63. 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.* 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
64. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):762-74.
65. Czura CJ. «Merinoff symposium 2010: sepsis»-speaking with one voice. *Mol Med Camb Mass.* febrero de 2011;17(1-2):2-3.
66. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Yebenes JC. New Organ Failure as an Alternative Endpoint to Develop Diagnostic Criteria for Sepsis. *Chest.* mayo de 2018;153(5):1278.
67. Vincent J-L, Mira J-P, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med.* marzo de 2016;4(3):237-40.
68. Vincent J-L. The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. *PLoS Med.* 2016;13(5):e1002022.
69. Guidet B, Aegerter P. Índices de gravedad y aplicaciones en reanimación. *EMC - Anest-Reanim.* enero de 2009;35(2):1-11.
70. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. *Crit Care Med.* enero de 2011;39(1):163-9.

Referencias Bibliográficas

71. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* octubre de 1985;13(10):818-29.
72. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* junio de 2010;25(2):276-81.
73. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 de diciembre de 1993;270(24):2957-63.
74. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl.* 25 de abril de 2013;17(2):R65.
75. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* julio de 1996;22(7):707-10.
76. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* noviembre de 1998;26(11):1793-800.
77. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* noviembre de 1998;26(11):1793-800.
78. Henriksen DP, Pottegård A, Laursen CB, Jensen TG, Hallas J, Pedersen C, et al. Risk factors for hospitalization due to community-acquired sepsis - a population-based case-control study. *PloS One.* 2015;10(4):e0124838.
79. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* julio de 1999;25(7):686-96.
80. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent J-L. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* noviembre de 2003;31(11):2579-84.
81. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de marzo de 2010;50(6):814-20.
82. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:507539.
83. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R15.
84. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 29 de agosto de 2013;369(9):840-51.
85. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* octubre de 2012;25(4):609-34.
86. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med.* septiembre de 2000;28(9 Suppl):S4-8.

Referencias Bibliográficas

87. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 15 de septiembre de 1991;115(6):457-69.
88. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* febrero de 2004;202(2):145-56.
89. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 19 de diciembre de 2011;208(13):2581-90.
90. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 21 de diciembre de 2011;306(23):2594-605.
91. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 9 de enero de 2003;348(2):138-50.
92. Almansa R, Wain J, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martín-Loeches I, Ramirez P, et al. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 25 de enero de 2013;17(1):109.
93. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* diciembre de 2013;13(12):862-74.
94. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* enero de 2008;8(1):32-43.
95. Franks Z, Carlisle M, Rondina MT. Current challenges in understanding immune cell functions during septic syndromes. *BMC Immunol.* 26 de marzo de 2015;16:11.
96. Kompoti M, Michopoulos A, Michalia M, Clouva-Molyvdas P-M, Germenis AE, Speletas M. Genetic polymorphisms of innate and adaptive immunity as predictors of outcome in critically ill patients. *Immunobiology.* marzo de 2015;220(3):414-21.
97. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* mayo de 2011;140(6):1756-67.
98. Uhle F, Chousterman BG, Grützmann R, Brenner T, Weber GF. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis - update 2016. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(10):917-27.
99. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 19 de marzo de 2010;140(6):805-20.
100. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* agosto de 2012;122(8):2711-9.
101. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res.* 2015;2015:510436.
102. Cavaiillon J-M, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res.* 2005;11(5):311-20.
103. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 19 de octubre de 2006;355(16):1699-713.
104. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 31 de octubre de 1996;383(6603):787-93.
105. Zhao H, Li W, Lu Z, Sheng Z, Yao Y. The growing spectrum of anti-inflammatory interleukins and their potential roles in the development of sepsis. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* abril de 2015;35(4):242-51.
106. Opal SM. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med.* octubre de 2011;32(5):569-80.

Referencias Bibliográficas

107. Nakayamada S, Takahashi H, Kanno Y, O'Shea JJ. Helper T cell diversity and plasticity. *Curr Opin Immunol.* junio de 2012;24(3):297-302.
108. Rendon JL, Choudhry MA. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. *J Leukoc Biol.* septiembre de 2012;92(3):529-38.
109. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herrerías JJ, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect.* mayo de 2016;72(5):525-36.
110. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer.* 30 de junio de 2016;2:16045.
111. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med.* 12 de agosto de 2010;363(7):689-91.
112. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock* Augusta Ga. marzo de 2016;45(3):259-70.
113. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges. *Pharmacol Ther.* septiembre de 2017;177:56-66.
114. Bermejo-Martin JF, Martín-Fernández M, López-Mestanza C, Duque P, Almansa R. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease). *J Clin Med.* 30 de octubre de 2018;7(11).
115. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin.* enero de 2018;34(1):63-80.
116. Crouser ED, Matthay MA. Endothelial Damage During Septic Shock: Significance and Implications for Future Therapies. *Chest.* 2017;152(1):1-3.
117. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2007;20(4):345-52.
118. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* febrero de 2010;38(2 Suppl):S26-34.
119. Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut J-F, Russell JR, Macias WL, Nelson DR, et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R92.
120. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* marzo de 1992;101(3):816-23.
121. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 19 de agosto de 1999;341(8):586-92.
122. Dhainaut J-F, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost JTH.* noviembre de 2004;2(11):1924-33.
123. Loza Vázquez A, León Gil C, León Regidor A. [New therapeutic alternatives for severe sepsis in the critical patient. A review]. *Med Intensiva.* mayo de 2011;35(4):236-45.
124. X. Jiménez Fàbrega et al. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias* 2011; 23: 311-318.

Referencias Bibliográficas

125. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. [Antibiotics and timing in infectious disease in the emergency department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. marzo de 2013;31(3):173-80.
126. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. marzo de 2001;69(3):89-95.
127. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 27 de febrero de 2007;115(8):949-52.
128. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. [Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. marzo de 2014;32(3):177-90.
129. Biomarcadores para Uso Clínico [Internet]. ICONO. 2016 [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://icono.fecyt.es/informes-y-publicaciones/biomarcadores-para-uso-clinico>.
130. INNOSIEVE DIAGNOSTICS [Internet]. [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://innosieve.com/>
131. Tudela P, Prat C, Lacom A, Mòdol JM. [Biomarkers and suspicion of infection in emergency departments]. *Med Clin (Barc)*. 2 de junio de 2012;139(1):33-7.
132. León C, Loza A. [Biomarkers in sepsis: simplifying the complexity?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. marzo de 2014;32(3):137-9.
133. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect*. julio de 2015;71(1):136-9.
134. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. [Prognostic value of the sTREM-1 plasma values in patients with sepsis: a cohort study]. *Med Intensiva*. mayo de 2010;34(4):231-6.
135. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García M-A, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. junio de 2010;43(9):720-4.
136. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. marzo de 2012;57(3):332-6.
137. Galhardo LF, Ruivo GF, Oliveira LD de, Parize G, Santos SSFD, Pallos D, et al. Inflammatory markers in saliva for diagnosis of sepsis of hospitalized patients. *Eur J Clin Invest*. n/a(n/a):e13219.
138. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 30 de septiembre de 1930;52(4):561-71.
139. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol*. octubre de 2008;20(5):538-44.
140. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. agosto de 2003;49(8):1258-71.
141. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. noviembre de 1990;12(5):1179-86.
142. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 1999;340(6):448-54.

Referencias Bibliográficas

143. Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HWM, Koch KT, de Winter RJ, van der Loos CM, et al. Colocalisation of intraplaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *J Clin Pathol.* febrero de 2006;59(2):196-201.
144. Juma WM, Lira A, Marzuk A, Marzuk Z, Hakim AM, Thompson CS. C-reactive protein expression in a rodent model of chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res.* 26 de septiembre de 2011;1414:85-93.
145. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med.* 1 de julio de 1986;164(1):321-6.
146. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 20 de septiembre de 2005;46(6):1112-3.
147. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* febrero de 2009;55(2):229-38.
148. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* junio de 2003;111(12):1805-12.
149. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle Georget Tex.* diciembre de 2009;8(23):3885-92.
150. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* diciembre de 2008;28(12):2239-46.
151. Wang Q, Zhu X, Xu Q, Ding X, Chen YE, Song Q. Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* abril de 2005;288(4):H1539-1545.
152. Cirillo P, Golino P, Calabrò P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res.* 1 de octubre de 2005;68(1):47-55.
153. Bisioendial R, Birjmohun R, Keller T, van Leuven S, Levels H, Levi M, et al. In vivo effects of C-reactive protein (CRP)-infusion into humans. *Circ Res.* 9 de diciembre de 2005;97(12):e115-116.
154. Zouaoui Boudjeltia K, Piagnerelli M, Brohée D, Guillaume M, Cauchie P, Vincent J-L, et al. Relationship between CRP and hypofibrinolysis: Is this a possible mechanism to explain the association between CRP and outcome in critically ill patients? *Thromb J.* 30 de septiembre de 2004;2(1):7.
155. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 18 de marzo de 1997;94(6):2575-80.
156. ROCHE - eLabDoc [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/es/es/documents?searchType=Keyword&sourceSearchType=Keyword&searchTerm=05056888200&keywordFilterCatalogNumbers=05056888200>.
157. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* agosto de 1997;16(8):735-46; quiz 746-7.
158. Benzaquen LR, Yu H, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci.* septiembre de 2002;39(4-5):459-97.
159. Vincent J-L, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* abril de 2011;27(2):241-51.

Referencias Bibliográficas

160. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* noviembre de 2004;30(11):2038-45.
161. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* febrero de 2005;11(2):101-8.
162. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci.* abril de 2009;337(4):248-55.
163. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* marzo de 1999;27(3):498-504.
164. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* febrero de 2005;11(2):101-8.
165. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol.* febrero de 2006;72(1-2):69-80.
166. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med.* mayo de 2009;35(5):909-13.
167. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* junio de 2003;31(6):1737-41.
168. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de julio de 2004;39(2):206-17.
169. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock Augusta Ga.* julio de 2006;26(1):10-2.
170. Limper M, Smit PM, Bongers KM, van Zanten AP, Smits PHM, Brandjes DPM, et al. Procalcitonin in children with suspected novel influenza A (H1N1) infection. *J Infect.* octubre de 2010;61(4):351-3.
171. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 12 de noviembre de 2012;413(21-22):1731-6.
172. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* julio de 2006;34(7):1996-2003.
173. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de junio de 2005;40(12):1855-7.
174. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(2):R63.
175. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 15 de julio de 2011;15(4):R169.

Referencias Bibliográficas

176. Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care*. septiembre de 2011;39(5):854-61.
177. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*. junio de 2008;36(3):213-9.
178. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1 de julio de 1975;55(2):407-13.
179. Allison J, Hall L, MacIntyre I, Craig RK. The construction and partial characterization of plasmids containing complementary DNA sequences to human calcitonin precursor polyprotein. *Biochem J*. 1 de diciembre de 1981;199(3):725-31.
180. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl*. 27 de febrero de 1993;341(8844):515-8.
181. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns J Int Soc Burn Inj*. mayo de 1997;23(3):218-24.
182. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. marzo de 2000;26 Suppl 2:S146-147.
183. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. septiembre de 2002;323(1-2):17-29.
184. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. abril de 2017;38(2):59-68.
185. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*. 13 de febrero de 1984;167(1):93-7.
186. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 6 de agosto de 2005;135(31-32):451-60.
187. Broad PM, Symes AJ, Thakker RV, Craig RK. Structure and methylation of the human calcitonin/alpha-CGRP gene. *Nucleic Acids Res*. 12 de septiembre de 1989;17(17):6999-7011.
188. Müller B, Becker KL, Kränzlin M, Schächinger H, Huber PR, Nylèn ES, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest*. septiembre de 2000;30(9):823-31.
189. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. diciembre de 2003;144(12):5578-84.
190. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril G. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem*. octubre de 2004;50(10):1878.
191. Vijayan AL, Vanimaya null, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
192. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*. agosto de 2004;32(8):1715-21.
193. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an hepatic baboon endotoxin shock model. *Shock Augusta Ga*. febrero de 2003;19(2):187-90.

Referencias Bibliográficas

194. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 1994;79(6):1605-8.
195. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* Augusta Ga. agosto de 2001;16(2):109-12.
196. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* mayo de 2003;35(5):290-5.
197. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2001;86(1):396-404.
198. Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmeyer W. Hepatic ischemia-reperfusion syndrome after partial liver resection (LR): hepatic venous oxygen saturation, enzyme pattern, reduced and oxidized glutathione, procalcitonin and interleukin-6. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol.* junio de 2003;54(5-6):423-31.
199. Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmeyer W. Procalcitonin following elective partial liver resection--origin from the liver? *Acta Anaesthesiol Scand.* octubre de 2001;45(9):1162-7.
200. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* agosto de 1998;24(8):888-9.
201. Meisner M, Hüttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol.* noviembre de 2000;17(11):665-71.
202. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* febrero de 2001;18(2):79-87.
203. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med.* abril de 2003;29(4):579-83.
204. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakob H-G, Philipp T, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol.* febrero de 2005;61(2):180-6.
205. Lavín-Gómez BA, Palomar-Fontanet R, Gago-Fraile M, Quintanar-Lartundo JA, Gómez-Palomo E, González-Lamuño D, et al. Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. *Adv Perit Dial Conf Perit Dial.* 2011;27:33-7.
206. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med.* octubre de 1999;25(10):1198-9.
207. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care.* junio de 2002;30(3):269-74.
208. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(1):27-34.
209. López IC. Procalcitonina: Aspectos bioquímicos y analíticos. Utilidad para orientar el manejo de la terapia antibiótica. *For Cont Lab Clin* 2019;5:1-16.
210. <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/instruments/cobas-e-602.html>.

