



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**“Validación de una escala de disfunción  
endotelial en sepsis”**

Trabajo de Fin de Grado: Marta Sánchez Sánchez



Tutora: Dra. Esther Gómez Sánchez  
Co-Tutor: Dr. Álvaro Tamayo Velasco

Valladolid 2022

## ÍNDICE

RESUMEN_____	1
INTRODUCCIÓN_____	2
MATERIAL Y MÉTODOS _____	4
RESULTADOS_____	6
DISCUSIÓN_____	11
CONCLUSIONES_____	16
BIBLIOGRAFÍA_____	17
ANEXOS_____	21

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La sepsis se ha convertido en una patología cada vez más prevalente. Se trata de una enfermedad grave tiempo-dependiente en cuya fisiopatología tiene un gran peso la disfunción endotelial, por lo que la validación de una serie de biomarcadores cuya alteración se correlacione con daño endotelial que lleve a una mayor probabilidad de muerte a corto plazo permitiría detectar a estos pacientes con más riesgo y en su caso instaurar un tratamiento temprano en ellos que pudiera salvar su vida.

**OBJETIVO:** El índice de estrés y activación endotelial (EASIX) predice la mortalidad en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) que desarrollan complicaciones endoteliales. Dado que los pacientes con sepsis también tienen coagulopatía y endotelitis, el objetivo de este trabajo es evaluar si EASIX puede ser empleado como predictor de mortalidad en pacientes ingresados con sepsis dentro de los primeros 28 días tras el diagnóstico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron 428 pacientes sépticos postquirúrgicos ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre 2009 y 2016. Se analizó la mortalidad a los 28 días del ingreso en la unidad. Se llevaron a cabo análisis de regresión logística multivariante para analizar la capacidad predictora de mortalidad de la escala EASIX, que se calcula mediante la siguiente fórmula:  $LDH (U/L) \times Creatinina (mg/dL) / \text{recuento de plaquetas } (10^9/L)$ , y que fue transformada posteriormente en log2 para el análisis.

**RESULTADOS:** N=428. De ellos el 61,2% varones. 98 pacientes fallecieron dentro de los 28 días posteriores al ingreso, con una mediana de edad de 76 años, siendo la tasa de mortalidad del 22,9%. La presencia de las características edad, inmunosupresión, niveles de pH, bicarbonato, creatinina, potasio, lactato, procalcitonina y ratioTTPA séricos así como la puntuación en las escalas APACHE y SOFA resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El AUCOR del análisis multivariante log2\_Easix para la mortalidad a 28 días fue de 0,614. El análisis multivariante que combina EASIX con otras variables significativas en el análisis multivariante ( $p < 0,1$ ) arroja un AUCOR de 0,768 por lo que dicha combinación resulta en una mejora de su capacidad predictiva de mortalidad.

**CONCLUSIONES:** La escala EASIX por sí sola no ha resultado ser una buena predictora de mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis sin embargo cuando se acompaña de las variables edad, inmunosupresión, niveles de neutrófilos y bicarbonato séricos dicha capacidad mejora.

**Palabras clave:** sepsis, mortalidad, biomarcadores endoteliales, disfunción endotelial, EASIX, predicción clínica.

## INTRODUCCIÓN

En 1991 se consensuó el primer concepto de sepsis, el cual ha ido redefiniéndose hasta 2016, cuando un gran panel de expertos propuso la actual definición (sepsis-3) como “aquella disfunción orgánica potencialmente mortal debido a una respuesta desregulada del huésped a la infección”<sup>1</sup>. Entre las características de esta respuesta desregulada, la sepsis se caracteriza por la presencia simultánea de inflamación exacerbada y una menor expresión de moléculas que participan en la respuesta inmune. Se trata de un síndrome complejo causado por una amplia gama de patógenos microbianos que produce alteraciones a nivel multiorgánico.

Pese a ser una de las entidades clínicas más antiguamente conocidas, al ser ya descrita por Hipócrates de Cos en el siglo V a.C., la sepsis sigue constituyendo un reto para el clínico en pleno siglo XXI.

Supone uno de los principales problemas de atención de la salud a nivel mundial, pues se ha estimado que cada año se tratan en hospitales de todo el mundo 31,5 millones de casos de sepsis y 19,4 millones de casos de sepsis grave, con hasta 5,3 millones de muertes anuales en todo el mundo<sup>2</sup>.

Su incidencia aumenta año tras año en Europa, donde actualmente se estima una prevalencia de 300 casos/100.000 habitantes al año. En EE. UU., el Centro de Control de Enfermedades estima que 500.000 personas desarrollan sepsis de las cuales 200.000 mueren cada año<sup>3</sup>. La sepsis provoca un mayor número de muertes que otras enfermedades comunes, como el cáncer de mama, el cáncer de próstata o el infarto de miocardio<sup>4</sup>.

Al elevado número de casos se le une que se trata de una de las patologías que supone mayor gasto sanitario, pues se ha estimado que el coste sanitario por sepsis supone un 5,2% del coste total de todas las hospitalizaciones. Casi un tercio de los casos de sepsis se producen en pacientes quirúrgicos, suponiendo una entidad diez veces más común que el infarto de miocardio y la embolia pulmonar y una de sus principales causas de morbimortalidad<sup>5</sup>.

A pesar de su elevada frecuencia, el diagnóstico de sepsis en pacientes quirúrgicos sigue siendo un desafío pues en ellos algunos de los primeros signos de sepsis pasan desapercibidos o se confunden con signos de alarma de otras patologías. La respuesta inflamatoria característica de la sepsis se solapa con la secundaria a la cirugía; la alteración del estado mental suele atribuirse a la administración de analgésicos narcóticos, y signos como la oliguria, la hipoxemia o la hipertermia con frecuencia no se reconocen como un signo precoz de sepsis<sup>5</sup>.

La inespecificidad que caracteriza a estos síntomas y signos guía de los estados iniciales de la sepsis hacen que su diagnóstico sea en ocasiones complejo y que se infraestime la gravedad de la enfermedad, aspecto esencial, dado que se trata de una patología tiempo dependiente en la

que el diagnóstico y tratamiento precoces inciden directamente en un descenso marcado de la mortalidad.

Por este motivo, durante las últimas décadas numerosos grupos investigadores se han centrado en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y/o pronósticos de sepsis llegándose a describir más de 200. La mayoría de estas moléculas son hormonas, citoquinas o proteínas circulantes relacionadas con la inflamación o el sistema de coagulación, pero ninguna ha conseguido alcanzar una eficacia diagnóstica y pronóstica lo suficientemente válidas como para poder ser utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica<sup>6</sup>.

Uno de los principales objetivos de investigación es comprender más detalladamente los mecanismos subyacentes a la respuesta del huésped a la infección, con la expectativa de que tales estudios produzcan nuevos conocimientos sobre posibles dianas diagnósticas y terapéuticas ya que los tratamientos actuales son puramente sintomáticos y dirigidos a la infección subyacente.

Dentro de los eventos centrales en la fisiopatología de la sepsis está la disfunción endotelial<sup>7</sup>, que desempeña un papel crucial en la patogenia de la insuficiencia orgánica al aumentar la permeabilidad vascular, fomentar la activación de la cascada de coagulación y el edema tisular y comprometer la perfusión de órganos vitales<sup>8</sup>.