Referencias Bibliográficas

211. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* mayo de 2002;30(5):1112-7.
212. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock Augusta Ga.* octubre de 1999;12(4):268-73.
213. Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med.* enero de 2001;29(1):112-6.
214. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* septiembre de 2002;30(9):2091-5.
215. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* marzo de 1998;26(3):664-72.
216. Hahn W-H, Song J-H, Park I-S, Kim H, Park S, Oh M-H. Reference Intervals of Serum Procalcitonin Are Affected by Postnatal Age in Very Low Birth Weight Infants during the First 60 Days after Birth. *Neonatology.* 2015;108(1):60-4.
217. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 12 de mayo de 2011;412(11-12):1053-9.
218. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet Lond Engl.* 18 de abril de 1998;351(9110):1211-2.
219. Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, et al. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med.* junio de 2006;32(6):881-7.
220. Clec'h C, Fosse J-P, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* enero de 2006;34(1):102-7.
221. Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH, Nylen ES, Moore CF, Jeng J, et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec.* mayo de 1993;236(1):136-8, 172-3; discussion 138-143.
222. Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, Snider RH, Thompson KA, Lewis MS, et al. Late pulmonary sequela following burns: persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay. *Respir Med.* enero de 1995;89(1):41-6.
223. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med.* abril de 2000;28(4):950-7.
224. Hounoki H, Yamaguchi S, Taki H, Okumura M, Shinoda K, Tobe K. Elevated serum procalcitonin in anaphylaxis. *J Antimicrob Chemother.* julio de 2013;68(7):1689-90.
225. Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother.* noviembre de 2012;67(11):2560-9.
226. Schmidt M, Burchardi C, Sitter T, Held E, Schiffil H. Procalcitonin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron.* febrero de 2000;84(2):187-8.
227. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffil H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol.* junio de 2002;15(3):297-301.

Referencias Bibliográficas

228. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Deltell JMM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emerg Rev Soc Esp Med Urgenc Emerg*. 2012;24(5):348-56.
229. Jimenez AJ, de los Reyes MJ, Diaz-Miguel RO, Guerrero AP, Miguez RP, Martinez RS. Utility of procalcitonin and C-reactive protein in the septic patient in the emergency department. *Emergencias*. 2009;21(21):23-7.
230. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:594645.
231. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. julio de 2012;73(3):221-7.
232. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. junio de 2010;60(6):409-16.
233. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. mayo de 2013;13(5):426-35.
234. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. julio de 2014;4(3):195-9.
235. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. diciembre de 2009;37(6):497-507.
236. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. junio de 1997;24(6):1240-2.
237. Morales-Casado MI, Julián-Jiménez A, Lobato-Casado P, Cámara-Marín B, Pérez-Matos JA, Martínez-Maroto T. Predictive factors of bacterial meningitis in the patients seen in emergency departments. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. abril de 2017;35(4):220-8.
238. García de Gadiana-Romualdo L, Español-Morales I, Cerezueta-Fuentes P, Consuegra-Sánchez L, Hernando-Holgado A, Esteban-Torrella P, et al. Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. julio de 2015;23(7):2175-82.
239. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. marzo de 2000;26 Suppl 2:S159-164.
240. Mohsen AHA, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron Physician*. agosto de 2015;7(4):1190-5.
241. Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. [Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis]. *Med Intensiva*. septiembre de 2014;38(6):337-46.
242. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mayo de 2015;21(5):474-81.
243. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. junio de 2002;17(6):409-12.

Referencias Bibliográficas

244. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* julio de 1997;40(7):1250-6.
245. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant.* junio de 1998;12(3):206-11.
246. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection.* abril de 2000;28(2):68-73.
247. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child.* abril de 2001;84(4):332-6.
248. Julián-Jiménez A, Palomo De Los Reyes MJ, Laín-Terés N, Estebaran-Martín J. [Can the decision for admission to the hospital in community-acquired pneumonia be improved?]. *Rev Clin Esp.* enero de 2012;212(1):52-3.
249. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* julio de 2008;52(1):48-58.e2.
250. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* julio de 2001;29(7 Suppl):S109-116.
251. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mayo de 2013;13(5):426-35.
252. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res.* 18 de abril de 1996;1(7):331-3.
253. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* marzo de 1999;27(3):498-504.
254. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care Lond Engl.* agosto de 2004;8(4):R234-242.
255. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med.* septiembre de 2000;26(9):1232-8.
256. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* febrero de 2013;41(2):580-637.
257. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med.* abril de 2002;30(4):757-62.
258. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(6):R205.
259. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* agosto de 2000;28(8):2793-8.

Referencias Bibliográficas

260. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* octubre de 2006;97(4):503-8.
261. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgöz S, Töre O, Göral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* agosto de 2006;25(8):481-91.
262. Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* enero de 2011;15(1):1-5.
263. Choi SW, Kim H, Kim KH, Shin DW, Park JS, Roh JY, et al. Procalcitonin as a Prognosis Marker for the Severe Sepsis and Septic Shock Patients in Emergency Department. *Korean J Crit Care Med.* 26(4):250-5.
264. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Martino MDV, Ferreira CE dos S, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* julio de 2013;76(3):266-71.
265. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 6 de febrero de 2010;375(9713):463-74.
266. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 13 de octubre de 2008;168(18):2000-7; discussion 2007-2008.
267. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2006;174(1):84-93.
268. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger A-M, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg.* marzo de 2009;394(2):221-6.
269. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 9 de septiembre de 2009;302(10):1059-66.
270. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Eur Respir J.* diciembre de 2009;34(6):1364-75.
271. Kristoffersen KB, Sjøgaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mayo de 2009;15(5):481-7.
272. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R83.
273. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de marzo de 2008;177(5):498-505.

Referencias Bibliográficas

274. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 17 de 2017;317(3):301-8.
275. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. agosto de 2011;53(4):379-87.
276. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. noviembre de 2010;38(11):2229-41.
277. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 8 de agosto de 2011;171(15):1322-31.
278. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. junio de 2012;38(6):940-9.
279. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de 2017;10:CD007498.
280. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Huang ES, Aronson N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. septiembre de 2013;8(9):530-40.
281. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 11 de diciembre de 2013;17(6):R291.
282. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. septiembre de 1994;81(9):1306-8.
283. Ríos-Toro J-J, Márquez-Coello M, García-Álvarez J-M, Martín-Aspas A, Rivera-Fernández R, Sáez de Benito A, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. *PloS One*. 2017;12(4):e0175254.
284. Cho S-Y, Choi J-H. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother*. marzo de 2014;46(1):1-12.
285. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. enero de 2014;40(1):32-40.
286. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res*. 13 de julio de 2012;12:198.
287. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. julio de 2016;16(7):819-27.
288. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. diciembre de 2016;22(12):960-7.
289. US Food and Drug Administration. FDA press release. FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm543160.htm>; 2017

Referencias Bibliográficas

290. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 8 de agosto de 2011;171(15):1322-31.
291. García de Gadiana Romualdo L, Oliver Sáez P, Merino González A, Valcárcel Piedra G, Guillén Campuzano E, Arellano Rodrigo E, et al. Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. *Rev Lab Clínico.* 1 de enero de 2017;10(1):31-43.
292. Broder G, Weil MH. EXCESS LACTATE: AN INDEX OF REVERSIBILITY OF SHOCK IN HUMAN PATIENTS. *Science.* 27 de marzo de 1964;143(3613):1457-9.
293. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation.* junio de 1970;41(6):989-1001.
294. Peretz DI, Mcgregor M, Dossetor JB. LACTICACIDOSIS: A CLINICALLY SIGNIFICANT ASPECT OF SHOCK. *Can Med Assoc J.* 14 de marzo de 1964;90:673-5.
295. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 31 de octubre de 2013;369(18):1726-34.
296. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1991;28(4):253-68.
297. Guevara P, Díaz R, Galán A, Guillén E, Malumbres S, Marín JL et al. Lactato. Utilidad clínica y recomendaciones para su medición. [Monografía en Internet]. Sociedad Española de Bioquímica clínica y Patología Molecular; 2010 [acceso 23 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.seqc.es/>
298. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* febrero de 2013;50(1):23-36.
299. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* agosto de 2006;12(4):315-21.
300. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R25.
301. <https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/es/es/documents/download/c579a8ce-48fc-e811-edbb-00215a9b3428>
302. Mizock BA. Controversies in lactic acidosis. Implications in critically ill patients. *JAMA.* 24 de julio de 1987;258(4):497-501.
303. Higgins C. Lactate and lactic acidosis. Oct 2007. [Consultado mayo 2009]. Disponible en: URL: <http://acutecaretesting.org/>.
304. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet Lond Engl.* 7 de agosto de 1999;354(9177):505-8.
305. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med.* abril de 1998;157(4 Pt 1):1021-6.
306. Vary TC, Hazen SA, Maish G, Cooney RN. TNF binding protein prevents hyperlactatemia and inactivation of PDH complex in skeletal muscle during sepsis. *J Surg Res.* noviembre de 1998;80(1):44-51.
307. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg.* julio de 1996;224(1):97-102.

Referencias Bibliográficas

308. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child*. octubre de 1999;81(4):343-50.
309. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 11 de diciembre de 2014;371(24):2309-19.
310. Garrabou G, Morén C, López S, Tobías E, Cardellach F, Miró O, et al. The effects of sepsis on mitochondria. *J Infect Dis*. 1 de febrero de 2012;205(3):392-400.
311. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Pedreros C, Rovegno M, Kattan E, et al. Persistent Sepsis-Induced Hypotension without Hyperlactatemia: A Distinct Clinical and Physiological Profile within the Spectrum of Septic Shock. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:536852.
312. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. diciembre de 2014;40(12):1795-815.
313. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med*. julio de 1994;97(1):47-54.
314. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. enero de 1992;20(1):80-93.
315. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 1992;327(22):1564-9.
316. Silverman HJ. Lack of a relationship between induced changes in oxygen consumption and changes in lactate levels. *Chest*. octubre de 1991;100(4):1012-5.
317. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. junio de 1983;11(6):449-51.
318. Ruiz CE, Weil MH, Carlson RW. Treatment of circulatory shock with dopamine. *Studies on survival*. *JAMA*. 13 de julio de 1979;242(2):165-8.
319. Ariza M, Gothard JW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med*. 1991;17(6):320-4.
320. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med*. diciembre de 1996;22(12):1418-23.
321. Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. diciembre de 1997;114(6):1042-52.
322. Shangraw RE, Winter R, Hromco J, Robinson ST, Gallaher EJ. Amelioration of lactic acidosis with dichloroacetate during liver transplantation in humans. *Anesthesiology*. noviembre de 1994;81(5):1127-38.
323. Duff JH, Groves AC, McLean AP, LaPointe R, MacLean LD. Defective oxygen consumption in septic shock. *Surg Gynecol Obstet*. mayo de 1969;128(5):1051-60.
324. Waxman K, Nolan LS, Shoemaker WC. Sequential perioperative lactate determination. Physiological and clinical implications. *Crit Care Med*. febrero de 1982;10(2):96-9.
325. Dantzker DR. Physiological and Biochemical Indicators of Impaired Tissue Oxygenation. En: Reinhart K, Eyrich K, editores. *Clinical Aspects of O₂ Transport and Tissue Oxygenation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989. p. 182-94.

Referencias Bibliográficas

326. Pallarés Querol E, Miguelañez Díaz M, Rubí Cervino J, Ripoll Sevillano E, Martínez Pardo M. Acidosis láctica en pediatría. *Quim Clin* 2002;21:280-4
327. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* enero de 2008;36(1):296-327.
328. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. [Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments]. *Med Intensiva.* octubre de 2007;31(7):375-87.
329. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* agosto de 2004;32(8):1637-42.
330. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(5):R242.
331. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* febrero de 2016;42(2):202-10.
332. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 28 de diciembre de 2011;19:74.
333. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med.* marzo de 2011;57(3):291-5.
334. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* mayo de 2005;45(5):524-8.
335. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* noviembre de 2007;33(11):1892-9.
336. del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* marzo de 2010;17(3):260-8.
337. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* junio de 2007;33(6):970-7.
338. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* mayo de 2009;37(5):1670-7.
339. Talan DA, Moran GJ, Abrahamian FM. Severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Infect Dis Clin North Am.* marzo de 2008;22(1):1-31, v.
340. Shapiro NI, Fisher C, Donnino M, Cataldo L, Tang A, Trzeciak S, et al. The feasibility and accuracy of point-of-care lactate measurement in emergency department patients with suspected infection. *J Emerg Med.* julio de 2010;39(1):89-94.
341. Gallagher EJ, Rodriguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Ann Emerg Med.* abril de 1997;29(4):479-83.