El endotelio vascular es una barrera semipermeable que recubre las superficies internas de los vasos sanguíneos controlando el intercambio de fluidos, leucocitos y proteínas plasmáticas al abrir y cerrar coordinadamente las uniones celulares que lo componen. Gracias a ello, participa activamente en varias funciones clave, como la angiogénesis, la coagulación de la sangre, el tono vasomotor y la inflamación. Además, las células endoteliales producen diversas citocinas y moléculas de adhesión<sup>9</sup>.

La disfunción endotelial se caracteriza por un cambio en las funciones de las células endoteliales. Los cambios que se producen ayudan a orquestar el reclutamiento de leucocitos y limitar la diseminación bacteriana. Sin embargo, cambios fenotípicos endoteliales severos y/o persistentes aumentan la permeabilidad vascular, y fuerzan un estado proadhesivo, procoagulante y antifibrinolítico que altera la hemostasia, el tráfico de leucocitos, la inflamación, la función de barrera y la microcirculación<sup>10</sup>.

En base al importante papel de la disfunción endotelial en la fisiopatología de la sepsis, parece plausible que la monitorización de este evento fisiopatológico pueda ser útil como herramienta diagnóstica y para evaluar la evolución de la sepsis así como su pronóstico.

Dentro de los numerosos biomarcadores de disfunción endotelial que han sido evaluados están los relacionados con la activación de células endoteliales (angiopoyetina 2 y endocan); péptidos vasoactivos (MR-ProADM); moléculas de adhesión celular (selectinas, ICAM-1 y VCAM-1);

marcadores de degradación del glucocáliz (sindecan 1, ácido hialurónico, sulfato de heparán y sulfato de condroitina); inhibidores de la coagulación (THBD) y moléculas con actividad vasoconstrictora y vasopresora (endotelina), entre otros<sup>11,12</sup>.

En este sentido encontramos el “Índice de estrés y activación endotelial” (EASIX), una escala que se desarrolló inicialmente para predecir la supervivencia en pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH) después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas debido a que la activación endotelial es el desencadenante común de varias complicaciones que ocurren después del alo-trasplante, incluida la microangiopatía asociada al trasplante y la EICH<sup>13</sup> y que posteriormente se ha validado en otras neoplasias hematológicas malignas fuera del entorno del TCMH, como el mieloma<sup>14</sup> e incluso ha sido planteada para evaluar la endotelitis generalizada con lesión microcirculatoria difusa secundaria a la respuesta proinflamatoria desregulada característica de los pacientes con COVID-19 grave<sup>15</sup>.

Esta puntuación, que se describe con la fórmula lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L) × creatinina (mg/ dL) / recuento de plaquetas (10<sup>9</sup>/L), es un marcador de disfunción endotelial y puede ayudar a categorizar a los pacientes en los momentos iniciales tras diagnóstico de sepsis en base a una mayor o menor probabilidad de mortalidad a corto plazo. Los biomarcadores que incluye son ampliamente disponibles y por separado se emplean frecuentemente dentro para valorar la evolución de esta patología.

Por tanto, dado que la lesión endotelial es crítica en la evolución de los pacientes con sepsis, el objetivo principal de este trabajo consiste en evaluar la utilidad de la escala de disfunción endotelial EASIX para predecir la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis, con la finalidad de aplicar en ellos tratamientos de forma precoz que consigan disminuir la morbimortalidad de esta patología.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional retrospectivo con datos recogidos de forma consecutiva de una base de datos anonimizada que incluye una cohorte de 428 pacientes ingresados a cargo del servicio de Anestesiología en la unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre enero de 2009 y diciembre de 2016 con diagnóstico de sepsis. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (código PI 21-2475 TFG) [Anexo1] y se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el estudio.

## **Datos clínicos:**

Se recogieron los datos demográficos y clínicos de forma retrospectiva procedentes de una base de datos codificada por el número de historia clínica del paciente: edad, sexo, diabetes, cardiopatía, hipertensión, neoplasia, obesidad, fumador, hepatopatía, enolismo, EPOC, inmunosupresión así como las variables de laboratorio SaO<sub>2</sub>(%), pH arterial, bicarbonato, glucosa, creatinina, bilirrubina, sodio, potasio, creatina kinasa, GOT, LDH, lactato, procalcitonina, PCR, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, INR y troponina T. Además se recogió la puntuación obtenida en el momento del diagnóstico de sepsis en las escalas predictivas APACHE y SOFA.

## **Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Reanimación del HCUV con diagnóstico de sepsis.

Variable dependiente: mortalidad hospitalaria a 28 días.

Variabes independientes las que conforman el índice EASIX: creatinina, LDH y plaquetas.

La escala EASIX se calculó de acuerdo con la fórmula  $[\text{LDH (UI/L)} * \text{creatinina (mg/dl)} / \text{recuento de plaquetas (10}^9\text{/L)}]$ . Las variables continuas fueron transformadas en log<sub>2</sub> para su análisis.

## **Análisis estadístico:**

Los datos han sido analizados con el programa IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows para su análisis estadístico posterior. En los test realizados se ha considerado significativo un nivel de confianza del 95% ( $p < 0.05$ )

Las variables cuantitativas se presentan mediante la mediana y la amplitud intercuartil y las cualitativas según su distribución de frecuencias. Se ha empleado el test de Kolmogórov-Smirnov para la comprobación de la normalidad.

Para el análisis de la asociación de las variables cualitativas se ha empleado el test Chi-cuadrado de Pearson. Cuando el número de celdas con valores esperados menores de 5 es mayor del 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Para comparar los valores cuantitativos se ha empleado la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Los factores pronósticos de mortalidad se han analizado a través de un análisis de regresión logística multivariante que incluyó las variables que obtuvieron un p valor  $< 0,1$  en los análisis univariantes. Para el modelo final se presenta el Área Bajo la Curva ROC (AUROC) de la curva de rendimiento diagnóstico del índice EASIX así como los puntos de corte obtenidos que ofrecieron mayor Sensibilidad y Especificidad.