Referencias Bibliográficas

342. Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* julio de 1996;3(7):730-4.
343. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med.* 13 de octubre de 1977;297(15):796-9.
344. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock Augusta Ga.* julio de 2009;32(1):35-9.
345. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* mayo de 2000;90(5):1052-9.
346. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de septiembre de 2010;182(6):752-61.
347. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 24 de febrero de 2010;303(8):739-46.
348. Dettmer M, Holthaus CV, Fuller BM. The impact of serial lactate monitoring on emergency department resuscitation interventions and clinical outcomes in severe sepsis and septic shock: an observational cohort study. *Shock Augusta Ga.* enero de 2015;43(1):55-61.
349. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li C-H, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(5):R229.
350. Cardinal Fernández PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva. *Med Intensiva.* mayo de 2009;33(4):166-70.
351. Vincent J-L. Serial blood lactate levels reflect both lactate production and clearance. *Crit Care Med.* junio de 2015;43(6):e209.
352. Vincent J-L. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 12 de 2015;372(11):1077-8.
353. Revelly J-P, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux M-C, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* octubre de 2005;33(10):2235-40.
354. Vincent J-L, Quintairos E Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 13 de agosto de 2016;20(1):257.
355. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. 1993. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 de agosto de 2012;425(3):548-55.
356. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett.* 24 de enero de 1994;338(1):6-10.
357. Takahashi K, Kikuchi K, Maruyama Y, Urabe T, Nakajima K, Sasano H, et al. Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin-like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides.* junio de 2006;27(6):1383-9.
358. Li Y, Jiang C, Wang X, Zhang Y, Shibahara S, Takahashi K. Adrenomedullin is a novel adipokine: adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides.* mayo de 2007;28(5):1129-43.

Referencias Bibliográficas

359. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest.* noviembre de 1994;94(5):2158-61.
360. Cheung B, Leung R. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci Lond Engl* 1979. enero de 1997;92(1):59-62.
361. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 1996;81(4):1449-53.
362. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* septiembre de 2007;30(3):556-73.
363. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev.* junio de 2002;54(2):233-46.
364. Roh J, Chang CL, Bhalla A, Klein C, Hsu SYT. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes. *J Biol Chem.* 20 de febrero de 2004;279(8):7264-74.
365. Bell D, McDermott BJ. Intermedin (adrenomedullin-2): a novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems. *Br J Pharmacol.* marzo de 2008;153 Suppl 1:S247-262.
366. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2004;89(4):1512-25.
367. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* junio de 2005;146(6):2699-708.
368. Joyce CD, Fiscus RR, Wang X, Dries DJ, Morris RC, Prinz RA. Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery.* diciembre de 1990;108(6):1097-101.
369. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 de julio de 1993;194(2):720-5.
370. Kitamura K, Kangawa K, Ishiyama Y, Washimine H, Ichiki Y, Kawamoto M, et al. Identification and hypotensive activity of proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP). *FEBS Lett.* 29 de agosto de 1994;351(1):35-7.
371. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* abril de 2000;21(2):138-67.
372. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept.* 15 de abril de 2003;112(1-3):61-9.
373. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech.* 1 de abril de 2002;57(1):28-39.
374. Bęłtowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol.* febrero de 2004;56(1):5-27.
375. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 de agosto de 1994;203(1):631-9.

Referencias Bibliográficas

376. Jougasaki M, Burnett JC. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci.* 2000;66(10):855-72.
377. Ishimitsu T, Miyata A, Matsuoka H, Kangawa K. Transcriptional regulation of human adrenomedullin gene in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 13 de febrero de 1998;243(2):463-70.
378. Cormier-Regard S, Nguyen SV, Claycomb WC. Adrenomedullin gene expression is developmentally regulated and induced by hypoxia in rat ventricular cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 10 de julio de 1998;273(28):17787-92.
379. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem.* 13 de abril de 2001;276(15):12292-300.
380. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides.* noviembre de 2001;22(11):1693-711.
381. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 1997;82(1):95-100.
382. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem.* marzo de 1998;44(3):571-7.
383. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* agosto de 2004;25(8):1369-72.
384. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med.* junio de 1997;25(6):953-7.
385. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertens Dallas Tex* 1979. noviembre de 1994;24(5):600-4.
386. Dupuis J, Caron A, Ruël N. Biodistribution, plasma kinetics and quantification of single-pass pulmonary clearance of adrenomedullin. *Clin Sci Lond Engl* 1979. julio de 2005;109(1):97-102.
387. Orman DA, Chaudry IH, Wang P. Saturation of adrenomedullin receptors plays an important role in reducing pulmonary clearance of adrenomedullin during the late stage of sepsis. *Biochim Biophys Acta.* 24 de abril de 2002;1586(3):299-306.
388. Dschietzig T, Azad HA, Asswad L, Böhme C, Bartsch C, Baumann G, et al. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 7 de junio de 2002;294(2):315-8.
389. Lapointe N, Rouleau JL. Cardioprotective effects of vasopeptidase inhibitors. *Can J Cardiol.* abril de 2002;18(4):415-20.
390. Lewis LK, Smith MW, Brennan SO, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Degradation of human adrenomedullin(1-52) by plasma membrane enzymes and identification of metabolites. *Peptides.* 1997;18(5):733-9.
391. Gumusel B, Chang JK, Hyman A, Lippton H. Adrenotensin: an ADM gene product with the opposite effects of ADM. *Life Sci.* 1995;57(8):PL87-90.

Referencias Bibliográficas

392. Jiang W, Jiang H-F, Cai D-Y, Pan C-S, Qi Y-F, Pang Y-Z, et al. Relationship between contents of adrenomedullin and distributions of neutral endopeptidase in blood and tissues of rats in septic shock. *Regul Pept.* 15 de mayo de 2004;118(3):199-208.
393. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* octubre de 2005;51(10):1823-9.
394. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR. *Clin Biochem.* mayo de 2009;42(7-8):725-8.
395. Zudaire E, Portal-Núñez S, Cuttitta F. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol.* agosto de 2006;80(2):237-44.
396. Marutsuka K, Nawa Y, Asada Y, Hara S, Kitamura K, Eto T, et al. Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) are present in human colonic epithelia and exert an antimicrobial effect. *Exp Physiol.* septiembre de 2001;86(5):543-5.
397. Julián M, Cacho M, García MA, Martín-Santamaría S, de Pascual-Teresa B, Ramos A, et al. Adrenomedullin: a new target for the design of small molecule modulators with promising pharmacological activities. *Eur J Med Chem.* agosto de 2005;40(8):737-50.
398. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 7 de junio de 2010;8:34.
399. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 11 de mayo de 2010;55(19):2062-76.
400. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* mayo de 2010;12(5):484-91.
401. Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc.* junio de 2011;97(11):892-8.
402. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R96.
403. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* septiembre de 2009;136(3):823-31.
404. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(3):R106.
405. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2010;182(11):1426-34.
406. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* junio de 2011;37(6):1439-46.
407. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de Los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. [Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the

Referencias Bibliográficas

- management of community acquired pneumonia in the emergency department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* abril de 2014;32(4):225-35.
408. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* septiembre de 2009;136(3):823-31.
409. Herrero P, Fernández D, Gil J.J, Prieto B, Alvarez J, Fernández D, Houghton R. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*, 2012;24:357-365.
410. Gordo-Remartínez S, Calderón-Moreno M, Fernández-Herranz J, Castuera-Gil A, Gallego-Alonso-Colmenares M, Puertas-López C, et al. Usefulness of midregional proadrenomedullin to predict poor outcome in patients with community acquired pneumonia. *PloS One.* 2015;10(6):e0125212.
411. Albrich WC, Dusemund F, Rügger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 3 de mayo de 2011;11:112.
412. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respir Med.* noviembre de 2014;108(11):1569-80.
413. España PP, Capelastegui A, Mar C, Bilbao A, Quintana JM, Diez R, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect.* mayo de 2015;70(5):457-66.
414. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13542.
415. Wang R, Kang F. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol Zhonghua Chuang Shang Za Zhi.* 1 de junio de 2010;13(3):152-7.
416. Roch A. Increased levels of pro-AVP and pro-ADM in septic shock patients: what could it mean? *Intensive Care Med.* noviembre de 2009;35(11):1827-9.
417. Guignant C, Voirin N, Venet F, Poitevin F, Malcus C, Bohé J, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med.* noviembre de 2009;35(11):1859-67.
418. Kang F, Wang R, Yu K, Wei Q. [The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue Chin Crit Care Med Zhongguo Weizhongbing Jijuyixue.* agosto de 2008;20(8):452-5.
419. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2005;9(6):R816-824.
420. Valenzuela Sanchez F, Valenzuela Mendez B, Bohollo de Austria R, Rodríguez Gutierrez J, Jaen Franco M, González García M, et al. Diagnostic and prognostic usefulness of mid-regional pro-adrenomedullin levels in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med Exp [Internet].* 1 de octubre de 2015 [citado 19 de diciembre de 2019];3(Suppl 1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798438/>
421. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* noviembre de 2013;39(11):1945-52.

Referencias Bibliográficas

422. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* mayo de 2013;51(5):1059-67.
423. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* septiembre de 2015;123(9):740-8.
424. Angeletti S, Ciccozzi M, Fogolari M, Spoto S, Lo Presti A, Costantino S, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J Infect.* marzo de 2016;72(3):395-8.
425. Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis.* 8 de agosto de 2012;12:184.
426. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot J-P, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2017;7(1):15.
427. Cicuendez R, Nogales L, Bueno A, Gonzalez De Zarate S, Calvo D, Andres C, et al. Prognostic Value of Proadrenomedulin in Severe Sepsis and Septic Shock Is Independent of Etiology and Focus of Infection. *Intensive Care Med Exp [Internet].* 1 de octubre de 2015 [citado 4 de abril de 2020];3(Suppl 1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4796073/>
428. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 3 de mayo de 2011;11:112.
429. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2010;182(11):1426-34.
430. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* mayo de 2012;39(5):1144-55.
431. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect.* julio de 2015;71(1):136-9.
432. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Maggio G, et al. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis. *Chest.* 2017;152(2):312-20.
433. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect.* julio de 2015;71(1):136-9.
434. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* noviembre de 2009;136(5):1237-48.
435. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* agosto de 2011;39(8):1886-95.
436. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* junio de 2006;34(6):1589-96.

Referencias Bibliográficas

437. Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med.* octubre de 2003;29(10):1688-95.
438. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furla FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* abril de 2010;38(4):1045-53.
439. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* septiembre de 2011;39(9):2066-71.
440. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* julio de 2000;118(1):146-55.
441. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* febrero de 1999;115(2):462-74.
442. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* septiembre de 2010;38(9):1773-85.
443. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2010;54(5):1742-8.
444. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 21 de agosto de 2002;288(7):862-71.
445. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 10 de enero de 2008;358(2):111-24.
446. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 10 de junio de 2009;301(22):2362-75.
447. Sligl WI, Milner DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de julio de 2009;49(1):93-101.
448. Casserly B, Gerlach H, Phillips GS, Lemeshow S, Marshall JC, Osborn TM, et al. Low-dose steroids in adult septic shock: results of the Surviving Sepsis Campaign. *Intensive Care Med.* diciembre de 2012;38(12):1946-54.
449. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent J-L, editores. *N Engl J Med.* 31 de octubre de 2013;369(18):1726-34.
450. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* febrero de 2013;39(2):165-228.
451. Weil MH, Shubin H. The «VIP» approach to the bedside management of shock. *JAMA.* 13 de enero de 1969;207(2):337-40.
452. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* marzo de 2012;38(3):368-83.

Referencias Bibliográficas

453. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med.* enero de 2015;277(1):58-68.
454. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de septiembre de 2013;(9):CD001090.
455. Qiu P, Cui X, Barochia A, Li Y, Natanson C, Eichacker PQ. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opin Investig Drugs.* noviembre de 2011;20(11):1555-64.
456. Busch LM, Sun J, Cui X, Eichacker PQ, Torabi-Parizi P. Checkpoint inhibitor therapy in preclinical sepsis models: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med Exp.* 4 de febrero de 2020;8(1):7.
457. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z, et al. The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Front Immunol.* 2019;10:2298.
458. Wilson JK, Zhao Y, Singer M, Spencer J, Shankar-Hari M. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis - pilot study. *Crit Care Lond Engl.* 17 de abril de 2018;22(1):95.
459. Riva A, Chokshi S. Immune checkpoint receptors: homeostatic regulators of immunity. *Hepato Int.* mayo de 2018;12(3):223-36.
460. <https://pimervices.roche.com/eLD/web/es/es/documents?searchType=Keyword&sourceSearchType=Keyword&searchTerm=03183700190&keywordFilterCatalogNumbers=03183700190>.
461. <https://www.mrproadm.com/about-mr-proadm/brahms-mr-proadm.html>.
462. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Yebenes JC. New Organ Failure as an Alternative Endpoint to Develop Diagnostic Criteria for Sepsis. *Chest.* 2018;153(5):1278.
463. Sprung CL, Schein RMH, Balk RA. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med.* diciembre de 2016;42(12):2024-6.
464. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva.* marzo de 2017;29(1):4-8.
465. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* junio de 1992;20(6):864-74.
466. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest.* enero de 2005;127(1):242-5.
467. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* febrero de 2013;41(2):580-637.
468. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):775-87.
469. Aublanc M, Richard J-C. Assessment of clinical criteria for sepsis-was the cart put before the horse? *J Thorac Dis.* agosto de 2016;8(8):E816-818.

Referencias Bibliográficas

470. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153(3):646-55.
471. Cortés-Puch I, Hartog CS. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 de 2016;194(1):16-8.
472. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-8.
473. Bermejo-Martin JF, Martín-Fernandez M, Almansa R. Pre-sepsis: A necessary concept to complete the SEPSIS-3 picture? *J Crit Care*. 2018;44:148.
474. Yébenes JC. Early detection of sepsis: To adapt or to die. *Med Clin (Barc)*. 08 de 2017;149(5):209-10.
475. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest*. 2018;153(1):34-8.
476. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. octubre de 1995;23(10):1638-52.
477. Chang RW, Jacobs S, Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerised trend analysis of daily Apache II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med*. 1988;14(5):558-66.
478. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*. 11 de septiembre de 1996;276(10):802-10.
479. Cerra FB, Negro F, Abrams J. APACHE II score does not predict multiple organ failure or mortality in postoperative surgical patients. *Arch Surg Chic Ill 1960*. abril de 1990;125(4):519-22.
480. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. diciembre de 1991;100(6):1619-36.
481. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 de diciembre de 1993;270(24):2957-63.
482. Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmerman JE, Watts C. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med*. septiembre de 1994;22(9):1359-72.
483. Slotman GJ, Quinn JV. Multivariate regression modeling for the prediction of inflammation, systemic pressure, and end-organ function in severe sepsis. *Shock Augusta Ga*. septiembre de 1997;8(3):225-31.
484. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. enero de 2006;34(1):15-21.
485. García de Gadiana-Romualdo L, Albaladejo-Otón MD, Berger M, Jiménez-Santos E, Jiménez-Sánchez R, Esteban-Torrella P, et al. Prognostic performance of pancreatic stone protein in critically ill patients with sepsis. *Biomark Med*. diciembre de 2019;13(17):1469-80.
486. García-López L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A, Bobillo-De Lamo F, Cítores-González R, Diez-Gutierrez F, et al. Impact of the implementation of a Sepsis Code hospital protocol in antibiotic prescription and clinical outcomes in an intensive care unit. *Med Intensiva*. febrero de 2017;41(1):12-20.

Referencias Bibliográficas

487. Sánchez B, Ferrer R, Suarez D, Romay E, Piacentini E, Gomà G, et al. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva*. febrero de 2017;41(1):28-37.
488. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave/shock séptico. Seis años de evolución. *Med Intensiva*. 1 de enero de 2016;40(1):18-25.
489. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care Lond Engl*. 8 de febrero de 2019;23(1):40.
490. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 5 de junio de 2014;18(3):R116.
491. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Maggio G, et al. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis. *Chest*. 2017;152(2):312-20.
492. López-Mestanza C, Andaluz-Ojeda D, Gómez-López JR, Bermejo-Martín JF. Clinical factors influencing mortality risk in hospital-acquired sepsis. *J Hosp Infect*. febrero de 2018;98(2):194-201.
493. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PloS One*. 2012;7(10):e48307.
494. Esper AM, Martin GS. The impact of comorbid [corrected] conditions on critical illness. *Crit Care Med*. diciembre de 2011;39(12):2728-35.
495. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2 de diciembre de 2009;302(21):2323-9.
496. Picard KM, O'Donoghue SC, Young-Kershaw DA, Russell KJ. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. *Crit Care Nurse*. junio de 2006;26(3):43-54.
497. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock Augusta Ga*. 2018;50(1):44-52.
498. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. abril de 2012;36(3):177-84.
499. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(6):R205.
500. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. septiembre de 2012;55(5):651-62.
501. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. marzo de 2004;32(3):858-73.
502. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. noviembre de 2004;32(11 Suppl):S513-526.

Referencias Bibliográficas

503. Oliver ZP, Perkins J. Source Identification and Source Control. *Emerg Med Clin North Am.* febrero de 2017;35(1):43-58.
504. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* febrero de 2006;34(2):344-53.
505. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet Lond Engl.* 1 de enero de 2005;365(9453):63-78.
506. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2004;17(4):309-16.
507. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 1 de enero de 2014;5(1):4-11.
508. Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of Sepsis Classification and Multidrug-Resistance Status on Outcome Among Patients Treated With Appropriate Therapy. *Crit Care Med.* agosto de 2015;43(8):1580-6.
509. Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, De Cesaris M, Fogolari M, Lo Presti A, et al. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis Markers.* 2015;2015:951532.
510. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med.* septiembre de 2016;4(17):329.
511. Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari A-M, Al Wohoush I, Shomali W, Jiang Y, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* abril de 2013;56(7):943-50.
512. Debiante L, Hachem RY, Al Wohoush I, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer*. *Crit Care Med.* diciembre de 2014;42(12):2500-7.
513. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* abril de 2011;66 Suppl 2:ii33-40.
514. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* abril de 2000;28(4):977-83.
515. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de agosto de 2001;164(3):396-402.
516. AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, Ball CG, Dixon E, Xiao Z, et al. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 3 de diciembre de 2019;23(1):390.
517. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med.* septiembre de 2002;28(9):1351-6.
518. Lee DH, Cho IS, Lee SH, Min YI, Min JH, Kim SH, et al. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation.* marzo de 2015;88:143-9.

Referencias Bibliográficas

519. Bouzat P, Oddo M. Lactate and the injured brain: friend or foe? *Curr Opin Crit Care*. abril de 2014;20(2):133-40.
520. Oh TK, Song I-A, Bae H-J, Jeon Y-T. Serum lactate level upon admission to the neuro-intensive care unit and 90-day mortality: A retrospective study. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. diciembre de 2019;70:173-7.
521. Jensen J-US, Peters L, Itenov TS, Bestle M, Thormar KM, Mohr TT, et al. Biomarker-assisted identification of sepsis-related acute liver impairment: a frequent and deadly condition in critically ill patients. *Clin Chem Lab Med*. 27 de 2019;57(9):1422-31.
522. Casteleijn E, Kuiper J, Van Rooij HC, Kamps JA, Koster JF, Van Berkel TJ. Endotoxin stimulates glycogenolysis in the liver by means of intercellular communication. *J Biol Chem*. 25 de mayo de 1988;263(15):6953-5.
523. Wallington J, Ning J, Titheradge MA. The control of hepatic glycogen metabolism in an in vitro model of sepsis. *Mol Cell Biochem*. enero de 2008;308(1-2):183-92.
524. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med*. enero de 2004;32(1):1-12.
525. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. junio de 2003;123(6):2043-9.
526. Vincent J-L. Clinical sepsis and septic shock--definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks Arch Surg*. noviembre de 2008;393(6):817-24.
527. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med*. abril de 2007;22(2):63-72.
528. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 10 de octubre de 2012;61(6):1-51.
529. Vincent J-L, 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*. enero de 2010;38(1):283-7.
530. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care [Internet]*. 2014 [citado 18 de abril de 2020];18(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174283/>
531. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:641039.
532. Que Y-A, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *Crit Care Lond Engl*. 2 de julio de 2012;16(4):R114.
533. Meng F-S, Su L, Tang Y-Q, Wen Q, Liu Y-S, Liu Z-F. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem*. julio de 2009;42(10-11):1025-31.
534. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. noviembre de 2013;39(11):1945-52.

Referencias Bibliográficas

535. Devran O, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin OY, Balcı MK, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med.* 21 de noviembre de 2012;7(1):47.
536. Lipińska-Gediga M, Mierzchała-Pasierb M, Durek G. Procalcitonin kinetics - prognostic and diagnostic significance in septic patients. *Arch Med Sci AMS.* 1 de febrero de 2016;12(1):112-9.
537. Feng L, Zhou X, Su L-X, Feng D, Jia Y-H, Xie L-X. Clinical significance of soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study. *PloS One.* 2012;7(7):e38400.
538. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* junio de 2003;31(6):1737-41.
539. Que Y-A, Guessous I, Dupuis-Lozeron E, de Oliveira CRA, Oliveira CF, Graf R, et al. Prognostication of Mortality in Critically Ill Patients With Severe Infections. *Chest.* septiembre de 2015;148(3):674-82.
540. Jie H, Li Y, Pu X, Ye J. Pentraxin 3, a Predictor for 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock. *Am J Med Sci.* marzo de 2017;353(3):242-6.
541. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* junio de 2003;123(6):2043-9.
542. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm Lond Engl.* 6 de marzo de 2013;10(1):8.
543. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care Lond Engl.* 7 de enero de 2014;18(1):R6.
544. Kim H, Hur M, Moon H-W, Yun Y-M, Di Somma S, GREAT Network. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2017;7(1):27.
545. Phua J, Koay ESC, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock Augusta Ga.* marzo de 2008;29(3):328-33.
546. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect.* enero de 2011;77(1):58-63.
547. Meng F-S, Su L, Tang Y-Q, Wen Q, Liu Y-S, Liu Z-F. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem.* julio de 2009;42(10-11):1025-31.
548. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes.* 17 de julio de 2014;7:458.
549. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* octubre de 2006;34(10):2596-602.
550. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med.* septiembre de 2002;28(9):1220-5.

Referencias Bibliográficas

551. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med.* febrero de 2009;24(1):63-71.
552. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock Augusta Ga.* marzo de 2015;43(3):212-21.
553. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(6):e0129450.
554. Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL. *Shock Augusta Ga.* diciembre de 2011;36(6):570-4.
555. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med.* julio de 2001;29(7 Suppl):S62-67; discussion S67-68.
556. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* septiembre de 2007;35(9):2016-24.
557. Cady LD, Weil MH, Afifi AA, Michaels SF, Liu VY, Shubin H. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med.* abril de 1973;1(2):75-80.
558. Anderson CT, Westgard JO, Schlimgen K, Birnbaum ML. Contribution of arterial blood lactate measurement to the care of critically ill patients. *Am J Clin Pathol.* julio de 1977;68(1):63-7.
559. Avriel A, Paryente Wiessman M, Almog Y, Perl Y, Novack V, Galante O, et al. Admission cell free DNA levels predict 28-day mortality in patients with severe sepsis in intensive care. *PloS One.* 2014;9(6):e100514.
560. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CMS, Colombo G, Assuncao MSC. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock Augusta Ga.* 2016;46(5):480-5.
561. Temmesfeld-Wollbrück B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost.* noviembre de 2007;98(5):944-51.
562. Pittard AJ, Hawkins WJ, Webster NR. The role of the microcirculation in the multi-organ dysfunction syndrome. *Clin Intensive Care Int J Crit Coron Care Med.* 1994;5(4):186-90.
563. Xie Z, Chen W-S, Yin Y, Chan EC, Terai K, Long LM, et al. Adrenomedullin surges are linked to acute episodes of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Leukoc Biol.* 2018;103(4):749-59.
564. Vigué B, Leblanc P-E, Moati F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit Care Lond Engl.* 09 de 2016;20(1):363.
565. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2005;9(6):R816-824.
566. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Di Somma S. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 17 de febrero de 2014;18(1):R34.
567. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):762-74.

IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

IX.1. Comunicaciones nacionales:

“Proadrenomedulina: Correlación con el recuento leucocitario y variación en función de la edad”

IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 7 al 9 de octubre de 2015 celebrado en Madrid.

Nº de comunicación: 858. Libro de Comunicaciones del IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-608-2118-2.

“Proadrenomedulina como predictor de mortalidad en sepsis severa y shock séptico”

IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 7 al 9 de octubre de 2015 celebrado en Madrid.

Nº de comunicación 857. Libro de Comunicaciones del IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-608-2118-2.

“El valor pronóstico de la proadrenomedulina en sepsis severa y shock séptico es independiente de la etiología y foco de infección”

IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 7 al 9 de octubre de 2015 celebrado en Madrid.