## RESULTADOS

### 1. Características de los pacientes

La tabla 1 muestra las características demográficas de los pacientes ingresados con sepsis divididas entre supervivientes y no supervivientes a 28 días del diagnóstico.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de la población a estudio			
Características	Supervivientes (n=330)	Fallecidos (n=98)	p- valor
Edad, mediana (IQR)	71 (79 - 63)	76 (81-68)	<b>0,001</b>
Sexo masculino, n (%)	205 (61,5%)	57 (57,8%)	0,489
Sexo femenino, n (%)	126 (38,5%)	40 (42,2%)	—
<b>Comorbilidades, n (%)</b>			
Diabetes	80 (24,1%)	22 (20,2%)	0,401
Cardiopatía	103 (31,1%)	40 (36,7%)	0,272
HTA	188 (56,6%)	72 (66,7%)	0,083
Neoplasia	115 (34,6%)	35 (32,1%)	0,629
Obesidad	48 (14,5%)	20 (18,4%)	0,329
Fumador	55 (16,6%)	21 (19,3%)	0,517
Hepatopatía	10 (3%)	7 (6,4%)	0,109
Enolismo	17 (5,1%)	9 (8,3%)	0,228
EPOC	59 (17,8%)	21 (19,3%)	0,725
Inmunosupresión	10 (3%)	9 (8,3%)	<b>0,028</b>
<b>Variables al ingreso, mediana (IQR)</b>			
SaO2 (%)	97,2 (98,7 - 93,6)	96,4 (98,3 - 93,7)	0,314
FiO2	0,5 (0,5 - 0,45)	0,5 (0,5 - 0,45)	<b>0,001</b>
pH arterial	7,36 (7,4 - 7,3)	7,31 (7,4- 7,2)	<b>&lt;,0001</b>
Bicarbonato	21,6 (24,3 - 19,4)	19,9 (23,8 - 16,5)	<b>0,014</b>
Glucosa (mg/dl)	168 (218 - 136)	171 (196 - 139)	0,485
Creatinina (mg/dl)	1,5 (2,7 - 1)	2,755 (4,3 - 1,5)	<b>&lt;,0001</b>
Bilirrubina (mg/dl)	0,79 (1,4 - 0,5)	0,91 (1,8 - 0,5)	0,537
K (mEq/l)	4 (4,5 - 3,6)	4 (4,9 - 3,6)	<b>0,048</b>
Na (mEq/l)	136 (140 - 134)	137 (141 - 134)	0,376

CK (mg/dl)	125 (485 - 59)	79 (289 - 35)	0,096
GOT (UI/l)	34,5 (68 - 21)	30 (70 - 21)	0,726
LDH (UI/l)	262,5 (433 - 186,5)	313,5 (505 - 196)	0,151
Lactato (mmol/l)	2,2 (3,8 - 1,7)	3,7 (4,8 - 2,2)	<b>&lt;0,001</b>
Procalcitonina (ng/ml)	4,855 (18 - 1,7)	6,95 (40,7 - 2,4)	<b>0,023</b>
PCR (mg/dl)	239 (310 - 141)	241,6 (345,8 - 149)	0,683
Plaquetas / mcL	189000(291 - 127000)	172500 (263 - 109500)	0,085
Leucocitos /mcL	13440 (19210 - 8100)	13430 (18720 - 7030)	0,892
Neutrofilos (%)	87,4 (91 - 82,9)	86 (91,6 - 78)	0,175
Linfocitos (%)	7,65 (10,9 - 4,9)	8,3 (13,6 - 4,5)	0,350
INR	1,37 (1,5 - 1,2)	1,2 (1,5 - 1,2)	0,288
RatioTTPa	1,22 (1,41 - 1,07)	1,33 (1,49 - 1,2)	<b>0,011</b>
TroponinaT (ng/ml)	29,3 (407,8-13,6)	115,9 (1184,5 - 38,5)	0,130
Escala APACHE	14 (17 - 11)	18 (21 - 14)	<b>&lt;0,001</b>
Escala SOFA	8 (10 - 4)	10 (12 - 8)	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 1.** Las variables categóricas son expresadas como número absoluto y porcentaje dentro del grupo clasificado [%,(n)]. Las variables cuantitativas son expresadas como mediana y rango intercuartílico [mediana, [IQR]]. Se han resaltado en negrita los valores de  $p \leq 0,05$  por considerarse estas diferencias estadísticamente significativas. Abreviaturas: HTA = hipertensión arterial, EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, LDH= Lactato Deshidrogenasa, PCR = Proteína C Reactiva, INR= International Normalized Ratio, APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA = del inglés Sequential Organ Failure Assessment, puntuación el primer día de ingreso.

En relación al género hubo más pacientes con sepsis de sexo masculino (59,7%) que femenino (40,3%), así como mayor porcentaje de varones fallecidos, aunque estas diferencias no resultaron significativas ( $p=0,489$ ) En cuanto a la edad los pacientes que fallecieron eran de media 5 años mayores (76 años) que los supervivientes (71 años), siendo esta diferencia significativa ( $p=0,001$ ). Algunas comorbilidades fueron más frecuentes en los pacientes fallecidos, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas: cardiopatía (31,7% en supervivientes respecto a 31,02% en no supervivientes  $p=0,272$ ); HTA (66,06% respecto a 56,63%  $p=0,083$ ); obesidad (18,35% respecto a 14,46%  $p=0,329$ ); tabaquismo (19,27% respecto a 16,57%  $p=0,517$ ); alcoholismo (8,26% respecto a 5,12%  $p=0,228$ ); hepatopatía (6,42% respecto a 3,01%,  $p=0,109$ ); EPOC (19,27% respecto a 17,77%  $p=0,725$ ). Sí resultó significativa la mayor existencia de inmunosupresión entre los fallecidos que en los supervivientes (8,26% respecto a 3,01%  $p=0,028$ ).

Respecto al equilibrio ácido-base los pacientes fallecidos mostraron unos valores medios de bicarbonato inferiores a los supervivientes (19,9mg/dl respecto a 21,6mg/dl en supervivientes) correlacionándose con una acidosis más marcada en los primeros (pH arterial de 7,31 respecto a 7,36 en los supervivientes), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,014$ ).

Otras diferencias en los valores de variables de laboratorio también resultaron estadísticamente significativas: niveles de lactato (3,7mmol/l en fallecidos respecto a 2,2mmol/l en supervivientes  $p= <0,001$ ), procalcitonina (6,95ng/ml respecto a 4,855  $p= 0,023$ ), troponinaT (115,9 ng/ml respecto a 29,3ng/ml  $p=0,016$ ) y ratioTTPa (1,22 respecto a 1,33  $p=0,011$ ).

También resultaron significativas las diferencias en relación a la puntuación obtenida en las escalas predictivas de sepsis ( $p<0,001$ ), para la escala APACHE se obtuvo un valor medio de 18 en los fallecidos y de 14 en los supervivientes, lo que se correlaciona con una mayor severidad de la sepsis y riesgo de mortalidad en los primeros días. Lo mismo sucede con la escala SOFA, que obtuvo un valor medio superior en los fallecidos (10) respecto de los supervivientes (8), lo que se asocia a una mayor disfunción orgánica.

## **2. Mortalidad a 28 días según valor de la escala EASIX**

Una vez examinadas las variables de los pacientes que tienen relación con la mortalidad, se realizó el análisis de regresión logística multivariante. Se definió la mortalidad a 28 días como la variable principal y el índice EASIX como variable de ajuste.

Se consideró el riesgo de mortalidad a 28 días en tres estratos:  $< 0$  es riesgo bajo/moderado, entre 0 y 1 es riesgo alto y  $>1$  es muy alto riesgo. Para log2 EASIX los valores de probabilidad de mortalidad a 28 días fueron 15,75% para pacientes con riesgo bajo/moderado ( $<0$ ), 20,75% para riesgo alto (0-1) y 30,45% para riesgo muy alto ( $>1$ ). El punto de corte de log2 EASIX = 0 mostró un VPP de 29,2% y un VPN de 84,2% y log2 EASIX =1 mostró un VPP de 30,4% y un VPN de 82,7% [Tabla 2].