Nº de comunicación 835. Libro de Comunicaciones del IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-608-2118-2.

“Proadrenomedulina: prometedor biomarcador para el pronóstico de la sepsis”

XI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, del 15 al 17 de noviembre de 2017 celebrado en Málaga.

Nº de comunicación: 0317. Libro de Comunicaciones del XI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-697-6528-9.

“Valor del neutrófilo inmaduro en el diagnóstico de la sepsis”

XXXI Congreso Nacional De Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico y Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico del 18 y 19 de mayo de 2018 celebrado en Pamplona.

Resumen comunicación científica panel 035. La revista del técnico de laboratorio número 111 2018 ISSN: 1699-1036.

“Papel de las formas inmaduras en sepsis”

XII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en Bilbao del 24 al 26 de octubre de 2018.

Nº de comunicación: 332. Libro de Comunicaciones del XII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-09-05283-7.

“Utilidad de un péptido vasodilatador en la predicción de mortalidad en pacientes sépticos”

XXXII Congreso Nacional De Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico y Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico del 25 de mayo de 2019 celebrado en Bilbao.

Resumen comunicación científica panel 063. La revista del técnico de laboratorio número 116 2019 ISSN: 1699-1036.

“Análisis de un biomarcador plasmático en pacientes infectados según el diagnóstico microbiológico”

XXXII Congreso Nacional De Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico y Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico del 25 de mayo de 2019 celebrado en Bilbao.

Resumen comunicación científica panel 062. La revista del técnico de laboratorio número 116 2019 ISSN: 1699-1036.

“Correlación entre diferentes biomarcadores clínicos y la escala SOFA en la infección”

XXXII Congreso Nacional De Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico y Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico del 25 de mayo de 2019 celebrado en Bilbao.

Resumen comunicación científica panel 061. La revista del técnico de laboratorio número 116 2019 ISSN: 1699-1036.

“Marcador desconocido de fallo orgánico y vascular en sepsis”

XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 23 al 25 de octubre de 2019 celebrado en Bilbao.

Nº de comunicación: 148. Libro de Comunicaciones del XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-09-14961-2.

“Correlato molecular de la escala de gravedad SOFA: Estudio de correlaciones”

XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 23 al 25 de octubre de 2019 celebrado en Bilbao.

Nº de comunicación: 115. Libro de Comunicaciones del XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-09-14961-2.

“Región media de la proadrenomedulina para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes críticos”

XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 23 al 25 de octubre de 2019 celebrado en Bilbao.

Nº de comunicación: 162. Libro de Comunicaciones del XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-09-14961-2.

“Niveles plasmáticos de MR-proADM en pacientes infectados según el foco y el agente causal”

XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 23 al 25 de octubre de 2019 celebrado en Bilbao.

Nº de comunicación: 154. Libro de Comunicaciones del XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico I.S.B.N. 978-84-09-14961-2.

“Tropismo de los biomarcadores por el fallo orgánico en infección: Órgano Especificidad”

XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 8 al 14 de noviembre de 2020 celebrado en formato virtual.

Nº de comunicación: 65. Libro de Comunicaciones del XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico (aceptada, pendiente de publicación).

“Papel de los biomarcadores en el pronóstico de la infección grave y sepsis: ¿Son todos iguales?”

XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 8 al 14 de noviembre de 2020 celebrado en formato virtual.

Nº de comunicación: 66. Libro de Comunicaciones del XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico (aceptada, pendiente de publicación).

“Nexo de unión: MR-proADM–Gravedad de los pacientes con infección”

XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 8 al 14 de noviembre de 2020 celebrado en formato virtual.

Nº de comunicación: 67. Libro de Comunicaciones del XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico (aceptada, pendiente de publicación)

“Proadrenomedulina como predictor de mortalidad en sepsis severa y shock séptico”

Recibió el tercer premio a la mejor comunicación en el IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico del 7 al 9 de octubre de 2015 celebrado en Madrid.

IX.2. Comunicaciones internacionales:

“Prognostic value of proadrenomedulin in severe sepsis and septic shock is independent of etiology and focus of infection”

Congreso Internacional de Medicina Intensiva del 3 al 7 de octubre de 2015 celebrado en Berlín (Alemania)

Intensive Care Medicine Experimental, 3(Suppl 1), A518. Doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A518. Berlin, Germany. 3-7 October 2015.

“Sustained prognostic value of proadrenomedulin in severe sepsis and septic shock”

Congreso Internacional de Medicina Intensiva del 3 al 7 de octubre de 2015 celebrado en Berlín (Alemania)

Intensive Care Medicine Experimental 20153 (Suppl 1), A792. DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A792. Berlin, Germany. 3-7 October 2015.

IX.3. Artículos científicos

“El paradigma de la sepsis: en busca del biomarcador perfecto”. Editorial

Publicado en “*Revista del Laboratorio Clínico*” en abril de 2018;11(2):61-63. Factor de impacto: 0,11. ISSN: 1888-4008.

“Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity”

Publicado en “*Annals of Intensive*” en diciembre de 2017. Factor de impacto: 1,574. ISSN: 2110-5820.

“Combined quantification of procalcitonin and HLA-DR improves sepsis detection in surgical patients”

Publicado en “*Scientific Reports*” en Agosto de 2018. Factor de impacto: 4,12. ISSN: 2045-2322.

“Quantification of immune dysregulation by next-generation polymerasa chain reaction to improve sepsis diagnosis in surgical patients”

Publicado en “*Annals of Surgery*” en marzo de 2019. Factor de impacto: 8,980. ISSN: 0003-4932.

“MR-proADM to detect specific types of organ failure in infection“

Publicado en la revista “*European Journal of Clinical Investigation*” el 20 de abril de 2020. Factor de impacto: 2,784.

ISSN: 1365-2362. Pendiente de recibir el artículo original.



DR. JESUS F. BERMEJO-MARTIN (Orcid ID : 0000-0002-7998-6268)

Article type : Original Paper

Page 1

MR- proADM to detect specific types of organ failure in infection

Cristina Andrés ^{1*}, David Andaluz-Ojeda ^{2 *}, Ramón Cicuendez ², Leonor Nogales ², Silvia Martín ^{3,4}, Marta Martín-Fernandez ^{4,5}, Raquel Almansa ^{4,5}, Dolores Calvo ¹, María Carmen Esteban-Velasco ⁶, Luis Mario Vaquero-Roncero ^{4,7}, Alberto Ríos-Llorente ⁷, Elisa Sanchez-Barrado ⁷, Luis Muñoz-Bellvis ^{6,8,9}, César Aldecoa ^{3,4,8}, Jesus F. Bermejo-Martin ^{4,5,10,8}.

*Equal contribution ⁸ Equal contribution

1. Clinical Analysis Service, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Avda ΔRamón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain.
2. Intensive Care Medicine Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain.
3. Anesthesiology and Reanimation Service, Hospital Universitario Río Hortega, Calle Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, Spain.
4. Group of Biomedical Research in Sepsis (BioSepsis), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Paseo de San Vicente 58-182, 37007 Salamanca, Spain.
5. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Calle Dulzaina, 2, 47012 Valladolid.
6. Department of General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; Paseo de San Vicente, 139, Salamanca, 37007, Spain.
7. Anesthesiology and Reanimation Service. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; Paseo de San Vicente, 139, Salamanca, 37007, Spain.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as [doi: 10.1111/eci.13246](https://doi.org/10.1111/eci.13246)

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

8. Universidad de Salamanca, Edificio de Rectorado. Patio de Escuelas, 1 37008 Salamanca, Spain
9. Centro de Investigación Biomédica en Red-Oncología (CIBERONC), Instituto de salud Carlos III (ISCIII), Av. de Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain
10. Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias (CIBERES, CB06/06/0028), Instituto de salud Carlos III (ISCIII), Av. de Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain

Corresponding autor: Jesus F. Bermejo-Martin, Group of Biomedical Research in Sepsis (BioSepsis), Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Paseo de San Vicente 58-182, 37007 Salamanca, Spain. Telephone number: 619 674 942. E-mail address: jfbermejo@saludcastillayleon.es

Word-character count of the complete text: 2117

Page 2 Abstract

Background: following the SEPSIS-3 consensus, detection of organ failure as assessed by the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score, is mandatory to detect sepsis. Calculating SOFA outside of the Intensive Care Unit (ICU) is challenging. The alternative in this scenario, the

This article is protected by copyright. All rights reserved

quick SOFA, is very specific but less sensible. Biomarkers could help to detect the presence of organ failure secondary to infection either in ICU and non-ICU settings.

Materials and methods: we evaluated the ability of four biomarkers (C-Reactive protein (CRP), lactate, mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) and procalcitonin (PCT)) to detect each kind of organ failure considered in the SOFA in 213 patients with infection, sepsis or septic shock, by using multivariate regression analysis and calculation of the area under the receiver operating curve (AUROC).

Results: in the multivariate analysis, MR-proADM was an independent predictor of five different failures (respiratory, coagulation, cardiovascular, neurological and renal). In turn, lactate predicted three (coagulation, cardiovascular and neurological) and PCT two (cardiovascular and renal). CRP did not predict any of the individual components of SOFA. The highest AUROCs were those of MR-proADM and PCT to detect cardiovascular (AUROC, CI95%): MR-ProADM (0.82 [0.76-0.88]), PCT (0.81 [0.75-0.87]) ($p < 0.05$), and renal failure: MR-ProADM (0.87 [0.82-0.92]), PCT (0.81 [0.75-0.86]), ($p < 0.05$). None of the biomarkers tested was able to detect hepatic failure.

Conclusions: in patients with infection, MR-proADM was the biomarker detecting the largest number of SOFA score components, with the exception of hepatic failure.

Keywords: biomarkers, organ failure, infection, sepsis.

Introduction

Following the SEPSIS-3 consensus, organ failure is the definitory event of sepsis. An increase in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score of 2 points or more is associated with an in-hospital mortality greater than 10%¹. Identifying the presence of organ failure is mandatory thus to discriminate an uncomplicated infection from sepsis². The SOFA score was developed in 1996 by the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine³. It includes six major items reflecting failure at the respiration, coagulation, liver, cardiovascular, central nervous system and renal level³. Calculating the SOFA score outside of the Intensive Care Unit (ICU) is challenging. The alternative to the SOFA score in this scenario, the quick SOFA (composed of three simple items: respiratory frequency, blood pressure and the Glasgow Coma Scale -GCS - score) is very specific but less sensitive to detect sepsis⁴.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Biomarkers could help to detect organ failure in a patient with infection, indicating the presence of sepsis, both in the ICU and also in non-ICU settings. To be clinically useful, biomarkers to detect sepsis should be accurate enough to detect all the components of the SOFA. Previous works have explored the correlation between the concentration of biomarkers in plasma or serum and the total SOFA score ^{5 6 7}, but so far, the ability of biomarkers to specifically detect each kind of organ failure considered in this score has not been studied.

Lactate, procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) are some of the biomarkers most extensively studied in sepsis ^{8 9 10 11}. Lactate levels rise in those sepsis patients with decreased vascular perfusion leading to tissue or organic hypoxia, which then leads to anaerobic glycolysis ⁸. PCT is a precursor of calcitonin which is physiologically synthesized by the C cells of the thyroid gland and pulmonary neuroendocrine cells in minute quantities ^{12 13 14}. In bacterial infections, systemic PCT secretion is a component of the inflammatory response. In this context, it is synthesized in various extrathyroidal neuroendocrine tissues ^{15 16}. CRP is an acute-phase protein released by the liver after the onset of inflammation or tissue damage ¹⁷. MR-proADM directly reflects levels of adrenomedullin, a hormone synthesized by the endothelial cells but which is also widely distributed in tissues, including bone, adrenal cortex, kidney, lung, blood vessels and heart ^{18 19}. MR-proADM is considered a novel biomarker of microvascular endothelial dysfunction ²⁰, a key event in sepsis pathogenesis ²¹. In this work, we have evaluated the performance of lactate, PCT, CRP and MR-proADM to independently detect each one of the six components of the SOFA score in patients with infection in the presence and absence of critical illness.

Materials and methods:

Reporting of the study conforms to STROBE statement along with references to STROBE statement and the broader EQUATOR guidelines ²²

Inclusion criteria: this was a prospective observational study developed in three university hospitals in Spain. Adult patients (aged ≥ 18 years) admitted to the Surgical, Anesthesiology or ICU departments participating in this study meeting criteria for infection, sepsis or septic shock were enrolled within 12 hours following diagnosis. Presence of infection was defined following the CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections ²³. Sepsis and septic shock were defined using the criteria proposed by the SEPSIS-3 consensus ^{1 24}. A specific

This article is protected by copyright. All rights reserved

standard survey was employed in the three participant hospitals to collect the clinical data, including medical history, physical examination and hematological, biochemical, radiological, microbiological investigations.

Ethics approval: the study was approved by the respective Committees for Ethics in Clinical Research of the participating hospitals (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CE-HCUV), (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, CE-HURH), and (Hospital Clínico Universitario de Salamanca, CE-CAUSA). Written informed consent was obtained from the patients' relatives or their legal representative before enrolment. The work fulfills the directives of the World Medical Association Declaration of Helsinki regarding ethical conduct of research involving human subjects.

Microbiology: standard cultures in biological samples guided by the presumptive source of the infection were performed to assess the presence of the causal pathogen. Potentially contaminant microorganisms were not considered.

Biomarkers' quantification: plasma MR-proADM measurement was performed by TRACE technology (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) using a new sandwich immunoassay (Kryptor Compact Plus Analyser, BRAHMS, Hennigsdorf, Germany) limit of detection, as below 0.05 nmol/l. Procalcitonin (PCT) measurement in plasma was performed by electrochemiluminescence immunoassay on a chemistry analyzer (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Meylan, France) limit of detection, as below 0.02 ng/ml. Serum CRP and lactate were measured by particle enhanced immunoturbidimetric and colorimetric assay, respectively (e501 Module Analyser, Roche Diagnostics, Meylan, France); limit of detection, as below 0.3 mg/L and 0.2 mmol/L, respectively. Biomarkers were profiled within 12 hours following diagnosis of infection, sepsis or septic shock.

Statistical analysis: for the demographic and clinical characteristics of the patients, differences between groups were assessed using the Chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables when appropriate. Each item of the SOFA scores 4 points as highest, preventing their use as dependent variable in a linear regression analysis. In consequence, SOFA scores for each kind of organ failure were transformed into dichotomic variables, distributing patients in two categories, those with "0" points (absence of failure) and those with at least one point in the specific organ score, which were assigned a "1". The ability of

This article is protected by copyright. All rights reserved

individual biomarkers to predict each specific kind of organ failure was assessed by using multivariate logistic regression analysis. In this analysis, adjustment for each type of organ failure was made compared to the five others. ORs of those biomarkers which were independent predictors of a specific organ failure in the multivariate analysis were represented by a heat map using the JColorGrid software (University of California San Francisco and University of California Berkeley) ²⁵. In a further step, the accuracy of these biomarkers to identify each specific organ failure was assessed by using the area under the receiver operating characteristic curve analysis (AUROC), which was also employed to evaluate the biomarkers' accuracy to identify non-survivors. The optimal operating point in the area under the curve (AUC) analysis was identified as described previously ²⁶. Data were analyzed by using the IBM SPSS 21.0 software (SPSS, Chicago, Ill). Significance was fixed at the level $p < 0.05$.

Results

Clinical characteristics of the patients (Table 1). Two hundred and thirteen patients (213) were enrolled. Thirty-seven presented infection, ninety-four sepsis and eighty-two septic shock. 26.3% of the patients died during hospitalization (Table 1). The median age was 67 years and 58.7% of patients were male. Compared to survivors, non-survivors presented with higher SOFA scores and APACHE. They presented a higher incidence of septic shock and renal replacement therapy ($p < 0.05$). Non-survivors were more likely to present prior immunosuppression. The most common kinds of organ failure at the time of inclusion were respiratory and cardiovascular (75.6% and 62.9% respectively). The frequency of each specific organ failure was higher in non-survivors. The presence of an infection of respiratory origin was more common in the group of non-survivors. Microbiological findings did not differ between groups.

Association between biomarkers and specific kinds of organ failure (Table 2 and Figure 1). Multivariate regression analysis revealed that MR-proADM was the biomarker detecting the largest number of specific organ failures (respiratory, coagulation, cardiovascular, neurological and renal), followed by lactate, which detected three kinds of failure (coagulation, cardiovascular and neurological). In turn, PCT was an independent marker of two kinds of failure (cardiovascular and renal). Finally, in the multivariate analysis, CRP failed to show any association with the different kinds of organ failures evaluated. In addition, MR-proADM was the biomarker

This article is protected by copyright. All rights reserved

exhibiting the highest ORs, except in the case of neurological failure, for which lactate exhibited a slightly higher OR than that showed by MR-proADM.

AUROC analysis (Figure 2). Those biomarkers showing an association with each specific kind of organ failure in the multivariate analysis were further analyzed by AUROC analysis. Since none of the biomarkers showed an association with hepatic failure, figure 2 does not show a specific AUROC for this kind of failure. MR-proADM showed larger AUROCs than the other biomarkers, except in the comparison with lactate to detect neurological failure. The best balance between sensitivity and specificity was that for MR-ProADM to detect renal failure (Supp file 1). MR-ProADM showed also good positive predictive values for detecting respiratory, cardiovascular and renal failures (Supp file 1).

AUROC analysis for hospital mortality (Figure 3). Lactate, PCT and MR-proADM showed significant AUROCs for distinguishing non-survivors from survivors, with the later showing the largest AUROC (0.79), very close to that showed by SOFA (0.81) ($p < 0.001$). In turn, CRP failed to predict mortality during hospital admission.

Discussion

Biomarkers could add valuable information to clinical judgement to early detect the presence of organ failure during infection. Biomarkers could resume the information provided by the six items of the SOFA score. Some of these items are difficult to calculate in non-ICU settings (PaO₂/FiO₂). Calculation of others like GCS is affected by certain degree of subjectivity. Biomarkers provide quantitative and reproducible information in an easy manner. The emergence of point of care devices could increase the interest on biomarkers for the early detection of a complicated infection by making feasible their quantification outside of the hospital, in the community²⁷.

Our results demonstrate that MR-proADM was the biomarker independently associated with the largest number of organ failure types (five out of the six considered in the SOFA score). This probably explains why MR-proADM was also the best biomarker predicting mortality, which is consistent with previous findings²⁸. AUROC analysis evidenced that accuracy of MR-proADM was the highest to detect cardiovascular and renal failure (with areas > 0.80 in both cases).

This article is protected by copyright. All rights reserved

In turn, lactate was an independent predictor of three kinds of failure: coagulation, cardiovascular and neurological, and performed slightly better to detect the former than MR-proADM. In situations such as cardiac arrest or extracorporeal circulation it has been observed a correlation between initial serum levels of lactate and the magnitude of neurological damage ^{29 30 31}.

PCT was able to detect the presence of cardiovascular and renal failure, with AUROCS > 0.80, but exhibited lower ORs in the multivariate analysis than those shown by MR-proADM. Some authors have studied the prognostic value of serum PCT levels in predicting sepsis, organ dysfunction and mortality among adults critically ill patients ³² with discordant results ^{33 34}. However none of these studies analyzed the relationship between PCT and specific organ failure.

Our analysis demonstrated that CRP was not an independent predictor of any of the specific components of the SOFA score. Following our results, this protein would not play a major role in the pathogenesis of the specific kinds of organ failure during sepsis.

None of the biomarkers tested were independently associated with the presence of hepatic failure, suggesting that these biomarkers have no relationship with the biological events leading to the increase in the bilirubin concentration observed in serum during sepsis. In light of these results, identifying biomarkers other than bilirubin to detect hepatic failure will represent a challenging task in the future.

As a limitation of our work, the patients of this cohort were recruited at the hospital. Further works should evaluate the performance of these biomarkers to detect specific kinds of organ failure in patients with infection in the community. In addition, the vast majority of the patients of our cohort had respiratory failure (75%). Works analyzing cohorts with a lower frequency of this failure should confirm the performance of the biomarkers to detect it. Except in the case of MR-ProADM for detecting renal failure, sensitivity of the biomarkers tested to detect each specific failure was far to be optimal, in spite that specificity was > 70% in the vast majority of the cases (Supp file 1), indicating that we need to identify new biomarkers able to detect specific organ failures in sepsis. Finally, SOFA score is calculated by clinical and standardized biochemical measurements whereas the studied biomarkers were not. An effort to standardize the methods to quantify biomarkers is mandatory to make feasible their application in clinical practice.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Our study is the first in evaluating biomarkers' ability to detect the specific types of organ failure assessed by the SOFA score. Our work evidenced that, in patients with infection, MR-proADM was the biomarker detecting the largest number of SOFA score components. These results support the use of MR-proADM in combination with other biomarkers to improve early detection of organ failure in sepsis. Nonetheless, future studies with larger numbers of patients should confirm our findings.

Conflict of interest statement

DAO and JFBM have received research grants from Thermo Fisher. The remaining authors declare no conflicts of interest regarding this work.

Acknowledgements

The authors thank the ICU nursery team for its contribution to this study in collecting the biological samples. We appreciate also the assistance of Maria Jesús Garcia Salgado, from the Biobanco Hospital Clínico Universitario de Salamanca with sample storing. We thank "Consejería de Educación de Castilla y León/Fondo social Europeo" for supporting the contract of Marta Martín-Fernández. This research has been supported with funds from the "Instituto de Salud Carlos III", Spain: grant numbers [PI15/01959], [PI16/01156] and European Union ("Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Una manera de hacer Europa").

References

- 1 Singer Mervyn, Deutschman Clifford S., Seymour Christopher Warren, Shankar-Hari Manu, Annane Djillali, Bauer Michael, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- 2 Bermejo-Martin Jesus F., Almansa Raquel, Yebenes Juan Carlos. New Organ Failure as an Alternative Endpoint to Develop Diagnostic Criteria for Sepsis. *Chest* 2018;153(5):1278. Doi: 10.1016/j.chest.2017.11.046.
- 3 Vincent J. L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707–10.

- 4 Serafim Rodrigo, Gomes José Andrade, Salluh Jorge, Póvoa Pedro. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2018;153(3):646–55. Doi: 10.1016/j.chest.2017.12.015.
- 5 Andaluz-Ojeda D., Cicuéndez R., Calvo D., Largo E., Nogales L., Muñoz M. F., et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect* 2015;71(1):136–9. Doi: 10.1016/j.jinf.2015.02.002.
- 6 Zhang Yu, Khalid Sadia, Jiang Li. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J Int Med Res* 2019;47(1):44–58. Doi: 10.1177/0300060518793791.
- 7 Yunus Iram, Fasih Anum, Wang Yanzi. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS ONE* 2018;13(11):e0206527. Doi: 10.1371/journal.pone.0206527.
- 8 Faix James D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(1):23–36. Doi: 10.3109/10408363.2013.764490.
- 9 Reinhart Konrad, Bauer Michael, Riedemann Niels C., Hartog Christiane S. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):609–34. Doi: 10.1128/CMR.00016-12.
- 10 Loza Vázquez A., León Gil C., León Regidor A. [New therapeutic alternatives for severe sepsis in the critical patient. A review]. *Med Intensiva* 2011;35(4):236–45. Doi: 10.1016/j.medin.2010.10.002.
- 11 Pierrakos Charalampos, Vincent Jean-Louis. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15. Doi: 10.1186/cc8872.
- 12 Müller B., White J. C., Nylén E. S., Snider R. H., Becker K. L., Habener J. F. Ubiquitous expression of the calcitonin-*r* gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):396–404. Doi: 10.1210/jcem.86.1.7089.
- 13 Russwurm S., Stonans I., Stonane E., Wiederhold M., Lubner A., Zipfel P. F., et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001;16(2):109–12. Doi: 10.1097/00024382-200116020-00004.

This article is protected by copyright. All rights reserved

- 14 Le Moullec J. M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guliana J. M., Milhaud G., et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984;167(1):93–7.
- 15 Kibe Savitri, Adams Kate, Barlow Gavin. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 2:ii33–40. Doi: 10.1093/jac/dkq523.
- 16 Linscheid Philippe, Seboek Dalma, Nylen Eric S., Langer Igor, Schlatter Mirjam, Becker Kenneth L., et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144(12):5578–84. Doi: 10.1210/en.2003-0854.
- 17 Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–54. Doi: 10.1056/NEJM199902113400607.
- 18 Ichiki Y., Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., Matsuo H., Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994;338(1):6–10.
- 19 Takahashi Kazuhiro, Kikuchi Kumi, Maruyama Yutaka, Urabe Tomoko, Nakajima Kiichiro, Sasano Hironobu, et al. Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin-like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides* 2006;27(6):1383–9. Doi: 10.1016/j.peptides.2005.11.004.
- 20 Holm H., Nägga K., Nilsson E. D., Ricci F., Melander O., Hansson O., et al. Biomarkers of microvascular endothelial dysfunction predict incident dementia: a population-based prospective study. *J Intern Med* 2017;282(1):94–101. Doi: 10.1111/joim.12621.
- 21 Bermejo-Martin Jesus F., Martín-Fernandez Marta, López-Mestanza Cristina, Duque Patricia, Almansa Raquel. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease). *J Clin Med* 2018;7(11). Doi: 10.3390/jcm7110400.
- 22 Simera I., Moher D., Hoey J., Schulz K. F., Altman D. G. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest* 2010;40(1):35–53. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02234.x.
- 23 CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections 2014.
- 24 Shankar-Hari Manu, Phillips Gary S., Levy Mitchell L., Seymour Christopher W., Liu Vincent X., Deutschman Clifford S., et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):775–87. Doi: 10.1001/jama.2016.0289.