Tabla 2. Mortalidad según valor de la escala EASIX expresada en deciles.

Deciles	Log2 EASIX	% mortalidad a 28 días	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
D1	<-1,63	9,5 %	96,1 (91,8-100)	11,7 (8- 15,2)	25,4 (20,9-29,9)	90,5 (80,4-100)
D2	(-1,63 a -1,00)	18,6 %	88,2 (81,5-95,0)	22,4 (17,1-27)	26,2 (21,4-31,0)	85,9 (77,9-93,9)
D3	(-1,01 a -0,50)	16,3 %	80,4 (72,2-88,6)	33,1 ( 27,9-38,4)	27,3 (22,1-32,5)	84,4 (77,7-91,1)
D4	(-0,51 a 0)	23,3 %	73,5 (64,5-82,6)	44,2 ( 38,6-49,7)	29,2 (23,4-34,9)	84,2 (78,5-90,0)
D5	(0,01 a 0,55)	30,2 %	63,7 (53,9-73,6)	54,3 (48,7-59,9)	30,4 (24,0-36,8)	82,7 (77,4-88,0)
D6	(0,56 a 1,12)	27,9 %	51 (70,8- 61,2)	63,5 (58,1-68,9)	30,4 (23,2-37,6)	80,5 (75,5-85,6)
D7	(1,13 a 1,78)	32,6 %	39,2 (29,3-49,2)	73 (68,0-78,0)	31,2 (22,8-39,7)	79,3 (74,6-84,1)
D8	( 1,79 a 2,55)	25,6 %	25,5 (16,5-34,4)	81,9 (77,6-86,2)	30,6 (20,2-41,0)	77,8 (73,3-82,4)
D9	(2,56 a 3,47)	35,7 %	14,7 (7,3- 22,0)	91,7 (88,6-94,9)	35,7 (20,0-51,4)	77,5 (73,2-81,8)
D10	> 3,47					

IC 95%= Intervalo de confianza al 95% VPP: Valor Predictivo Positivo VPN: Valor predictivo Negativo  
 Los valores se expresan como mediana y rango.

### 3. Capacidad de predicción de mortalidad de la escala EASIX a los 28 días

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante en el que el análisis del AUROC arroja un valor de 0,614 cuyo resultado se muestra en la figura 1. El índice EASIX no muestra una buena capacidad predictora de mortalidad para el paciente séptico.

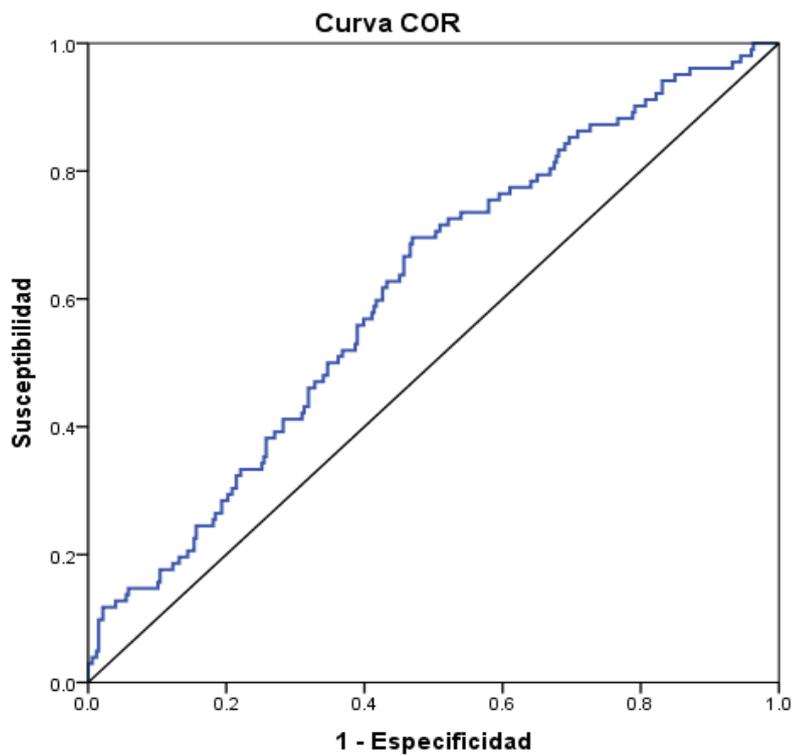


Figura 1. Curva COR predicción de mortalidad a 28 días de la escala EASIX.

#### 4. Regresión logística con otras variables de ajuste y curva COR:

Por último se realizó un nuevo análisis de regresión logística añadiendo a la escala EASIX como variables de ajuste aquellas que resultaron estadísticamente significativas a nivel de análisis multivariante ( $p < 0,1$ ): edad, inmunosupresión, neutrófilos y bicarbonato séricos [tabla 3].

La correlación más significativa se estableció para la inmunosupresión, se asoció a una mayor probabilidad de muerte a 28 días (OR=3,449, IC 95%1,13-10,54, p valor 0,030).

Tabla 3. Análisis de regresión logística EASIX-otras variables (V-EASIX).

	p-valor	OR	IC 95%	
EASIX	0,019	1,04	1,01	1,07
Edad	0,014	1,03	1,01	1,06
Inmunosupresión	0,030	3,45	1,13	10,54
Neutrófilos	0,033	0,96	0,93	0,99
Bicarbonato	0,040	0,95	0,90	0,99
Constante	0,768	1,79		

OR= Odds Ratio IC95%= Intervalo de confianza al 95%.

De este análisis extraemos que aunque ya habíamos comprobado que la escala EASIX no es buena predictora de mortalidad en pacientes con sepsis por sí sola, si la acompañamos de otras variables dicha capacidad mejora (la curva COR en este caso es mejor, AUC 0,768.) [Figura 2]

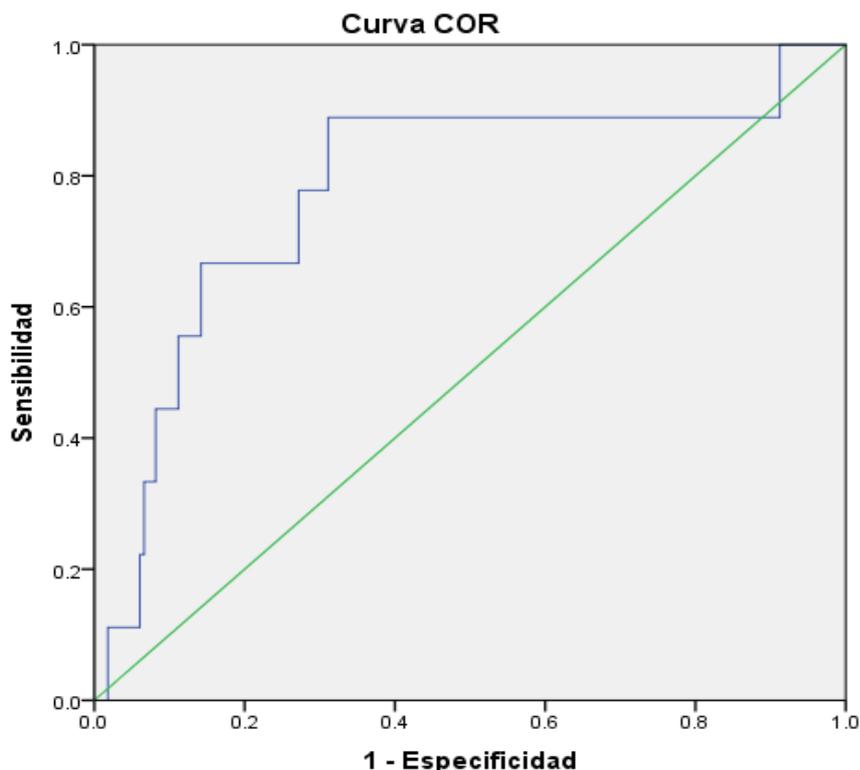


Figura 2. Curva COR predicción de mortalidad a 28 días de la escala V-EASIX.

## DISCUSIÓN

A pesar de las mejoras que se han ido implementando en los últimos años en el tratamiento antimicrobiano y el soporte vital la sepsis continúa siendo una causa destacada de muerte entre los pacientes hospitalizados. El empleo de biomarcadores asociados a las escalas de valoración clínica habituales SOFA, APACHE permitirían detectar de forma temprana a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones y muerte para así poder adoptar medidas terapéuticas oportunas que permitan revertir este mal pronóstico.

Los hallazgos más significativos de este estudio fueron:

### **1. Características de los pacientes:**

Los fallecidos presentaron mayor edad y eran más frecuentemente inmunodeprimidos. Estas características ya han sido estudiadas como factores de riesgo de mortalidad en sepsis en otros estudios, en este sentido diversos estudios han revelado que la incidencia de sepsis grave es mucho mayor en los ancianos que en pacientes más jóvenes, y esta diferencia aumenta principalmente en el grupo de edad de 75–79 años <sup>16</sup>, lo que concuerda con nuestro estudio en el que la mediana de edad en pacientes fallecidos es de 76 años.

En relación a la mayor frecuencia de inmunosupresión entre los fallecidos, varios estudios post-mortem han resaltado defectos inmunológicos clave que afectan a la inmunidad del huésped como causa de la falta de respuesta a tratamientos y mortalidad en pacientes sépticos<sup>17</sup>. En concreto, se han demostrado alteraciones funcionales en los esplenocitos que inducen el agotamiento por apoptosis de las células inmunitarias pro y antiinflamatorias. Por otro lado, se ha visto que las células T tienen una mayor expresión del principal receptor inhibitor PD-1 lo que se ha relacionado con una menor respuesta funcional de las mismas. En conjunto estos hallazgos sugieren que el agotamiento de las células T puede ser un mecanismo inmunosupresor importante en la sepsis, lo que puede tener implicaciones terapéuticas importantes ya que determinando con precisión el estado inmunológico del paciente mediante el uso de técnicas como la citometría de flujo será posible identificar aquellos que tengan un compromiso inmunitario más grave y que por tanto puedan beneficiarse de terapias de mejora inmunitaria como los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos o la terapia de bloqueo de PD-1<sup>18</sup>.

En los parámetros analíticos se encontraron valores más altos en los fallecidos de creatinina, lactato y procalcitonina. La sepsis es la causa más común de fracaso renal agudo, aumentando de seis a ocho veces más el riesgo de muerte intrahospitalaria y la progresión a enfermedad renal crónica<sup>19</sup>, el ascenso en los niveles de creatinina es el biomarcador más empleado para valorar la función renal a pesar de es un fenómeno tardío y ya asociado con una gran disminución de la filtración glomerular.

La procalcitonina se ha definido como buen marcador de infección por su rápido aumento y su corta vida media, sin embargo según los resultados de algunos estudios existe controversia respecto a su elevación aislada como marcador de sepsis severa o mayor índice de mortalidad<sup>20,21</sup>.

Por otro lado, los fallecidos presentaron respecto a los supervivientes niveles inferiores de pH asociados a niveles más bajos de bicarbonato. Estudios como el de Gunnerson KJ y colaboradores han demostrado la gravedad de la acidosis metabólica con la gravedad del paciente séptico, especialmente cuando se asocia a unos niveles elevados de ácido láctico<sup>22</sup>, como sucede en nuestra cohorte de pacientes, de hecho el lactato por sí solo es un marcador de

daño tisular y su elevación se ha relacionado de forma independiente con un aumento de mortalidad a corto plazo<sup>23</sup>.

En nuestro estudio los fallecidos presentaron niveles más bajos de plaquetas que los supervivientes, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. El recuento de plaquetas se incluye en la puntuación SOFA y se asocia inversamente con la gravedad de la sepsis<sup>24</sup>. Estudios como el de Akca S y colaboradores relacionan la existencia de una trombocitopenia persistente con mal pronóstico y mayor mortalidad a los 28 días<sup>25</sup>, aunque cabe destacar que una sola medición del recuento de plaquetas no es representativa ya que es la trombocitopenia tardía y persistente la más predictiva de mortalidad<sup>26</sup>.

Del mismo modo, los fallecidos presentaron niveles más elevados de LDH, estudios como el de Jun Lu et al han asociado este hecho con una mayor probabilidad de muerte a 28 días<sup>27</sup>, otros como el de Long B et al proponen que una elevación significativa en los niveles séricos de LDH al inicio de la sepsis puede ser útil como marcador para reflejar la extensión del daño tisular<sup>28</sup>.

El daño endotelial es uno de los pasos esenciales en la cascada de afectación multiorgánica en pacientes con sepsis. El endotelio es considerado el principal órgano de regulación vascular pues registra cambios hemodinámicos como la presión, permite la interacción con leucocitos y plaquetas, controla la permeabilidad vascular para evitar la fuga capilar y mantiene un estado antiinflamatorio y antitrombótico evitando la formación de coágulos. Sin embargo, la activación endotelial incontrolada que se produce en la sepsis alteran estas funciones generándose en ellos un fenotipo procoagulante, proadhesivo y vasoconstrictor<sup>29</sup>. Para tratar de establecer la agresión endotelial en el paciente séptico se han descrito marcadores directos e indirectos, entre ellos la trombosmodulina, el factor de von Willebrand, parámetros de coagulación e interleucina-6, sin embargo estos biomarcadores carecen de especificidad para el daño endotelial inducido por infección y disfunción orgánica<sup>30</sup>. En la revisión de biomarcadores realizada por Xing, K y colaboradores el sistema angiopoyetina-1/2 resultó el más prometedor, pues se demostró una asociación consistente entre niveles más altos de Ang-2 y mayor gravedad de la enfermedad aunque ningún estudio proporcionó un punto de corte que hiciera que la Ang-2 fuera clínicamente útil como biomarcador en el diagnóstico o estratificación de pacientes sépticos<sup>31</sup>.

En relación a las escalas pronósticas SOFA y APACHE, los fallecidos obtuvieron puntuaciones más altas que los supervivientes, sin embargo el valor de estas escalas clínicas para evaluar la gravedad de la sepsis es limitado y cuando se emplean de manera exclusiva pueden dar lugar a conclusiones erróneas<sup>32</sup>. Este hecho es debido a que pueden verse alteradas por la existencia de un solo parámetro muy deteriorado, dando una falsa impresión de gravedad clínica general, o al contrario pacientes jóvenes con sepsis grave pero sin insuficiencia orgánica crónica pueden tener puntuaciones relativamente bajas lo que explica que para una mayor precisión en el diagnóstico y para establecer una estrategia terapéutica adecuada lo más adecuado sea combinar tanto parámetros clínicos como biomarcadores sanguíneos<sup>33</sup>.

En este sentido consideramos de interés el estudio de la utilidad del índice EASIX como predictor de mortalidad precoz en sepsis pues engloba tres biomarcadores que ya fueron estudiados para el diagnóstico de la microangiopatía trombótica, creatinina, LDH y plaquetas, lo que los convierte en los parámetros de laboratorio de rutina más asociados con patología endotelial. Por lo tanto, EASIX puede ser importante para la estratificación pronóstica de la sepsis como marcador relacionado con la disfunción endotelial independiente de otros factores pronósticos. Además, los valores altos de EASIX se correlacionaron con valores séricos elevados de biomarcadores endoteliales (angiopoyetina-2, CXCL8, trombomodulina soluble y supresor de tumorigenicidad-2) e inflamatorios (CXCL9, IL18 e IL18BP $\alpha$ )<sup>34</sup>.

## **2. Riesgo de mortalidad a 28 días**

Los hallazgos obtenidos del análisis de los datos obtenidos en nuestro estudio sobre el riesgo de mortalidad a 28 días son:

- a) La escala EASIX por sí sola no ha resultado ser buena predictora de mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis, aunque si se acompaña de otras variables presenta mejoría en esta capacidad predictora.
- b) Log<sub>2</sub>\_EASIX permitió la estratificación de los pacientes con sepsis en tres categorías de riesgo de mortalidad a los 28 días.
- c) El aumento de los valores de log<sub>2</sub>\_EASIX se relacionó con una mayor mortalidad a los 28 días.

### **a) EASIX y predicción de mortalidad**

Se evaluó por primera vez si el índice EASIX puede ser de utilidad para predecir la mortalidad a 28 días en el paciente con sepsis mediante el empleo de regresión logística (log<sub>2</sub>\_EASIX), obteniéndose un mal desempeño predictivo (AUCOR de 0,614 [IC 95%:0,554-0,675]), esto se contrapone a otros contextos en los que el índice EASIX sí resultó tener un buen desempeño predictivo como el realizado por Resino y colaboradores<sup>15</sup>, en el que se evaluó la utilidad de la escala EASIX para predecir la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 (Coronavirus Disease-19), dando como resultado un buen desempeño predictivo para la mortalidad a 28 días especialmente al ajustarla por edad (aEASIX) donde se obtuvo una AUCOR>0.8, lo que puede explicarse porque la endotelitis y la coagulopatía generalizadas se asocian más íntimamente a la COVID-19 que a la sepsis, de hecho estudios como el de Melgarejo E. revelan que es la inflamación del endotelio la causante de las exageradas respuestas paninflamatoria, inmune y protrombótica características de esta patología<sup>35</sup>. En otros contextos en los que la inestabilidad y activación endotelial son la pieza clave del daño, como sucede en el TCMH<sup>36</sup> y en la toxicidad mediada por terapia CAR-T<sup>37</sup>, EASIX también ha mostrado utilidad pronóstica.

### **b) Probabilidad de muerte a los 28 días.**

En nuestro estudio EASIX permitió la estratificación de los pacientes con sepsis en tres categorías de riesgo de mortalidad a los 28 días, resultando una probabilidad de 15,75% para pacientes catalogados como de riesgo bajo ( $\log_2$  EASIX  $<0$ ) mientras que esta probabilidad aumenta hasta el 30,45% para pacientes de muy alto riesgo ( $\log_2$  EASIX  $>1$ ), por lo que EASIX puede tener además de utilidad pronóstica interés clínico, al ayudar a establecer qué pacientes requieren vigilancia y tratamiento intensivos.

### **c) Análisis de la mortalidad en el grupo de mayor riesgo.**

Del análisis por estratos se extrae que el grupo con mayor riesgo de mortalidad es aquél que tiene un mayor valor  $\log_2$  EASIX. Esto también se ha cumplido cuando se ha empleado dicha escala en otros contextos en los que el daño endotelial juegan un papel muy relevante, como el realizado por Zeisbrich M.<sup>13</sup> y colaboradores para estudiar la microangiopatía asociada al trasplante de células madre hematopoyéticas como causa de letalidad en EICH aguda o el realizado por Jiang S. colaboradores para predecir la mortalidad por el síndrome de obstrucción sinusoidal después de dicho trasplante<sup>38</sup>. EASIX también se asoció con la mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas, como el realizado por Merz A. y colaboradores para predecir la supervivencia en síndromes mielodisplásicos<sup>39</sup> y el realizado por Song GY y colaboradores en el que EASIX resultó ser un predictor confiable de la supervivencia general en pacientes con mieloma múltiple<sup>14</sup>, lo que avala que las complicaciones endoteliales tienen un papel muy relevante en la mortalidad por sepsis.

Por otro lado los altos Valores Predictivos Negativos de los puntos de corte  $\log_2$  EASIX= 0 (84,2%) y  $\log_2$  EASIX =1 (82,7%) respecto de los Valores Predictivos Positivos (29,2% y 30,4% respectivamente) revelan que esta escala puede ser más fiable para predecir la supervivencia del paciente con sepsis que la mortalidad. Existen ya estudios sobre modelos predictivos de supervivencia en sepsis, como el realizado por Garcia Simon M. y colaboradores, en el que el análisis metabolómico por espectroscopia de orina se revela como una herramienta útil para lograr una mayor celeridad a la hora de establecer la supervivencia a corto plazo en el paciente séptico debido a que las variaciones en los niveles urinarios de aminoácidos, hipurato, etanol y glucosa preceden a los cambios en las variables orgánicas que se recogen en las escalas pronósticas más comúnmente utilizadas en la práctica clínica, como el SOFA<sup>40</sup>.

### **3. Relevancia del estudio:**

En este estudio se ha intentado validar el uso de algunas variables clínicas ya empleadas en otros contextos como el TCMH o la COVID-19 para predecir la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis de manera que pudieran contribuir a estimar ya desde el ingreso el pronóstico a corto plazo de nuestros pacientes.

Como **puntos fuertes** señalar la simplicidad del enfoque del estudio así como su aplicabilidad ya que el índice EASIX es fácil de calcular con variables normalmente accesibles, por lo que de validarse permitiría una rápida toma de decisiones incluso en contextos de sobrecarga y escasos recursos.

Las principales **limitaciones** fueron por un lado el diseño retrospectivo y el tratarse de un estudio unicéntrico con un pequeño tamaño muestral, lo que limita la generalización de los resultados obtenidos. Por otro lado, la puntuación EASIX fue evaluada en el momento del diagnóstico inicial de sepsis y los tres parámetros necesarios para su cálculo no son específicos de la disfunción de células endoteliales sino que se ven afectados por multitud de procesos fisiopatológicos como el recambio celular alterado (LDH), la hematopoyesis insuficiente o aumentada (plaquetas) o la masa corporal y la función renal (creatinina). Debido a esto los parámetros del índice EASIX pueden verse modificados si el paciente presenta otras comorbilidades como problemas cardíacos, enfermedades hematológicas o hepáticas por lo que sería recomendable realizar nuevos estudios sobre muestras más grandes de pacientes y excluyendo aquellos que padezcan comorbilidades que puedan influir en los resultados.

## **CONCLUSIONES**

La escala EASIX por sí sola no ha resultado ser una buena predictora de mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis sin embargo los hallazgos sugieren que cuando se combina el índice EASIX con las variables edad, inmunosupresión, niveles de neutrófilos y bicarbonato séricos dicha capacidad mejora por lo que su empleo podría ser de utilidad en el manejo de los pacientes con sepsis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
2. Fleischmann, C, Scherag, A, Adhikari, NKJ, Harto, 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*. 2015, 193, 259–272.
3. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2011 Statistical Brief #160. En: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs,. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
4. 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*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
5. Moore LJ, Moore FA. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med*. 2013 Mar-Apr;28(2):107-17.
6. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care*. 2010;14:R15.
7. Bermejo-Martin, JF; Martín-Fernandez, 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*. 2018, 7.
8. Lee, WL.; Slutsky, AS. Sepsis and Endothelial Permeability. *N. Engl. J. Med*. 2010, 363, 689–691.
9. Radeva, MY; Waschke, J. Mind the Gap: Mechanisms Regulating the Endothelial Barrier. *Acta Physiol*. 2018, 222.
10. Lee WL; Liles WC. Endothelial activation, dysfunction and permeability during severe infections. *Curr Opin Hematol*. 2011;18:191–6.
11. Xing, K; Murthy, S; Liles, WC; Singh, J.M. Clinical Utility of Biomarkers of Endothelial Activation in Sepsis—A Systematic Review. *Crit. Care* 2012, 16, R7.
12. Paulus, P; Jennewein, C; Zacharowski, K. Biomarkers of Endothelial Dysfunction: Can They Help Us Deciphering Systemic Inflammation and Sepsis? *Biomarkers* 2011, 1 (Suppl. 16), S11–S21.
13. Zeisbrich M, Becker N, Benner A, Radujkovic A, Schmitt K, Beimler J, et al. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy Is an Endothelial Complication Associated With Refractoriness of Acute GvHD. *Bone Marrow Transplant* (2017) 52(10):1399–405.

14. Song GY, Jung SH, Kim K, Kim SJ, Yoon SE, Lee HS, et al. Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) Is a Reliable Predictor for Overall Survival in Patients With Multiple Myeloma. *BMC Cancer* (2020) 20(1):803.
15. Pérez-García F, Bailén R, Torres-Macho J, Fernández-Rodríguez A, Jiménez-Sousa MÁ, Jiménez E, et al. Age-Adjusted Endothelial Activation and Stress Index for Coronavirus Disease 2019 at Admission Is a Reliable Predictor for 28-Day Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 8;8:736028.
16. Dombrovskiy VY, Martin A, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*, 35 (2007), pp. 1244-1250.
17. Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg*. 2009;108:1841–1847.
18. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306:2594–2605.
19. Martensson J, Bellomo R. Sepsis Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015 Oct;31(4):649-60.
20. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*. Noviembre de 2017;45:46-50.
21. 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* [Internet]. 15 de junio de 2015;10(6).
22. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non- lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(1):R22.
23. 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.
24. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. (2013) 1:9. 10.1186/2052-0492-1-9.
25. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med*. (2002) 30:753–6.

26. Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol.* 2019 Jul 17;10:1687.
27. Lu J, Zhonghong W, Jiang H, Cheng L, Chen Q, Chen M, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study, *Journal of Surgical Research*, Volume 228, 2018, Pages 314-321,ISSN 0022-4804.
28. Long B, Koyfman A. Ready for Prime Time? 21. Biomarkers in Sepsis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35.1: 109-122 (2017).
29. Fernández-Sarmiento J, Schlapbach LJ, Acevedo L, Santana CR, Acosta Y, Diana A, et al. Endothelial Damage in Sepsis: The Importance of Systems Biology. *Front Pediatr.* 2022 Mar 9;10:828968.
30. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5 Suppl):S302-12.
31. Xing, K, Murthy, S, Liles WC, et al. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis-a systematic review. *Crit Care* 16, R7 (2012).
32. Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martín VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G, et al. Predictive scoring systems in multiorgan failure: A cohort study, *Medicina Intensiva (English Edition)*, Volume 40, Issue 3, 2016, Pages 145-153, ISSN 2173-5727.
33. Patiño Rosillo Martín I, Mendoza Rodríguez M, Huerta Valerio RM, López González A. Biomarcadores de la microcirculación versus escala SOFA como predictores de mortalidad en choque séptico. *Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.)* 32( 2 ): 66-75.
34. Luft T, Wendtner CM, Kosely F, Radujkovic A, Benner A, Korell F, et al. EASIX for prediction of outcome in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients. *Front Immunol.* (2021) 12:634416.
35. Melgarejo E. COVID-19: extraño nuevo virus, endotelio y enseñanzas de una pandemia. *Acta Méd Colomb.* 2020; 45(3): 111-4.
36. Luft T, Benner A, Terzer T, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Mar;55(3):553-561.
37. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 2021 Sep 14;5(17):3397-3406.
38. Jiang S, Penack O, Terzer T, Schult D, Majer-Lauterbach J, Radujkovic A, et al. Predicting Sinusoidal Obstruction Syndrome After Allogeneic Stem Cell Transplantation With the EASIX Biomarker Panel. *Haematologica* (2020) 92(1):95–100.

39. Merz A, Germing U, Kobbe G, Kaivers J, Jauch A, Radujkovic A, et al. EASIX for Prediction of Survival in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Blood Cancer J* (2019) 9(11):85.
40. Garcia-Simon M, Morales JM, Modesto-Alapont V, Gonzalez-Marrachelli V, Vento-Rehues R, Jorda-Miñana A, et al. Prognosis Biomarkers of Severe Sepsis and Septic Shock by 1H NMR Urine Metabolomics in the Intensive Care Unit. *PLoS One*. 2015 Nov 13;10(11):e0140993.



# VALIDACIÓN DE UNA ESCALA DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN SEPSIS

AUTORA: MARTA SÁNCHEZ SÁNCHEZ

TUTORES: Dra. GÓMEZ SÁNCHEZ, ESTHER Dr. TAMAYO VELASCO, ÁLVARO

## 1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una enfermedad grave tiempo-dependiente en cuya fisiopatología tiene un gran peso la agresión al endotelio, por lo que la validación de una serie de biomarcadores cuya alteración se correlacione con daño endotelial que lleve a una mayor probabilidad de muerte a corto plazo permitiría detectar a estos pacientes con más riesgo e instaurar precozmente un tratamiento que pudiera salvar su vida.

## 2. OBJETIVOS

Evaluar si el índice de estrés y activación endotelial EASIX puede ser empleado como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron 428 pacientes sépticos postquirúrgicos ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre 2009 y 2016. Se analizó la mortalidad a los 28 días del ingreso en la unidad.
- Se llevaron a cabo análisis de regresión logística multivariante para analizar la capacidad predictora de mortalidad de la escala EASIX, que se calcula mediante la siguiente fórmula:  $LDH \text{ (U/L)} \times \text{Creatinina (mg/dL)} / \text{recuento de plaquetas (10}^9\text{/L)}$ , y que se transformó posteriormente en  $\log_2$  para el análisis.

## 4. RESULTADOS

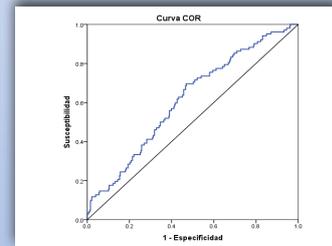
### 4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Características	Supervivientes (n=330)	Fallecidos (n=98)	p-valor
Edad, mediana (IQR)	71 (79 - 63)	76 (81-68)	0,001
Sexo masculino, n (%)	206 (61,5%)	58 (57,8%)	0,489
Sexo femenino, n (%)	127 (38,5%)	41 (42,2%)	0,489
<b>Comorbilidades, n (%)</b>			
Diabetes	80 (24,1%)	22 (20,2%)	0,401
Cardiopatía	103 (31,1%)	40 (36,7%)	0,272
HTA	188 (56,6%)	72 (66,7%)	0,083
Neoplasia	115 (34,6%)	35 (32,1%)	0,629
Obesidad	48 (14,5%)	20 (18,4%)	0,329
Fumador	55 (16,6%)	21 (19,3%)	0,517
Hepatopatía	10 (3%)	7 (6,4%)	0,109
Enolismo	17 (5,1%)	9 (8,3%)	0,228
EPOC	59 (17,8%)	21 (19,3%)	0,725
Inmunosupresión	10 (3%)	9 (8,3%)	0,028
<b>Variables al ingreso, mediana (IQR)</b>			
SaO2 (%)	97,2 (98,7 - 93,6)	96,4 (98,3 - 93,7)	0,314
FiO2	0,5 (0,5 - 0,45)	0,5 (0,5 - 0,45)	0,001
pH arterial	7,36 (7,4 - 7,3)	7,31 (7,4 - 7,2)	0,000
Bicarbonato	21,6 (24,3 - 19,4)	19,9 (23,8 - 16,5)	0,014
Glucosa (mg/dl)	168 (218 - 136)	171 (196 - 139)	0,485
Creatinina (mg/dl)	1,5 (2,7 - 1)	2,76 (4,3 - 1,5)	≤0,001
Bilirrubina (mg/dl)	0,79 (1,4 - 0,5)	0,91 (1,8 - 0,5)	0,537
K (mEq/l)	4 (4,5 - 3,6)	4 (4,9 - 3,6)	0,048
Na (mEq/l)	136 (140 - 134)	137 (141 - 134)	0,376
CK (mg/dl)	125 (485 - 59)	79 (289 - 35)	0,096
GOT (U/l)	34,5 (68 - 21)	30 (70 - 21)	0,726
LDH (U/l)	262,5 (433 - 186,5)	313,5 (505 - 196)	0,151
Lactato (mmol/l)	2,2 (3,8 - 1,7)	3,7 (4,8 - 2,2)	≤0,001
Procalcitonina (ng/ml)	4,855 (18 - 1,7)	6,95 (40,7 - 2,4)	0,023
PCR (mg/dl)	239 (310 - 141)	241,6 (345,8 - 149)	0,683
Plaquetas / mL	189000(291 - 127000)	172500 (263 - 109500)	0,085
Leucocitos /mL	13440 (19210 - 8100)	13430 (18720 - 7030)	0,892
Neutrófilos (%)	87,4 (91 - 82,9)	86 (91,6 - 78)	0,175
Linfocitos (%)	7,65 (10,9 - 4,9)	8,3 (13,6 - 4,5)	0,350
INR	1,37 (1,5 - 1,2)	1,2 (1,5 - 1,2)	0,288
RatioTTPa	1,22 (1,41 - 1,07)	1,33 (1,49 - 1,2)	0,011
TroponinaT (ng/ml)	29,3 (407,8-13,6)	115,9 (1184,5 - 38,5)	0,130
Escala APACHE	14 (17 - 11)	18 (21 - 14)	≤0,001
Escala SOFA	8 (10 - 4)	10 (12 - 8)	≤0,001

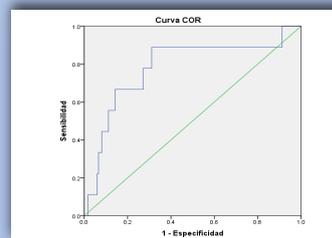
### 4.2 RIESGO DE MORTALIDAD A 28 DÍAS

Deciles	Log2 EASIX	% mortalidad a 28 días	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
D1	<-1,63	9,5 %	96,1 (91,8-100)	11,7 (8- 15,2)	25,4 (20,9-29,9)	90,5 (80,4-100)
D2	(-1,63 a -1,00)	18,6 %	88,2 (81,5-95,0)	22,4 (17,1- 27)	26,2 (21,4-31,0)	85,9 (77,9-93,9)
D3	(-1,01 a -0,50)	16,3 %	80,4 (72,2-88,6)	33,1 ( 27,9-38,4)	27,3 (22,1-32,5)	84,4 (77,7-91,1)
D4	(-0,51 a 0)	23,3 %	73,5 (64,5-82,6)	44,2 ( 38,6-49,7)	29,2 (23,4-34,9)	84,2 (78,5-90,0)
D5	(0,01 a 0,55)	30,2 %	63,7 (53,9-73,6)	54,3 (48,7-59,9)	30,4 (24,0-36,8)	82,7 (77,4-88,0)
D6	(0,56 a 1,12)	27,9 %	51 (70,8- 61,2)	63,5 (58,1-68,9)	30,4 (23,2-37,6)	80,5 (75,5-85,6)
D7	(1,13 a 1,78)	32,6 %	39,2 (29,3-49,2)	73 (68,0-78,0)	31,2 (22,8-39,7)	79,3 (74,6-84,1)
D8	( 1,79 a 2,55)	25,6 %	25,5 (16,5-34,4)	81,9 (77,6-86,2)	30,6 (20,2-41,0)	77,8 (73,3-82,4)
D9	(2,56 a 3,47)	35,7 %	14,7 (7,3- 22,0)	91,7 (88,6-94,9)	35,7 (20,0-51,4)	77,5 (73,2-81,8)
D10	> 3,47					

### 4.3 CURVA COR PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A 28 DÍAS DE LA ESCALA EASIX



### 4.4 CURVA COR PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A 28 DÍAS DE LA ESCALA V-EASIX



## 5. CONCLUSIONES

1. La escala EASIX por sí sola no ha resultado ser una buena predictora de mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis.
2. Cuando la escala EASIX se acompaña de las variables edad, inmunosupresión, niveles de neutrófilos y bicarbonato séricos su rendimiento predictivo mejora.