This article is protected by copyright. All rights reserved

- 25 Joachimiak Marcin P., Weisman Jennifer L., May Barnaby Ch. JColorGrid: software for the visualization of biological measurements. *BMC Bioinformatics* 2006;7:225. Doi: 10.1186/1471-2105-7-225.
- 26 Almansa Raquel, Ortega Alicia, Ávila-Alonso Ana, Heredia-Rodríguez Maria, Martín Silvia, Benavides Diana, et al. Quantification of Immune Dysregulation by Next-generation Polymerase Chain Reaction to Improve Sepsis Diagnosis in Surgical Patients. *Ann Surg* 2019;269(3):545–53. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002406.
- 27 Teggart Andrew, Datta Harish, Ali Zulfiqur. Biomarkers for Point-of-Care Diagnosis of Sepsis. *Micromachines (Basel)* 2020;11(3). Doi: 10.3390/mil1030286.
- 28 Andaluz-Ojeda David, Nguyen H. Bryant, Meunier-Beillard Nicolas, Cicuéndez Ramón, Quenot Jean-Pierre, Calvo Dolores, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):15. Doi: 10.1186/s13613-017-0238-9.
- 29 Lee Dong Hoon, Cho In Soo, Lee Sun Hwa, Min Yong Il, Min Jin Hong, Kim Soo Hyun, et al. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;88:143–9. Doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.005.
- 30 Bouzat Pierre, Oddo Mauro. Lactate and the injured brain: friend or foe? *Curr Opin Crit Care* 2014;20(2):133–40. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000072.
- 31 Oh Tak Kyu, Song In-Ae, Bae Hee-Joon, Jeon Young-Tae. Serum lactate level upon admission to the neuro-intensive care unit and 90-day mortality: A retrospective study. *J Clin Neurosci* 2019;70:173–7. Doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.029.
- 32 AlRawahi Aziza N., AlHinai Fatma A., Doig Christopher J., Ball Chad G., Dixon Elijah, Xiao Zhengwen, et al. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care* 2019;23(1):390. Doi: 10.1186/s13054-019-2669-1.
- 33 Rajkumari Nonika, Mathur Purva, Sharma Satyapriya, Gupta Babita, Bhoi Sanjeev, Misra Mahesh C. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study. *J Lab Physicians* 2013;5(2):100–8. Doi: 10.4103/0974-2727.119852.
- 34 Meisner Michael, Adina Heide, Schmidt Joachim. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006;10(1):R1. Doi: 10.1186/cc3910.

This article is protected by copyright. All rights reserved

	Total (n= 213)	Survivors (n= 157)	Non-survivors (n= 56)	p value
Age (years, median (IQR))	67 (22)	64 (27)	68 (12)	NS
Male n (%)	125 (58.7)	89 (56.7)	36 (64.3)	NS
Diabetes mellitus n (%)	38 (17.8)	29 (18.5)	9 (16.1)	NS
Hypertension n (%)	91 (42.7)	65 (41.4)	26 (46.4)	NS
COPD n (%)	24 (11.3)	14 (8.9)	10 (17.9)	NS
Cardiovascular disease n (%)	39 (18.3)	25 (15.9)	14 (25.0)	NS
Chronic renal failure n (%)	14 (6.6)	9 (5.7)	5 (8.9)	NS
Immunosuppression n (%)	39 (18.3)	14 (8.9)	25 (44.6)	<0.001
APACHE II (median, IQR)	18 (6)	16 (10)	23 (18)	<0.001
SOFA (median, IQR)	6 (6)	5 (6)	10 (6)	<0.001
SOFA > 1 n (%)	194 (91.1)	138 (87.9)	56 (100)	0.006
Respiratory n (%)	161 (75.6)	107 (68.2)	54 (96.4)	<0.001
Coagulation n (%)	72 (33.8)	40 (25.5)	32 (57.1)	<0.001
Hepatic n (%)	67 (31.5)	47 (29.9)	20 (35.7)	NS
Cardiovascular n (%)	134 (62.9)	84 (53.5)	50 (89.3)	<0.001
Glasgow n (%)	51 (23.9)	25 (15.9)	26 (46.4)	<0.001
Renal n (%)	101 (47.4)	66 (42.0)	35 (62.5)	0.008
Vasopressor treatment n (%)	120 (56.3)	74 (47.1)	46 (82.1)	<0.001
Renal replacement therapy n (%)	27 (12.7)	9 (5.7)	18 (32.1)	<0.001
Infection n (%)	37 (17.4)	36 (22.9)	1 (1.8)	<0.001
Septic n (%)	94 (44.1)	75 (47.8)	19 (33.9)	0.07
Septic Shock n (%)	82 (38.5)	46 (29.3)	36 (64.3)	<0.001
Length of hospital stay (days) (median, IQR)	26 (25)	19.5 (26)	20 (35)	NS
Length of ICU stay (days) (median, IQR)	10 (16.7)	4 (7)	12 (15)	<0.001
Respiratory infection n (%)	62 (29.2)	36 (23.1)	26 (46.4)	0.001
Urological infection n (%)	29 (13.6)	21 (13.4)	8 (14.3)	NS
Abdominal infection n (%)	34 (16.0)	60 (38.2)	14 (25)	NS
Gram - bacteria n (%)	36 (35.6)	52 (33.1)	24 (42.8)	NS
Gram + bacteria n (%)	60 (28.2)	46 (30.1)	14 (25.0)	NS
Fungi n (%)	17 (8.2)	13 (8.3)	4 (7.1)	NS
Glycemia (mg/dl) (median, IQR)	150 (72)	148 (66)	153 (92)	NS
Creatinine (mg/dl) (median, IQR)	1 (1.35)	1 (1.11)	1.54 (1.60)	0.002
CRP (mg/L) (median, IQR)	190 (198)	190 (189)	196 (223)	NS
Lactate (mmol/L) (median, IQR)	1.87 (1.9)	1.72 (1.57)	2.51 (4.83)	<0.001
Procalcitonin (PCT) (ng/ml) (median, IQR)	2.68 (23.31)	1.88 (14.4)	7.26 (29.20)	0.005
MR-proADM (nmol/L) (median, IQR)	2.44 (4.18)	1.53 (2.88)	5.58 (6.72)	<0.001
White Blood cells (cells/mm ³) (median, IQR)	12880 (10165)	13350 (8985)	11000 (14825)	0.022
Monocytes (cells/mm ³) (median, IQR)	570 (705)	635 (691)	442 (652)	0.012
Lymphocytes (cells/mm ³) (median, IQR)	874 (793)	885 (739)	808 (889)	NS
Neutrophils (cells/mm ³) (median, IQR)	11170 (9324)	11551 (8386)	10269 (13575)	NS
Eosinophils (cells/mm ³) (median, IQR)	11 (71)	15 (72)	0.00 (70)	0.031

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

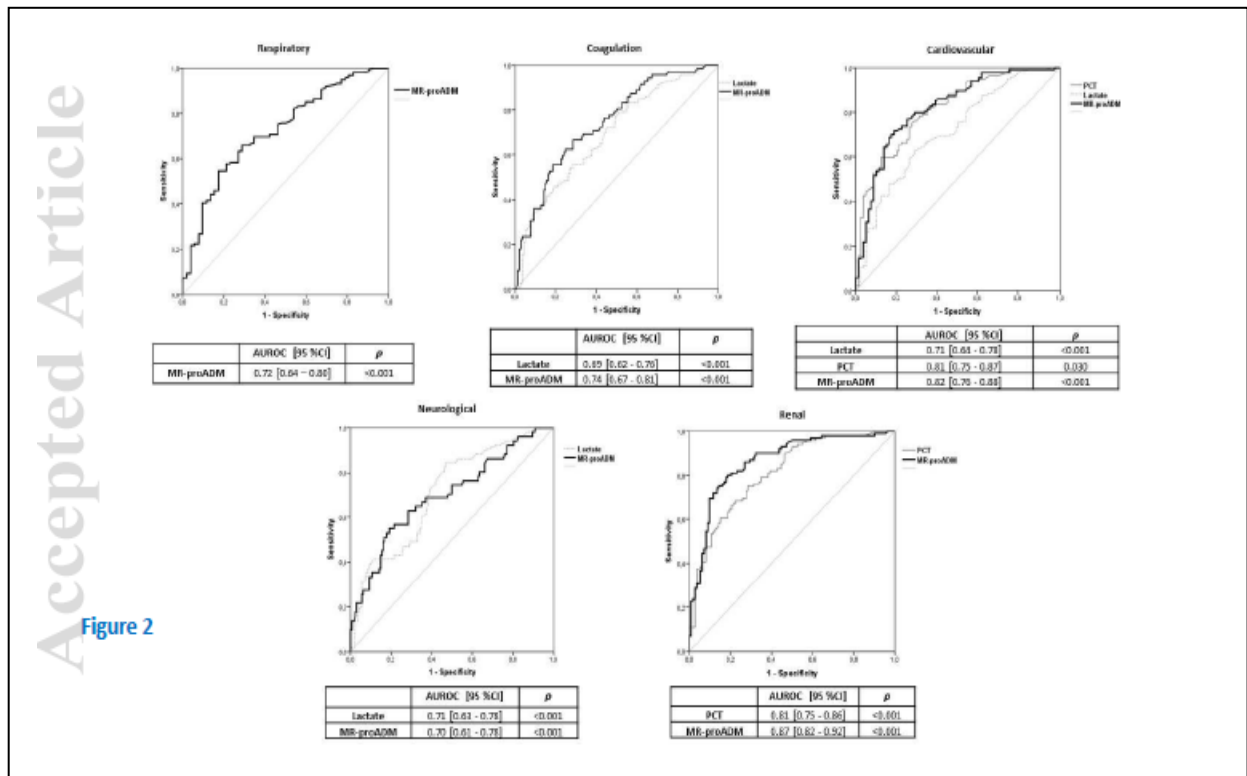
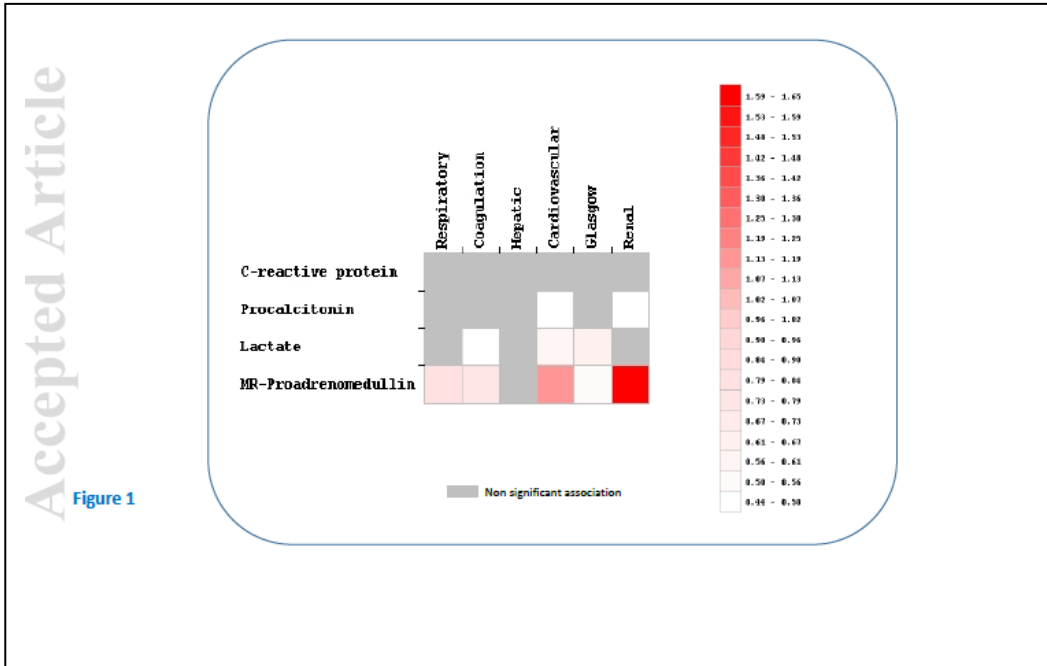
Eosinophils (cells/mm ³) (median, IQR)	23 (52)	24 (50)	20 (54)	18
---	---------	---------	---------	----

Table 1

This article is protected by copyright. All rights reserved

Biomarker (ln)	Organ failure	Unadjusted			Adjusted		
		OR	IC (95%)	P-value	OR	IC (95%)	P-value
CRP	Respiratory	1.3	0.99-1.70	0.055	1.10	0.82-1.48	0.519
	Coagulation	1.13	0.86-1.48	0.393	0.93	0.66-1.32	0.700
	Hepatic	1.11	0.84-1.46	0.466	1.03	0.74-1.42	0.871
	Cardiovascular	1.53	1.16-2.00	0.002	1.33	0.98-1.80	0.069
	Glasgow	1.55	1.05-2.28	0.026	1.37	0.91-2.06	0.129
	Renal	1.55	1.16-2.08	0.003	1.38	0.98-1.93	0.066
PCT	Respiratory	1.23	1.07-1.41	0.003	1.04	0.86-1.25	0.691
	Coagulation	1.29	1.13-1.47	0.000	1.02	0.85-1.23	0.796
	Hepatic	1.26	1.11-1.44	0.000	1.20	0.99-1.45	0.062
	Cardiovascular	1.77	1.50-2.09	0.000	1.64	1.35-1.98	0.000
	Glasgow	1.33	1.15-1.54	0.000	1.19	0.98-1.44	0.076
	Renal	1.77	1.51-2.08	0.000	1.58	1.32-1.89	0.000
Lactate	Respiratory	2.37	1.39-4.06	0.002	1.48	0.84-2.61	0.172
	Coagulation	1.96	1.34-2.87	0.001	1.55	1.04-2.33	0.033
	Hepatic	1.43	1.01-2.01	0.041	1.04	0.68-1.61	0.877
	Cardiovascular	2.77	1.70-4.51	0.000	1.83	1.09-3.08	0.022
	Glasgow	2.30	1.52-3.48	0.000	1.87	1.22-2.85	0.004
	Renal	1.86	1.27-2.73	0.001	1.11	0.74-1.67	0.611
MR-proADM	Respiratory	2.41	1.67-3.50	0.000	2.20	1.28-3.78	0.004
	Coagulation	2.50	1.79-3.49	0.000	2.12	1.31-3.44	0.002
	Hepatic	1.56	1.16-2.09	0.003	0.97	0.60-1.56	0.903
	Cardiovascular	4.12	2.73-6.20	0.000	3.19	1.94-5.25	0.000
	Glasgow	2.13	1.51-3.01	0.000	1.66	1.02-2.70	0.040
	Renal	5.88	3.72-9.30	0.000	4.91	2.93-8.24	0.000

Table 2



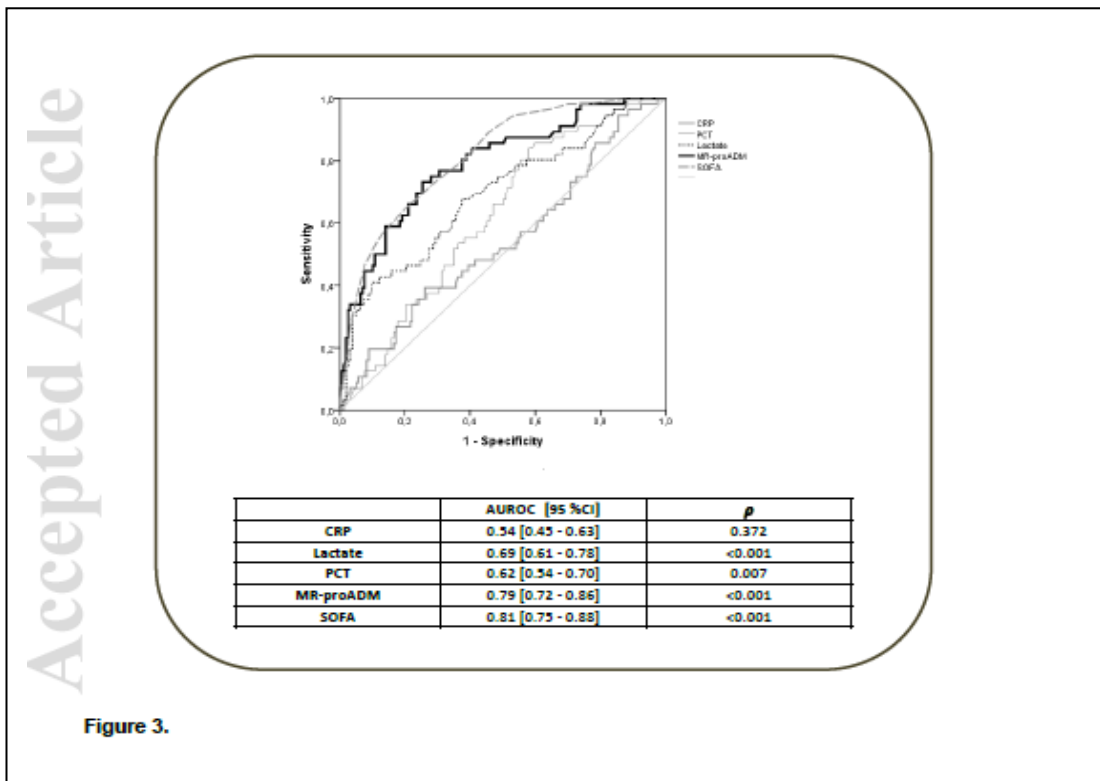


Figure 3.

X. ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA RECOGIDA DE DATOS



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. D. Andaluz Ojeda

NOMBRE DE LA COLECCIÓN / TÍTULO DEL PROYECTO: “PAPEL DE LA PROADRENOMEDULINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA SEPSIS GRAVE.”

ACERCA DE LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE SANGRE

Finalidad:

Para un adecuado avance en la investigación biomédica es necesario estudiar muestras biológicas normales o patológicas de pacientes para conocer posibles alteraciones genéticas, morfológicas, funcionales, bioquímicas o de otro tipo que influyen en el desarrollo de las enfermedades. Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

Descripción del proceso:

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca que el proceso constará de las siguientes fases:

A) Se le informará sobre los objetivos del Estudio / Colección de muestras y sobre el hecho de que la donación de muestras es totalmente voluntaria. Se le responderá a las dudas que pueda plantear. Brevemente, el objetivo es el de custodiar las muestras / información que hemos mencionado en el apartado de ‘finalidad’, y de poner la misma/s a disposición de los investigadores que la/s requieran, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos.

B) Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará la toma de sangre y tejido. Éste se remitirá, como ocurre habitualmente, a los servicios centrales correspondientes, donde se procederá a su diagnóstico. Una vez asegurado éste, se seleccionarán y almacenarán una o varias muestras representativas para su uso en investigación. Por tanto, el material destinado a investigación será el sobrante del proceso diagnóstico. A partir de las muestras donadas se aislarán las células contenidas en las mismas y se extraerán los ácidos nucleicos o proteínas sobre los que se realizarán

los análisis genéticos y biomédicos previstos en los proyectos de investigación. Este proceso no supondrá un inconveniente adicional al de la toma de muestra para el diagnóstico.

C) En el caso de las muestras de sangre, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (3 cc) mediante acceso venoso central/periférico. La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días. A partir de la muestra sanguínea donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerán sus ácidos nucleicos o proteínas, y, por otra parte, se obtendrá plasma.

Otras consideraciones:

D) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

E) Los productos obtenidos de las muestras serán almacenados y custodiados en la Unidad de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La muestra quedará allí depositada de forma indefinida, al menos hasta la consecución de los fines científicos del proyecto (siempre que no se haya usado previamente). Si en dicho momento se propusiera el paso de las muestras a un Biobanco oficialmente reconocido, se volverá a solicitar su consentimiento para ello.

F) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, y registrada en la Agencia Española de Protección de Datos. Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio / Colección, Dr D. Andaluz Ojeda.

G) Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante nunca estará disponible para los investigadores. Para todo lo previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

H) Conforme al artículo 70 punto 2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, los datos clínicos, y los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados en estudios de Investigación Biomédica en sepsis realizados por este u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por la Comisión de Investigación del HCUV.

I) No se empleará su muestra o información con fines distintos a los definidos en el apartado previo. En caso de que se plantee un uso diferente, deberá Vd. dar su consentimiento por escrito. En caso de que esto suponga un esfuerzo no razonable o sea imposible, un comité de ética competente deberá decidir si permite o no el uso de la muestra para fines distintos a los expresados en el apartado anterior, de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

J) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

K) Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla si lo desea y puede ser conveniente que se trasmita a sus familiares.

L) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio / su muestra.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaración del donante:

He sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

-Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.

-Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.

-Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.

-Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de todos mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas o distribuidas. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.

-Que en cualquier momento, yo, mi Representante Legal, ó Tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, puedo solicitar información sobre los datos genéticos o de otro tipo que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.

-Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Consiento en:

-El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios genéticos, biomédicos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exige la ley).

-Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos. ...SI..... NO

-Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO

Nombre del Paciente. _____ **Firma:** _____

Ó

Representante Legal del Paciente _____ **Firma:** _____

Lugar: _____ **Fecha:** _____

Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al donante-

Nombre: Firma:.....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha.....

Firma:

ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS			
Nº caso:	Nº historia:	Hospital:	
Ubicación (planta):		Cama:	
Nombre:	1ºApellido:	2ºApellido:	
Sexo:	Edad:	Peso (Kg):	Talla (cm):
Fecha de ingreso en hospital: __/__/__		Fecha de ingreso en UC/REA: __/__/__	
Fecha de alta hospital: __/__/__		Fecha de alta de UC/REA: __/__/__	
Fecha de diagnóstico clínico: __/__/__		Fecha de intervención: __/__/__	
Duración de la estancia hospitalaria:		Ventilación Mecánica: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
EXITUS: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		Fecha: __/__/__	Lugar: planta <input type="checkbox"/> domicilio <input type="checkbox"/>

COMORBILIDADES (antecedentes personales):			
DM: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> HTA: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> EPOC: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Cardiopatía: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
IRC: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Inmunodepresión: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Neoplasia: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Fumador: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Enolismo: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Obesidad: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Oxígeno domiciliario: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		Cirugía urgente: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	

TRR: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Tratamiento vasopresor al ingreso: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
--	--

Diagnóstico: Infección: SI NO Sepsis: SI NO Shock séptico: SI NO

Situación clínica al ingreso: SOFA: APACHE:

SOFA desgranado por sistemas/órganos:

Respiratorio (PaO ₂ / FiO ₂):	Hepático (bili_Total):	Glasgow:
Coagulación (plaquetas):	CV (hipotensión):	Renal (crea):

Nº fracaso de sistemas/órganos:

Fallo respiratorio: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Hepático: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Neurológico: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Coagulación: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	CV: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Renal: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Foco de la infección:

Tracto respiratorio: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Sangre: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Otras: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Urinario: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Catéter: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Abdominal: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	SNC: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Piel y partes blancas: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Infección sitio quirúrgico: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Infección comunitaria: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Infección nosocomial: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	

Germen:

Bacterias Gram - : SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Bacterias Gram + : SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Levaduras y hongos: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Virus: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Polimicrobiano: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Hemocultivo: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Tratamiento quirúrgico realizado: Urgente Programado

Tipo de cirugía:

Cirugía general : Resección Estómago I.delgado Colon
Vesícula Dehiscencia de sutura Oclusión Otras

Peritonitis 2ª 3ª Perforación Estómago I.Delgado Colon
Vesícula

Neurocirugía : Hipófisis Fosa posterior Supratentorial
Aneurisma Otras

Embolización radiológica

Vascular : Cirugía de aorta Cirugía vascular periférica
Endoprótesis Otras

Traumatológica : Torácica ORL Urología

Ginecológica Cardíaca Otras

Tratamiento antibiótico: SI NO Días totales de tratamiento:

Antibióticos empíricos prescritos:

Fecha de inicio TTo antibiótico adecuado: _/_/_ Cambio de tratamiento: _/_/_

Administración de corticoides: SI NO De inotrópicos: SI NO

Complicaciones al final del ingreso:

Nutrición parental: SI NO Fallo cardíaco: SI NO Reintubación: SI NO

ACV postoperatorio: SI NO Distress respiratorio: SI NO

Otras (describirlas):

Parámetros recogidos	
Tª central:	Frecuencia cardiaca:
Frecuencia respiratoria:	TAM:
Balance de líquidos (en 24 horas):	Líquidos coloides (en 24 horas):
Líquidos cristaloides (en 24 horas):	Sangre:
Plasma:	Nº hemoderivados:

Parámetros recogidos a las 12 horas del diagnóstico		
Albúmina:	Glucemia:	
Creatinina:	Leucocitos (células/mm ³):	(%):
NT-proBNP:	Linfocitos (células/mm ³):	(%):
CPK:	Monocitos (células/mm ³):	(%):
CK-MB:	Neutrófilos (células/mm ³):	(%):
Bilirrubina:	Cayados (células/mm ³):	(%):
PCR:	Eosinófilos (células/mm ³):	(%):
PCT:	Basófilos (células/mm ³):	(%):
Lactato:	Hematocrito (%):	Coloides:
Copeptina:	Plaquetas (pool):	Balance acumulado:
MR-proADM:	INR:	pH arterial:
SvO ₂ :	PaO ₂ :	PCO ₂ arterial:
PCO ₂ venoso:	FiO ₂ :	Bicarbonato:
Na:	K:	Cl:

