



---

**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**MONITORIZACIÓN DE LA PROCALCITONINA  
PARA EVALUAR EL PRONÓSTICO DE  
PACIENTES CRÍTICOS CON SEPSIS**

Presentada por **Alicia de Lózar de la Viña**  
para optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Fernando Cava Valenciano  
Eduardo Tamayo Gómez



*“El ignorante afirma, el sabio duda y reflexiona”*

*Aristóteles*

*“En medio de la dificultad reside la oportunidad”*

*“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”*

*Albert Einstein*

*“El buen médico trata la enfermedad,  
el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad”*

*William Osler*



*A Nicolás, Guillermo y Rafa*

*A mis padres y mi hermano*



## **AGRADECIMIENTOS**



Algunos pensarán en cómo ha pasado una década desde que empecé este trabajo en 2013, con una carpetita de *Office* llamada “TESIS” y mucha ilusión, hasta hoy. Yo también lo pienso alguna vez y cuando lo hago, me entra vértigo. Ha costado mucho llegar aquí y en varias ocasiones dudé de poder lograrlo. Pero aquí estoy. Lo conseguí y estoy tremendamente agradecida a todos aquellos que me han ayudado a lograrlo.

En primer lugar, quiero agradecer a Fernando Cava por acogerme bajo su ala desde mi primer día como residente de Análisis Clínicos en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Nunca olvidaré cómo, al entrar en su despacho, levantó la cabeza de entre miles de papeles con una expresión de “estoy muy ocupado, no sé qué haces aquí”, y cómo luego se le iluminó el semblante con una gran sonrisa cuando le dije que era la nueva residente de primer año. Esto, todavía sin saber que era soriana. Desde ese momento, Fernando fue un motor para mí. Encontraba en él apoyo para cualquier idea que se me ocurría y, siempre que me ofrecía algún tipo de trabajo, me ponía manos a la obra de inmediato. Así fue con la procalcitonina y la idea que le rondaba en la cabeza desde hacía tiempo sobre gestionar su uso. Fernando es de esas personas que creen en lo que hacen, en que se pueden mejorar las cosas trabajando y cuyas palabras nunca son en vano. Si se lo propone, lo consigue. Mil gracias por todo, Fer, ya lo sabes.

En segundo lugar, quiero agradecer a Eduardo Tamayo por acogerme bajo su ala desde el primer correo electrónico que nos intercambiamos. Confió en el proyecto y en mí casi de inmediato, brindándome su apoyo cuando estaba huérfana de tutor y sin el vínculo necesario con el mundo universitario. Me guio tanto por ese mundo como por el científico con toda la vasta experiencia que lo respalda, haciendo las cosas más fáciles y sencillas, y siempre de una manera muy cercana, como es él. Preocupándose tanto de lo científico como de lo personal. Gracias a su orientación, pude sentirme tranquila, sabiendo que estaba en las mejores manos. Mil gracias, Eduardo.

También le agradezco a Alberto Caballero, quien apareció una mañana en el laboratorio por otro motivo, que se interesara por mi tesis y las dificultades en las que me encontraba para llevarla a cabo. Él fue el que me puso en contacto con Eduardo y me dio la oportunidad de retomar este trabajo, estancado por la falta de tutela universitaria.

Sin duda alguna, este trabajo no habría sido posible sin Gloria Andrade, Eduardo Palencia y todo el personal de la UCI del Hospital Universitario Infanta Leonor, que asumieron la tediosa tarea de seleccionar a los pacientes, estar al tanto de las horas en las que se debían extraer y analizar las muestras, recoger los datos y un largo etcétera de tareas necesarias en un estudio de este tipo. Evidentemente, tampoco habría sido posible sin la participación desinteresada de los pacientes en el estudio. A todos ellos, muchas gracias.

También quiero agradecer a mis colegas, Tamar Talaván y Eva Márquez, su ayuda en el análisis y almacenaje de las muestras. A todos los compañeros de este precioso trabajo con quienes me he ido encontrando en mi peregrinaje: los resis “del 12”, la gente de “la CHUFA”, “mis majetes” Joseval, Saruca y Juanma, mis compañeras “del Norte” y mis compañeros ahora del laboratorio de Soria.

Mi vida no sería la misma sin la música y el canto. Cantar me llena el alma de colores y electricidad, y si hubiera sido posible, les habría cantado a todos los pacientes de este estudio. Agradezco a la Sociedad Handel y Haydn por darme la oportunidad de entrar en ese maravilloso mundo y convertirse en mi familia. Cuando canto con ellos, me siento siempre feliz y plena. Julia, Javier, Cris, Jérôme, Robin y demás miembros, aún lejos, seguís estando cerca.

Mi vida no sería la misma sin los amigos. Gracias a Blanca, Diana, las “merus” Silvia y Elena, Raquel “mi Kinki”, Urchu, María Ruíz, Diego, Elo, Elvira, Reyes y por supuesto a Jara, desde hace ya 40 años. Porque siempre puedo contar con vosotros. A los nuevos amigos “políticos” que en las bodas se interesan por la procalcitonina y la sepsis. A Julián, Cori, Chema, Blanca, Cerde, Ana, Maca, Laura, Chema, Marta, Felipe, Émory y demás gente del “Negro” y aledaños. A Felipe y Chuchi, a Carlos y Eva. A la nueva red de amigos-vecinos que hemos tejido en Soria y se ha consolidado ya como un verdadero apoyo.

Mi vida no sería la misma sin mi familia. Gracias a los Lózar y las Viñas. Porque son un respaldo incondicional y una estructura fuerte en la que sostenerme cuando mis piernas fallan. A Sonsoles, porque con ese corazón tan grande que tiene se ha convertido en familia en muy poco tiempo.

A mi hermano, porque siempre ha sido mi referente y ha creído en mí mucho más, y mucho antes, que yo.

A mis padres, porque gracias a ellos soy lo que soy. Porque en una (o, mejor dicho, dos) casas llenas de libros y música, me inculcaron el deseo de hacer cosas, de mejorar y de aprender, convirtiéndome en una mujer curiosa, inquieta e inconformista. Por su infinito cariño, amor y apoyo incondicional.

A mi padre, porque siempre me ha repetido la frase: "Quien la sigue y la persigue, la consigue", y nunca se cansó de ayudarme con las tablas de multiplicar.

A mi madre, porque es la mujer más fuerte y comprometida que conozco, capaz de todo, y cuando me llama "loro", el mundo se convierte en un lugar más agradable.

A Nicolás y Guillermo, porque ser su madre es lo más hermoso que me ha sucedido. Por llenarme de un cariño y amor hasta entonces desconocidos, tan intensos. Por expandir los límites de mi paciencia y, aun así, ser capaces de arrancarme una sonrisa. Por sus abrazos, besos, sonrisas y llantos. Por buscar consuelo acurrucándose en mi pecho.

Y por supuesto, gracias a Rafa, porque es la persona sin la que ya no puedo imaginarme la vida. La mejor persona del mundo, el mejor compañero y padre. Por ser capaz de bajar mis revoluciones cuando nuestra respiración es una. Por ser mi contrapunto perfecto, el ying para mi yang, que nos convierte en un equipo increíble. Porque juntos somos mejores. Siempre has estado a mi lado para animarme a seguir con este trabajo cuando yo ya estaba agotada y quería tirar la toalla. Sin ti, todo esto no habría sido posible. Gracias por llamar al timbre ese 16 de mayo y ya nunca irte.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
1. Historia de la sepsis .....	7
2. Definición de la sepsis .....	10
3. Epidemiología de la sepsis.....	16
4. Etiología de la sepsis .....	19
5. Diagnóstico de la infección.....	20
6. Procalcitonina.....	21
7. Uso racional del laboratorio.....	28
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b> .....	33
<b>III. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	37
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	41
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	45
1. Diseño del estudio.....	47
2. Población de estudio .....	47
3. Criterios de inclusión.....	47
4. Criterios de exclusión .....	48
5. Clasificación de los pacientes .....	48
6. Variable del estudio .....	48
7. Recogida de datos .....	48
8. Analizadores y ensayos .....	49
9. Desarrollo del algoritmo.....	50
10. Validación del algoritmo .....	50
11. Método estadístico .....	52
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	55
1. Fase de desarrollo: creando un algoritmo de decisión .....	57
2. Fase de validación .....	59
3. Características clínicas y resultados analíticos.....	60
4. Fase de validación: clasificación proporcionada por el algoritmo .....	64
5. Escalas de gravedad .....	67
6. Aplicación en BioCritik.....	68
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	71

1. Desarrollo de un algoritmo basado en la monitorización de PCT en momentos específicos para ayudar al manejo del paciente con sepsis.....	75
2. Uso eficiente de los recursos sanitarios.....	83
3. Limitaciones .....	86
4. Fortalezas .....	87
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>105</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hipócrates, filósofo y médico de la Antigua Grecia .....	7
Figura 2. Segundo tomo del diccionario médico francés <i>Nouveau Dictionnaire de Médecine, Chirurgie, Pharmacie, Physique, Chimie, Histoire Naturelle, etc.</i> .....	9
Figura 3. Diccionario médico alemán <i>Encyclopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften</i> .....	9
Figura 4. Hugo Schottmüller (izquierda) y Sir William Osler (derecha) .....	10
Figura 5. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS/SIRS) y sepsis .....	11
Figura 6. Escala SOFA ( <i>Sepsis related Organ Failure Assessment</i> ) .....	12
Figura 7. Diferencia entre la definición de Sepsis–1 (A) y Sepsis–3 (B).....	13
Figura 8. Diferencia entre las definiciones de Sepsis–2 y Sepsis–3.....	13
Figura 9. Algoritmo para identificar a los pacientes con sepsis y shock séptico.....	15
Figura 10. Incidencia mundial de la sepsis y muerte relacionada con la sepsis en 2017.....	18
Figura 11. Cronología de la Campaña para sobrevivir a la sepsis .....	20
Figura 12. Estructura de la procalcitonina .....	23
Figura 13. Esquema de la síntesis de calcitonina con todos sus precursores.....	24
Figura 14. Síntesis de la procalcitonina y la calcitonina .....	25
Figura 15. Cinética de los biomarcadores de infección.....	26
Figura 16. Estudio de regresión entre el ensayo AQT90 Flex PCT y el ensayo B·R·A·H·M·S KRYPTOR PCT.....	50
Figura 17. Clasificación del algoritmo en función de la monitorización de PCT .....	52
Figura 18. Estimación horaria de procalcitonina en el modelo 1 y el modelo 2 .....	58
Figura 19. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio de validación .....	60
Figura 20. Gráfico de cajas ( <i>box plot</i> ) de la duración de estancia en UCI por grupos definidos por el algoritmo en la cohorte de validación .....	64
Figura 21. Curvas ROC de las escalas de severidad SAPS 3 y SOFA basal .....	67
Figura 22. Interfaz de usuario del algoritmo de decisión <i>Algorithm based on early PCT (procalcitonin) monitoring to predict the prognosis of patients with sepsis</i> de la página web de BioCritik .....	69
Figura 23. Resumen de la curva característica operativa del receptor (SROC) de los estudios incluidos para la no depuración de procalcitonina .....	76
Figura 23. Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier .....	77
Figura 24. Análisis de curvas ROC para valorar la precisión en la detección de la supervivencia hospitalaria del aclaramiento de los marcadores .....	79

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles estimados de procalcitonina por hora.....	57
Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los distintos algoritmos.....	59
Tabla 3. Características demográficas, clínicas y resultados analíticos de individuos de los grupos de desarrollo y validación .....	61
Tabla 4. Características demográficas, clínicas y resultados analíticos de los individuos de bajo y alto riesgo en el grupo de validación .....	62
Tabla 5. Características demográficas, clínicas y resultados analíticos de los individuos clasificados por el algoritmo como de buen pronóstico, mal pronóstico o pronóstico no decisivo.....	63
Tabla 6. Clasificación del algoritmo frente a mortalidad a los 28 días.....	66
Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos del análisis ROC de las escalas de severidad SAPS 3 y SOFA basal.....	68

## ABREVIATURAS

**ACCP:** *American College of Chest Physicians*

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero

**AUC ROC:** *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* (área bajo la curva ROC)

**AUC:** *Area Under the Curve* (área bajo la curva)

**CALCA:** *calcitonin related polypeptide alpha*

**CFA:** Clasificación final del algoritmo

**CGRP:** *calcitonin gene related peptide*

**CI:** *Confidence Interval*

**CT:** Calcitonina

**CT-mRNA:** ARN mensajero de la calcitonina

**ELFA:** *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ensayo enzimático de fluorescencia ligada)

**ESICM:** *European Society of Intensive Care Medicine*

**IC:** Intervalo de confianza

**ICU:** *Intensive Care Unit*

**IFN  $\gamma$ :** interferón  $\gamma$

**IL-1 $\beta$ :** interleucina-1 $\beta$

**LPS:** lipopolisacárido

**M-28d:** Mortalidad a los 28 días

**n:** tamaño muestral

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** *Odds Ratio*

**PAM:** Presión arterial media

**PCR:** Proteína C reactiva

**PCT:** Procalcitonina

**qSOFA:** *Quick SOFA*

**ROC:** *Receiver Operating Characteristic* (Característica Operativa del Receptor)

**SAPS 3:** *Simplified Acute Physiologic Score III*

**SCCM:** *Society of Critical Care Medicine*

**SIL:** Sistema Informático del Laboratorio

**SIRS:** *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

**SOFA:** *Sequential Organ Failure Assessment*

**SRIS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

**SROC:** *Summary Receiver Operator Characteristic Curve* (curva resumen de características operativas del receptor)

**SSC:** *Surviving Sepsis Campaign*

**TNF $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo

**VRC:** Valor de Referencia del Cambio

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La sepsis es una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección. Es una condición clínica grave que compromete la vida del paciente y representa un problema de salud significativo dentro de las unidades de cuidados intensivos (UCI), siendo la principal causa de mortalidad en las UCI no coronarias. La procalcitonina (PCT) es un biomarcador útil en este contexto ya que, en situaciones de infección bacteriana o sepsis, muchos tejidos son capaces de sintetizarla. El objetivo de este estudio es desarrollar y validar un algoritmo basado en la monitorización de la PCT para predecir el pronóstico de pacientes con sepsis.

### **Materiales y métodos**

Se trata de un estudio retrospectivo y prospectivo observacional realizado en 101 pacientes con sospecha de sepsis, llevado a cabo en la UCI del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y en la UCI del Hospital Universitario Infanta Leonor, ambos en la Comunidad de Madrid. En la fase retrospectiva del estudio, se analizaron los resultados de PCT de pacientes ingresados en la UCI con sospecha de sepsis entre 2011 y 2012. En la fase prospectiva, se determinaron niveles seriados de PCT en momentos específicos, a pacientes con sepsis, desde marzo de 2018 hasta abril de 2019. La variable de interés principal fue la mortalidad a los 28 días.

### **Resultados**

En el estudio retrospectivo se analizaron 136 resultados de PCT obtenidos durante las primeras 24 horas del ingreso en 58 pacientes. Se ajustó un primer modelo que reveló que los pacientes con mal pronóstico experimentaron un aumento significativo de 4,7 ng/ml (IC del 95 %: 2,5–7;  $p < 0,001$ ) en los niveles de PCT por hora, mientras que los pacientes con buen pronóstico mostraron niveles de PCT relativamente más estables. Posteriormente, se ajustó un segundo modelo utilizando mediciones específicas realizadas a las 6, 12 y 24 horas para determinar el intervalo óptimo de tiempo para la monitorización de los pacientes. Se elaboró un algoritmo considerando mal pronóstico un aumento de más del 30 % o 0,45 ng/ml y buen pronóstico una disminución de más

del 30 % entre las 6–12 horas o las 12–24 horas. Este algoritmo, al cual se decidió añadir una determinación adicional a las 36 horas debido a que la vida media de la PCT es de 24 horas, fue validado de forma prospectiva en una cohorte de 43 pacientes.

De los 43 pacientes incluidos en el estudio de validación, el algoritmo clasificó a 19 como de buen pronóstico, a 9 como de mal pronóstico y en 15 no fue concluyente. Esta clasificación respecto a la mortalidad a los 28 días fue estadísticamente significativa (test exacto de Fisher  $p = 0,005$ ). El algoritmo mostró una sensibilidad del 80,0 % (IC del 95 %: 28,4–99,5), una especificidad del 86,8 % (IC del 95 %: 71,9–95,6), un valor predictivo positivo del 44,4 % (IC del 95 %: 13,7–78,8) y un valor predictivo negativo del 97,0 % (IC del 95 %: 84,7–100,0) al comparar el conjunto de pacientes clasificados como de buen pronóstico y no decisivos frente a los de mal pronóstico.

### **Conclusiones**

El algoritmo desarrollado basado en la monitorización precoz de la PCT en pacientes con sepsis proporciona información sobre el pronóstico de dichos pacientes, distinguiendo entre aquellos con buen pronóstico y aquellos con mal pronóstico, definido éste como mortalidad a los 28 días.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Sepsis is an organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. It is a serious clinical condition that compromises the patient's life and represents a significant health problem within intensive care units (ICUs), being the leading cause of mortality in non-coronary ICUs. Procalcitonin (PCT) is a useful biomarker in this context, as many tissues can synthesize it during bacterial infection or sepsis. The objective of this study is to develop and validate an algorithm based on PCT monitoring to predict the prognosis of patients with sepsis.

### **Materials and Methods**

This is a retrospective and prospective observational study conducted on 101 patients with suspected sepsis, carried out in the ICU of the Hospital Universitario Fundación Alcorcón and the ICU of the Hospital Universitario Infanta Leonor, both in the Community of Madrid. In the retrospective phase of the study, PCT results of patients admitted to the ICU between 2011 and 2012 were analyzed. In the prospective phase, PCT was determined at specific times as indicated by the algorithm, in patients with sepsis, from March 2018 to April 2019. The main variable of interest was 28-day mortality.

### **Results**

In the retrospective study, 136 PCT results obtained within the first 24 hours of admission were analyzed from 58 patients. A first model was adjusted, revealing that patients with a poor prognosis experienced a significant increase of 4.7 ng/ml (95% CI: 2.5–7;  $p < 0.001$ ) in PCT levels per hour, whereas patients with a good prognosis showed more stable PCT levels. Subsequently, a second model was adjusted using specific measurements taken at 6, 12, and 24 hours to determine the optimal time interval for patient monitoring. An algorithm was developed where an increase of more than 30% or 0.45 ng/ml was considered indicative of a poor prognosis, while a decrease of more than 30% between 6–12 hours or 12–24 hours indicated a good prognosis. This algorithm, to which an additional determination at 36 hours was added

due to the 24-hour half-life of PCT, was prospectively validated in a cohort of 43 patients.

In the validation study, out of 43 patients included, the algorithm classified 19 as having a good prognosis, 9 as having a poor prognosis, and 15 as undecided. This classification in relation to 28-day mortality was statistically significant (Fisher's exact test,  $p = 0.005$ ). The algorithm demonstrated a sensitivity of 80.0% (95% CI: 28.4–99.5), specificity of 86.8% (95% CI: 71.9–95.6), a positive predictive value of 44.4% (95% CI: 13.7–78.8), and a negative predictive value of 97.0% (95% CI: 84.7–100.0) when comparing the group of patients classified as having a good prognosis or undecided versus those with a poor prognosis.

### **Conclusions**

The algorithm developed based on early PCT monitoring in patients with sepsis provides prognostic information about these patients, distinguishing between those with a good prognosis and those with a poor prognosis, defined as 28-day mortality.

# **I. INTRODUCCIÓN**



## 1. Historia de la sepsis

El término sepsis proviene del griego σήψις (sípsis) que significa “putrefacción” o “descomposición de materia orgánica animal o vegetal”. Encontramos por primera vez esta palabra en la *Ilíada* de Homero (ca. siglo VIII a. C.), donde “Sepsis” es un derivado del verbo “sepo” [σηπω], que significa “yo pudro”<sup>1</sup>, utilizado para describir la falta de descomposición del cuerpo de Héctor. Homero usó la palabra en el canto 24 de la *Ilíada*, donde Hermes condujo a Príamo hasta los campamentos griegos para rogarle a Aquiles la devolución del cuerpo de Héctor. En el verso 414, cuando Príamo pide el cuerpo de su hijo, un esclavo responde: *“Ni los perros ni los buitres lo han devorado todavía; aún yace junto a las tiendas, cerca de la nave de Aquiles, y aunque ya han pasado doce días desde que yace allí, su carne no se ha descompuesto ni los gusanos lo han comido, aunque se alimentan de guerreros”*. El término está inmerso en la literatura clásica griega y fue usado por autores como Aristóteles, entre otros<sup>2</sup>.

Posteriormente, el vocablo fue adoptado en la literatura médica hipocrática, relacionándolo con conceptos de intoxicación y putrefacción. El filósofo y médico griego Hipócrates (460–377 a. C.) (figura 1) fue quien probablemente describió por primera vez el curso clínico del shock séptico *“cuando la fiebre continua persiste es peligrosa si las partes externas del cuerpo se mantienen frías, pero las partes internas están ardiendo”*<sup>3</sup>.



**Figura 1. Hipócrates, filósofo y médico de la Antigua Grecia**<sup>4</sup>.

Imagen obtenida de Pixabay.

Hipócrates propuso la teoría de que el ser humano está formado por cuatro humores fundamentales (aire, agua, fuego y tierra), que representaban los cuatro elementos. El

equilibrio de estos cuatro humores determinaba la salud del individuo, conocido por el término de *Eucrasia* <sup>5</sup>. También observó Hipócrates que cuando se extraía sangre de un individuo con fiebre, ésta era más oscura de lo normal. Actualmente este fenómeno se explica debido al aumento de la velocidad de sedimentación y de los reactantes de fase aguda, produciéndose una disminución de la saturación de oxígeno <sup>6,7</sup>

Durante la Edad Media, el uso de “sepsis” en el ámbito médico disminuyó, pero resurgió gracias a Matthaeus Silvaticus (1285–1342), de la Escuela de Salerno, en su texto “*Pandactae Medicinae*”. A través de traducciones árabes de textos griegos, se revitalizaron conceptos antiguos, incluido el de sepsis. En 1750, Sir John Pringle (1707–1782), contribuyó significativamente al uso moderno del término en su obra sobre sustancias sépticas y antisépticas (“*Experiments upon septic and antiseptic substances*”), lo que marcó el inicio del estudio sistemático de la sepsis en la salud militar <sup>2</sup>.

Fue en Francia, en 1834, donde la palabra “sepsis” se introdujo por primera vez en un diccionario médico (figura 2), mucho antes de la revolución microbiológica, y se definió simplemente como “putrefacción” (*Nouveau Dictionnaire de Médecine, Chirurgie, Pharmacie, Physique, Chimie, Histoire Naturelle, etc. par A. Béclard, Chomel, H. Cloquet, J. Cloquet et M. Orfila*). De manera similar, un diccionario médico alemán de 1843 utilizó el término en el contexto de la enfermedad (*Encyclopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften. Herausgegeben von den Professoren der medicinischen Facultät zu Berlin: D.W.H. Busch, J.F. Dieffenbach, J.F.C. Hecker, E. Horn, J.C. Jüngken, H.F. Link, J. Müller*) <sup>2</sup>.

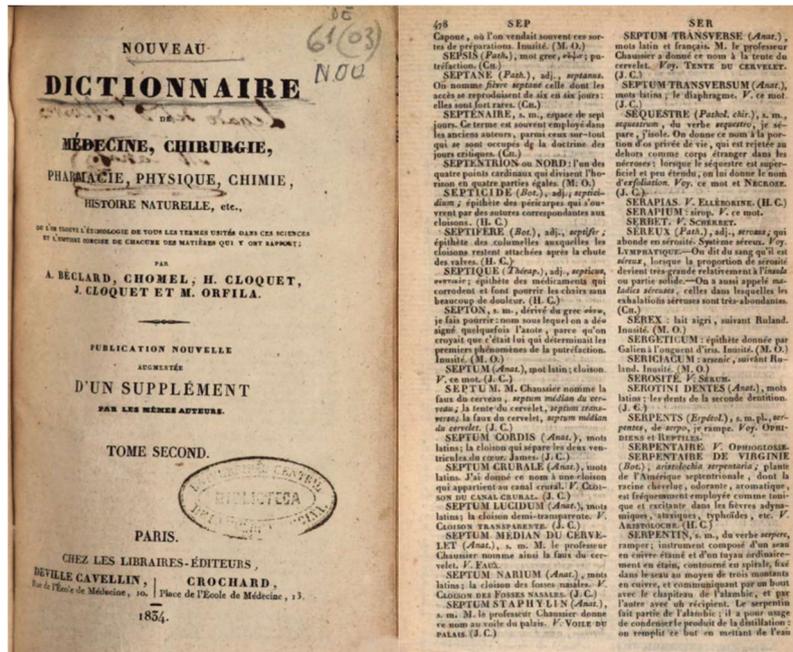


Figura 2. Segundo tomo del diccionario médico francés *Nouveau Dictionnaire de Médecine, Chirurgie, Pharmacie, Physique, Chimie, Histoire Naturelle, etc.* 8. Imágenes obtenidas de Hathitrust.org.



884      SENSATIO. S. Sensatio. Sequester.

SENSATIO. S. Nervensystem.

SENSIBILITÄT. S. Nervensystem.

SENSORIUM COMMUNE. Das Gehirn.

SEPEDON, *Σεπέδον*, die Fäulnis, *Σεπέδον* *μαγερών*, Putredo februm, Faulfieber. Galen. Meth. med. l. 2. Paul. Aegin. l. 1. 15.

SEPIA. (Dintensch oder Schnecke). Eine Thiergattung aus der Klasse der Mollusca, Ordnung der Cephalopoda. Nackte Meerthiere mit sackförmigen Körper, der von einer bligelförmigen Haut der Länge nach umgeben wird. Eine kalkartig poröse Platte liegt im Rücken dieses Mantels unter der Haut. Um den Mund stehn 8 mit Saugnapfchen besetzte Arme und ausserdem sind noch 2 längere, an der Spitze verdickte und nur hier mit Saugnapfchen besetzte Fäden oder Arme vorhanden. Im mittelländischen Meere lebt: *Sepia officinalis* L. (der Blackisch, die gemeine Sprutte) ein bis spannenlanges und armdickes röthliches Thier, welches 8 kurze, zugespitzte und 2 sehr lange Arme besitzt, und ein hartes und zähes Fleisch hat, daher nur von armen Leuten gegessen wird. Die in ihrem Dintenschbeutel enthaltene braune Flüssigkeit dient als Sepia in der Maherei als braune Farbe, und die kalkige, weisse, platte und mirbe Schale, welche auf der einen Seite convex, auf der andern fast eben ist und aus dünnen Lamellen besteht, wird zum Poliren, und in der Medicin (Os Sepiae, Weisser Fischbein) theils als Zusatz zu Zahnpulver, theils als absorbirendes, adstringirendes Mittel gegen Säure im Magen, bei Gonorrhöe, ja selbst bei Wechseljahren angewendet. Ausser kohlenstaurem Kalk ist auch etwas phosphorsaurer, thierischer Schleim u. s. w. darin enthalten. Gegenwärtig wird wenig Gebrauch davon gemacht.

v. Sch. — 1.

SEPSIS. S. Fäulnis.

SEPTUM CORDIS. S. COR.

SEPTUM MOBILE NARIUM. S. Geruchsorgan.

SEPTUM PELLUCIDUM. S. Enephalon.

SEPTUM TRANSVERSUM. S. Diaphragma.

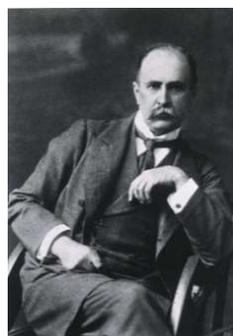
SEQUESTER, ein abgestorbenes, brandiges Knochenstück, welches während der Naturheilung losgestossen wird, und deshalb der Schieftrichter heisst, weil mit seinem Ab-

Figura 3. Diccionario médico alemán *Encyclopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften* 9. Imágenes obtenidas de Google Books.

Ya en el siglo XIX, “sepsis” y “septicemia” se consolidaron como términos médicos, influidos por la aparición de los primeros trabajos en el ámbito de la microbiología. En el año 1914, Hugo Schottmüller (1867–1936) (figura 4) propuso la primera definición científica de sepsis, describiéndola como “un estado causado por la invasión

*bacteriana desde un foco infeccioso local al torrente sanguíneo, que lleva a la aparición de signos de enfermedad sistémica en órganos remotos”.*

El concepto moderno de sepsis se ha centrado en la respuesta del organismo a la infección. Sir William Osler (1849–1919) fue el primero en reconocer el importante papel de la respuesta del organismo en la sepsis, que en 1904 dijo: *“excepto en escasas ocasiones, parece que el paciente muere de la respuesta de su cuerpo a la infección, en vez de morir por la infección misma”*. Esta visión representa la piedra angular del entendimiento del papel que juega en la sepsis la respuesta del hospedador ante una infección <sup>2,3</sup>.



**Figura 4. Hugo Schottmüller (izquierda) y Sir William Osler (derecha)** <sup>10,11</sup>.  
Imágenes obtenidas de *National Library of Medicine*.

## 2. Definición de la sepsis

La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección <sup>12</sup>. Representa un importante problema en la atención médica intensiva <sup>13</sup> y es la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos no coronarios <sup>14</sup>.

En el año 1991, el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) convocaron una conferencia en la que se establecieron los criterios para el reconocimiento de la sepsis. Dichos criterios se basaron en la visión de que la sepsis era el resultado de la respuesta inflamatoria del hospedador, denominada Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), a la infección (figura 5). Esta definición la conocemos como Sepsis–1.

## SRIS y sepsis (Criterios ACCP/SCCM)

<b>SIRS/SRIS</b> (Systemic Inflammatory Response Syndrome = Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)	Dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura &gt; 38 °C o bien &lt; 36 °C.</li> <li>• Frecuencia cardíaca &gt; 90 latidos/min.</li> <li>• Frecuencia respiratoria &gt; 20 respiraciones/min o bien PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 torr (&lt; 4,3 kPa).</li> <li>• Recuento leucocitario &gt; 12000 células/mm<sup>3</sup>, &lt; 4000 células/mm<sup>3</sup>, o bien &gt; 10% formas inmaduras (bandas).</li> </ul>
<b>Sepsis</b>	Infección documentada junto con dos o más criterios SRIS
<b>Sepsis grave</b>	Sepsis asociada a disfunción orgánica, incluyendo, pero no limitada a una acidosis láctica, oliguria, hipoxemia, alteración de la coagulación, y/o alteración aguda del nivel de conciencia.
<b>Shock séptico</b>	Sepsis con hipotensión y mala perfusión a pesar de una adecuada fluidoterapia. En los pacientes tratados con inotrópicos o vasopresores es posible que se detecte mala perfusión sin que exista hipotensión.

### Figura 5. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS/SIRS) y sepsis <sup>15</sup>.

Según los criterios de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM).

Sin embargo, las definiciones adoptadas como Sepsis–1 presentaban importantes limitaciones ya la presencia de los criterios del SRIS no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del hospedador que condicione una amenaza para la supervivencia, y pueden aparecer en otras patologías.

En el año 2001 la definición de sepsis fue revisada (Sepsis–2) en la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis <sup>16</sup> y, aunque no se modificó, se incluyeron más criterios para la identificación precoz de la misma, entre los cuales destaca la inclusión por primera vez de los marcadores bioquímicos, concretamente la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).

Posteriormente, algunos autores plantearon la necesidad de redefinir la sepsis para incluir la evidencia de disfunción orgánica en la misma. En este sentido, la Tercera

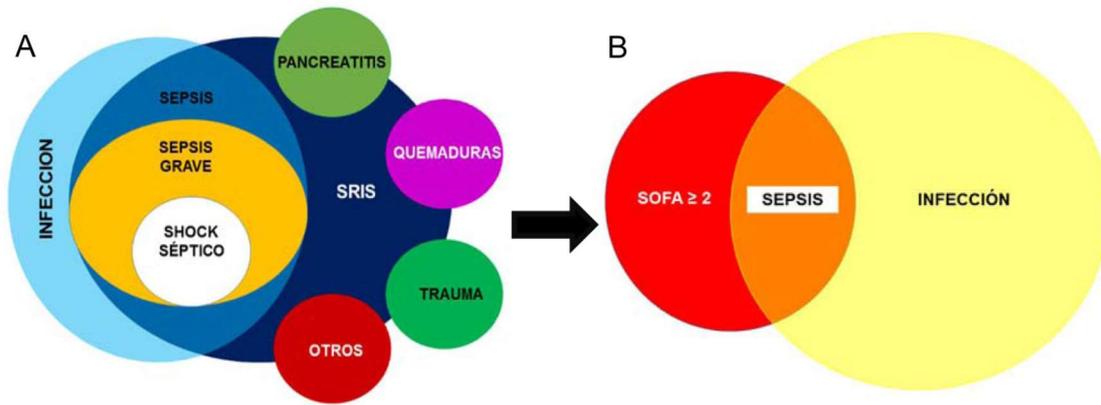
Definición Internacional de Consenso para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) de 2016, define la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del hospedador a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”<sup>12</sup>. Esta disfunción orgánica se evidencia mediante la escala de gravedad *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)<sup>17</sup>.

La escala SOFA tiene en cuenta el estado mental (medido mediante la escala de coma Glasgow<sup>18</sup>), la función renal y hepática, la coagulación y la capacidad respiratoria y cardiovascular (figura 6). Si la puntuación SOFA es igual o superior a 2 se considera que existe disfunción orgánica.

<b>EscaLa S.O.F.A</b>		<b>Sepsis related Organ Failure Assessment</b>				
		0	1	2	3	4
	<b>SNC</b> (Glasgow)	15	14-13	12-10	9-6	<6
	<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) Diuresis (ml/día)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 <500	>5 <200
	<b>Hepático</b> Bilirrubina (md/dL)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
	<b>Coagulación</b> Plaquetas 10x3/mm3	>=150	<150	<100	<50	<20
	<b>Respiratorio</b> PaO2/FiO2 (mmHg)	>=400	<400	<300	<200 y soporte ventilatorio	<100 y soporte ventilatorio
	<b>Cardiovascular</b> TAM (mmHg) Meds vasoactivos	>=70	<70	Dopamina a <5 Dobutamina	Dopamina 5-15 Noradrenalina o adrenalina <0.1	Dopamina >15 Noradrenalina o adrenalina >0.1

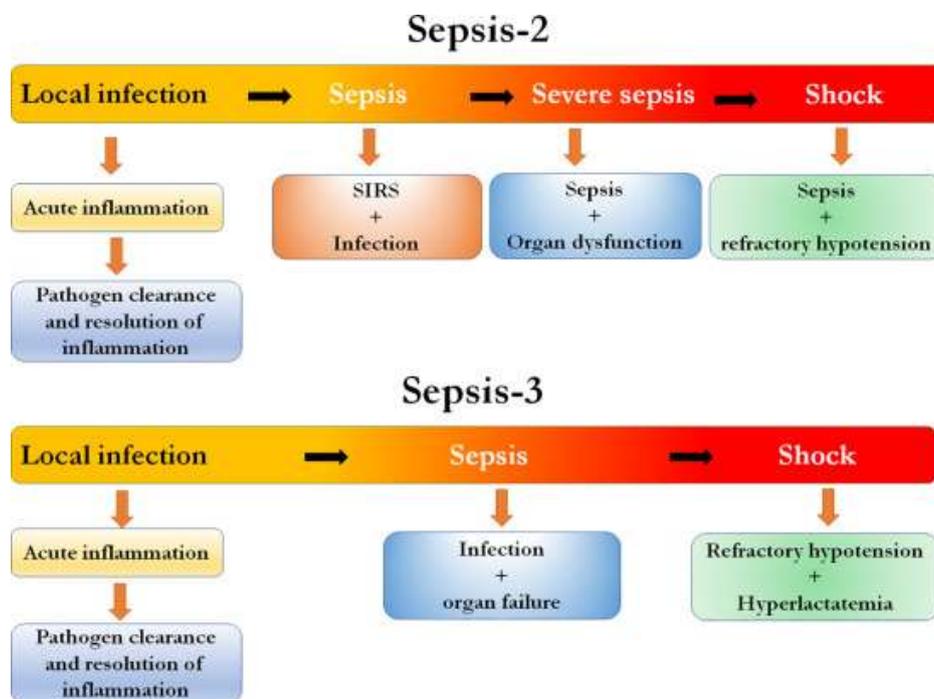
Figura 6. Escala SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*)<sup>19</sup>.

Las figuras 7 y 8 muestran gráficamente la diferencia entre las sucesivas definiciones de sepsis. Por lo tanto, la sepsis ocurre cuando hay infección y disfunción orgánica<sup>3</sup>



**Figura 7. Diferencia entre la definición de Sepsis-1 (A) y Sepsis-3 (B).**

A. Relación entre SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), sepsis, sepsis grave y shock séptico; B. Relación entre disfunción orgánica entendida como SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*)  $\geq 2$ , sepsis e infección<sup>3</sup>.



**Figura 8. Diferencia entre las definiciones de Sepsis-2 y Sepsis-3<sup>20</sup>.**

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*).

En resumen, los puntos clave de la Tercera Definición Internacional de Consenso para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3) serían los siguientes:

- La **sepsis** se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección. Es decir,

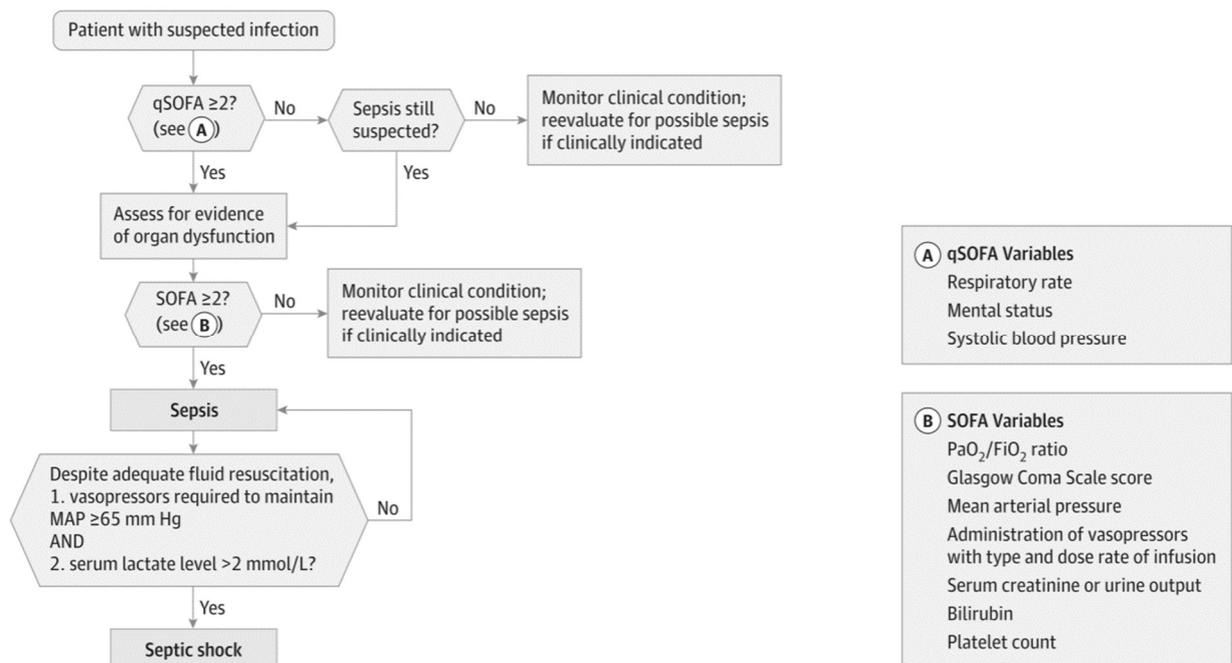
se trata de una condición clínica en la que la respuesta del cuerpo a una infección daña sus propios tejidos y órganos.

- La **disfunción orgánica** se identifica como un aumento agudo en la puntuación total de **SOFA** de  $\geq 2$  puntos debido a la infección.
  - La puntuación basal de SOFA puede considerarse cero en pacientes cuya disfunción orgánica preexistente no se conoce.
  - Una puntuación de SOFA  $\geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10 % en una población hospitalaria general con sospecha de infección. Incluso los pacientes con disfunción moderada pueden deteriorarse aún más, subrayando la gravedad de esta condición y la necesidad de una intervención rápida y adecuada, si aún no se ha iniciado.
- Se desarrolla una nueva escala de gravedad, el **quick SOFA** (qSOFA), que aporta como ventaja una mayor facilidad para ser utilizada en los Servicios de Urgencias. Se trata de una escala que incluye alteración del estado mental, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg y frecuencia respiratoria  $\geq 22$ /min. Con el qSOFA pueden identificarse rápidamente a los pacientes con sospecha de infección que probablemente tendrán una estancia prolongada en la UCI o podrían fallecer en el hospital.
- Se define el **shock séptico** como un subconjunto de la sepsis en el que las anomalías circulatorias y celulares/metabólicas subyacentes son lo suficientemente importantes como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Los pacientes con shock séptico experimentan un cuadro clínico de sepsis con un nivel de lactato sérico  $> 2$  mmol/l y una hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg, a pesar de una resucitación volumétrica adecuada. Bajo estos criterios, la mortalidad hospitalaria supera el 40 % <sup>12</sup>.

En esta tercera definición de sepsis, por tanto, desaparecen los criterios SRIS para la definición de la sepsis y el concepto de sepsis grave, se incluye la evidencia de disfunción orgánica mediante la escala SOFA, se desarrolla una nueva escala, *quick*

SOFA (qSOFA), más fácil de utilizar en los servicios de urgencias y se define el shock séptico.

La figura 9 muestra el algoritmo para identificar a los pacientes con sepsis y, dentro de estos, aquellos que presentan shock séptico, según la Tercera Definición Internacional de Consenso para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3).



**Figura 9. Algoritmo para identificar a los pacientes con sepsis y shock séptico** <sup>12</sup>.  
 qSOFA (*quick SOFA*), SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*), MAP (Mean arterial pressure).

La escala de gravedad SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score versión 3) <sup>21</sup> es un sistema de puntuación utilizado en las UCI para evaluar la gravedad de los pacientes. Se basa en una serie de parámetros clínicos y analíticos que reflejan el estado fisiológico y la severidad de la enfermedad del paciente. Los parámetros que utiliza el SAPS 3 incluyen la edad, el sexo, el diagnóstico principal, la temperatura corporal, la presión arterial sistólica, y la frecuencia cardíaca y respiratoria. Entre los parámetros de laboratorio se encuentran la saturación de oxígeno, el pH, la presión parcial de dióxido de carbono, y el cociente entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Además, también se consideran la glucosa, la bilirrubina total, la urea, la creatinina, el lactato, el hematocrito y los leucocitos totales.

### 3. Epidemiología de la sepsis

La sepsis continúa siendo un desafío médico ya que su incidencia continúa en aumento<sup>22</sup>. Este incremento puede explicarse por el aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedad neoplásica o el mayor número de sujetos sometidos a tratamientos inmunosupresores o terapias biológicas, factores todos ellos que condicionan un aumento de la susceptibilidad a la infección. En la última década, se ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con sepsis gracias a los avances médicos, los protocolos estandarizados y un mayor conocimiento por parte de los clínicos. A pesar de ello, las tasas de mortalidad siguen siendo elevadas, especialmente en pacientes que desarrollan disfunción orgánica y shock<sup>23,24</sup>.

La sepsis representa un importante problema de salud global. En Estados Unidos es la causa más frecuente de muerte intrahospitalaria y genera costes que superan los 24 mil millones de dólares anualmente. Las estrategias y los esfuerzos para la prevención de infecciones pueden reducir su incidencia. Además, la sepsis es tratable, por lo que la implementación a tiempo de intervenciones específicas mejora los resultados significativamente. La Asamblea Mundial de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha instado a los Estados miembros a incrementar y potenciar los esfuerzos para identificar, documentar, prevenir y tratar la sepsis. Rudd y colaboradores proporcionaron en 2020 estimaciones globales de la incidencia y mortalidad por sepsis en 195 países y territorios (figura 10), abarcando 282 causas subyacentes de muerte, ambos sexos y 23 grupos de edad. En 2017, se estimaron 48,9 millones de casos de sepsis en todo el mundo y se informaron 11 millones de muertes relacionadas con la sepsis, lo que representa el 19,7 % de todas las muertes globales. La incidencia y mortalidad por sepsis variaron sustancialmente entre regiones, con la mayor carga en África subsahariana, Oceanía, Asia meridional, Asia oriental y el sudeste asiático<sup>25</sup>.

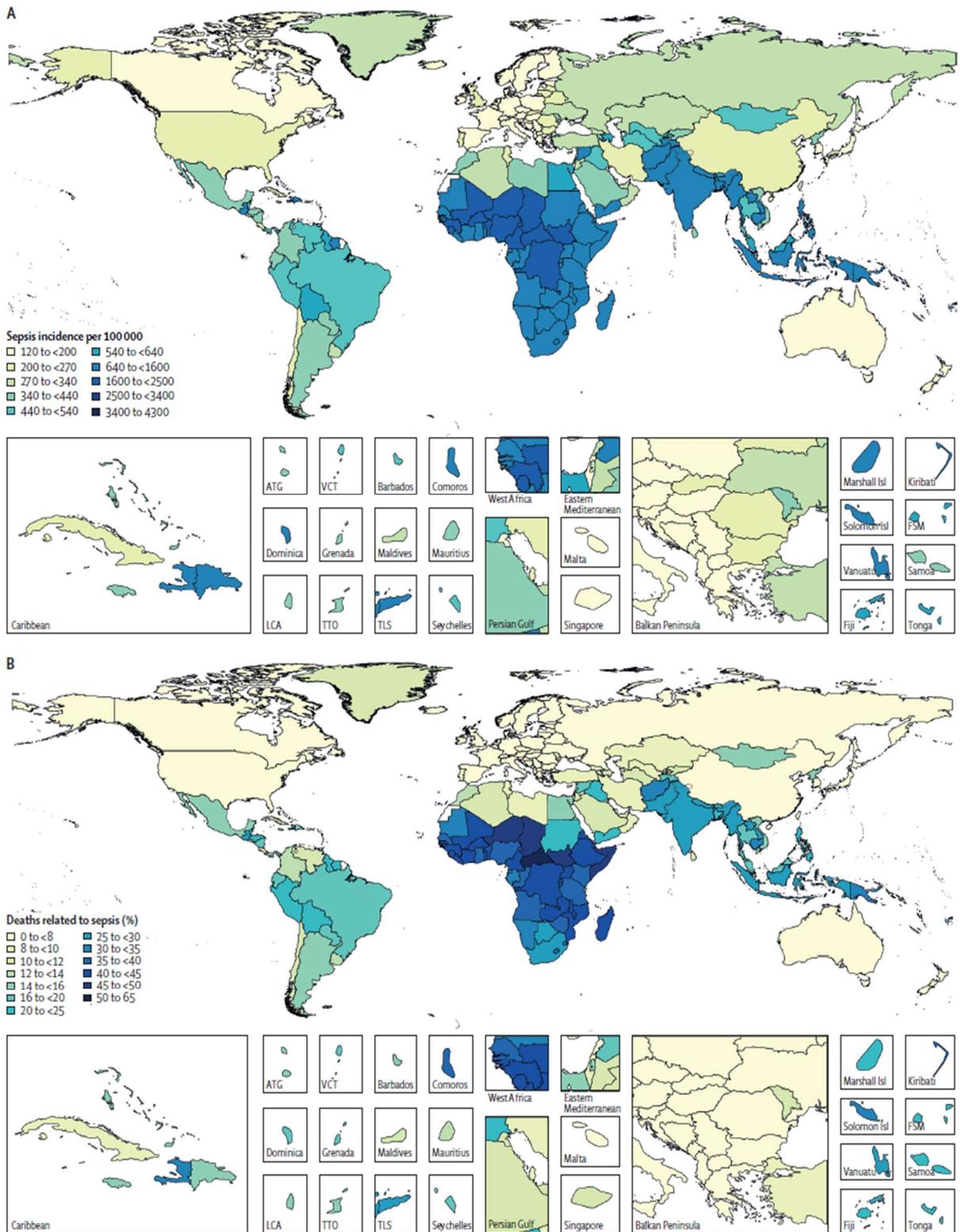
Bouza y colaboradores publicaron en 2015 datos sobre la epidemiología y las tendencias de la sepsis grave en España durante el periodo de 2006 a 2011. En esos seis años, identificaron 240.939 casos de sepsis grave a nivel nacional, lo que representa el 1,1 % de todas las hospitalizaciones. La incidencia fue de 87 casos por

cada 100.000 habitantes y la tasa de letalidad intrahospitalaria fue del 43 %. Esta última estuvo asociada con la edad, el género, las comorbilidades y las disfunciones orgánicas, entre otros factores. Aunque las tasas de incidencia y mortalidad de la sepsis grave aumentaron notablemente en los últimos años, se observó una tendencia decreciente significativa en las tasas de letalidad a lo largo del tiempo <sup>26</sup>.

En 2018, Álvaro–Meca y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo sobre todas las hospitalizaciones relacionadas con la sepsis en hospitales públicos españoles desde el año 2000 hasta 2013. Se incluyeron 2.646.445 pacientes con sepsis, de los cuales 485.685 fallecieron, lo que representa un 18,4 %. La incidencia de sepsis (eventos por 1.000 habitantes) aumentó de 3,30 en el periodo 2000–2004 a 4,28 en el periodo 2005–2009, y a 4,45 en 2010–2013. Las tasas de mortalidad por sepsis (muertes por 1.000 habitantes) aumentaron de 6,34 en 2000–2004 a 7,88 en 2005–2009, y a 7,89 en 2010–2013. Por otro lado, la tasa de letalidad disminuyó de 19,1 % en 2000–2004 a 18,4 % en 2005–2009, y a 17,9 % en 2010–2013 <sup>22</sup>.

En 2020, Darbà y colaboradores publicaron otro estudio multicéntrico nacional en el que observaron que la incidencia de la sepsis había aumentado 2,7 veces entre 2008 y 2017, alcanzando una tasa hospitalaria de 5,7 por cada 10.000 habitantes en 2017. La tasa de letalidad en pacientes con shock séptico fue del 42,9 %, aunque se observó una disminución durante el periodo estudiado <sup>27</sup>.

Por tanto, la sepsis es un problema global que afecta a millones de personas cada año, con una alta carga de mortalidad y morbilidad. La mejora en el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno de las infecciones y la prevención de la sepsis son clave para reducir su impacto en la salud pública a nivel mundial.



**Figura 10. Incidencia mundial de la sepsis y muerte relacionada con la sepsis en 2017.** Incidencia de sepsis estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes para ambos sexos en 2017 (A), y porcentaje de todas las muertes relacionadas con la sepsis, estandarizadas por edad para ambos sexos en 2017 (B) <sup>25</sup>.

#### 4. Etiología de la sepsis

Desde 1990 hasta 2017, teniendo en cuenta todos los grupos de edad, ambos sexos y todas las ubicaciones, la causa subyacente más común de sepsis fue la enfermedad diarreica. En 2017 hubo 9,21 millones de casos de sepsis atribuibles a esta patología. En ese mismo año, el accidente de tráfico fue la lesión subyacente más común que causó sepsis (457.495 casos) y los trastornos maternos fueron la enfermedad no transmisible más común complicada por sepsis (5,7 millones de casos). Entre los niños menores de 5 años, las causas más comunes de sepsis en 2017 fueron las enfermedades diarreicas (5,9 millones de casos), los trastornos neonatales (5,1 millones de casos) y las infecciones respiratorias bajas (3,3 millones de casos).

A nivel mundial, desde 1990 hasta 2017, combinando ambos sexos y todos los grupos de edad, la causa subyacente más común de muerte relacionada con sepsis fue, todos los años, la infección respiratoria baja. En 2017 hubo 1,8 millones de muertes relacionadas con sepsis atribuibles a esta patología. De las causas subyacentes más comunes de muertes relacionadas con sepsis en 2017, las lesiones por accidentes de tráfico fueron la causa más común relacionada con lesiones (145.520 muertes) y los trastornos neonatales fueron la enfermedad no transmisible más común (801.615 muertes relacionadas con sepsis). A nivel mundial, entre los niños menores de 5 años, las tres causas más comunes de muertes relacionadas con sepsis en 2017 fueron los trastornos neonatales (801.615 muertes), las infecciones respiratorias bajas (641.682 muertes) y las enfermedades diarreicas (447.783 muertes)<sup>25</sup>.

Con el objetivo de reducir la mortalidad y mejorar el manejo de la sepsis y el shock séptico en pacientes en todo el mundo, nació la “*Surviving Sepsis Campaign*” (SSC) (Campaña para Sobrevivir a la Sepsis). La SSC fue creada por la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) y el Foro Internacional de Sepsis. Su misión es desarrollar y difundir guías basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis y el shock séptico. A través de estas guías, la campaña proporciona recomendaciones para la detección temprana, la administración rápida de antibióticos, la reanimación con fluidos y otras intervenciones clave que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con

sepsis. La campaña también promueve la educación y la capacitación de profesionales de la salud, la implementación de paquetes de atención estandarizados (conjuntos de intervenciones clínicas que se aplican de manera sistemática) y la recopilación de datos para mejorar continuamente las prácticas de tratamiento.

Fue lanzada en Barcelona en 2002 y ya en 2004 publicaron la primera guía en la que se establecieron pautas de actuación clínica. Los objetivos básicos serían la identificación precoz de los pacientes de alto riesgo, la toma de hemocultivos, el control del foco de infección y la administración de la antibioterapia adecuada. Estas guías se han ido revisando y actualizando hasta la última publicación en 2021 <sup>28</sup> tal y como se muestra en la figura 11.

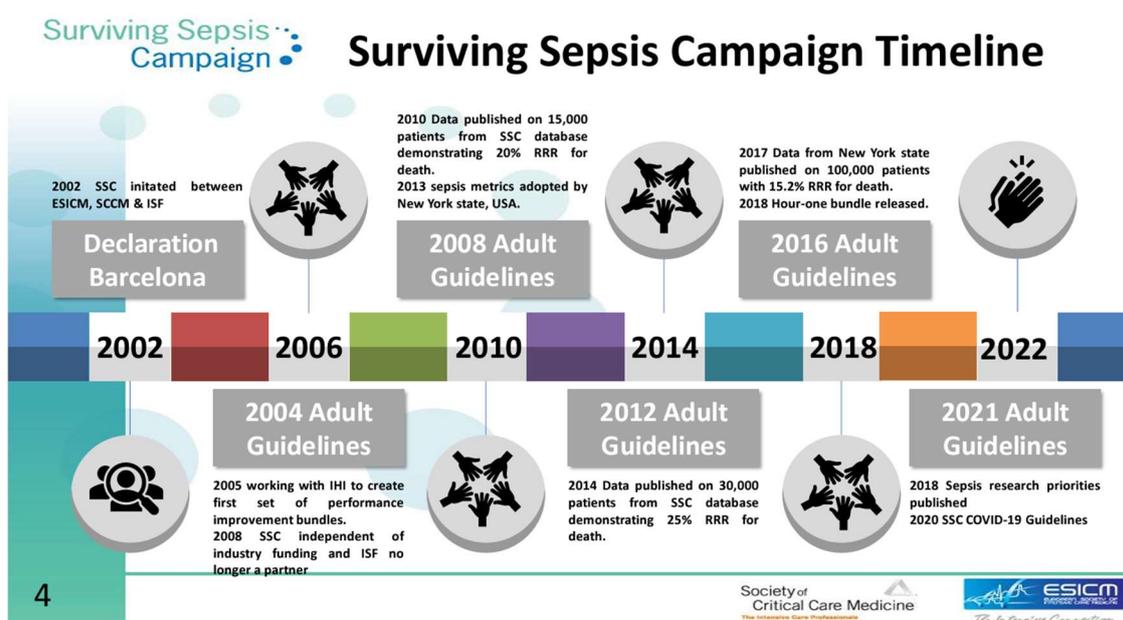


Figura 11. Cronología de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis <sup>29</sup>.

## 5. Diagnóstico de la infección

La infección se define como un proceso patológico causado por la invasión de tejidos, fluidos o cavidades corporales habitualmente estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos <sup>16</sup>.

Para identificarla, se recurre a la información que nos proporciona la respuesta biológica del hospedador. Por un lado, encontraremos signos y síntomas físicos como fiebre, dolor, astenia, secreciones purulentas o enrojecimiento y calor en la piel en

algunas ocasiones. Además, dependiendo del órgano afectado, pueden presentarse síntomas específicos como tos y dificultad para respirar en infecciones respiratorias, o dolor abdominal y diarrea en infecciones gastrointestinales, entre otros. Por otro lado, podemos recurrir al análisis sanguíneo, donde encontraremos signos como leucocitosis, trombocitosis, aumento de reactantes de fase aguda y otros biomarcadores característicos. También puede considerarse la confirmación de la presencia del agente patógeno mediante pruebas microbiológicas<sup>3</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico de infección no siempre es sencillo y se ve dificultado por factores como la ausencia de los hallazgos clínicos habitualmente asociados a la infección. Esto es particularmente relevante en ciertas poblaciones, como pacientes inmunodeprimidos o ancianos, grupos que cada vez son más frecuentemente atendidos en los hospitales y servicios de urgencias. La antibioterapia previa también es un factor importante. En España, hasta un 9 % de los pacientes con diagnóstico final de infección han recibido tratamiento antibiótico previo. Además, el tiempo requerido para obtener resultados en los cultivos y otras pruebas microbiológicas limita la utilidad de la microbiología en el diagnóstico precoz de infecciones<sup>3</sup>.

En consecuencia, la disponibilidad de herramientas adicionales como los marcadores biológicos, siempre evaluados en el contexto clínico del paciente, puede ser útil para confirmar o descartar la infección, guiar decisiones sobre la necesidad de iniciar terapia antimicrobiana, ajustar el enfoque terapéutico o el nivel de ingreso hospitalario requerido<sup>3</sup>.

## **6. Procalcitonina**

Un biomarcador se puede definir como una molécula que se mide de forma objetiva, sistemática y precisa en una muestra biológica, cuya concentración sirve como indicador que aporta información de interés biológico. Por ejemplo, puede indicar si un proceso es normal o patológico y/o permitir la monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>30</sup>.

El biomarcador ideal se caracterizaría por:

- Presentar una alta especificidad y sensibilidad.
- Proporcionar resultados consistentes y reproducibles en diferentes condiciones y laboratorios.
- Disponer de una variabilidad intra e interindividual baja.
- Ser coste–efectivo.
- Ser capaz de predecir la evolución de una enfermedad y su respuesta al tratamiento, y correlacionarse con el estado clínico y la gravedad de la enfermedad.

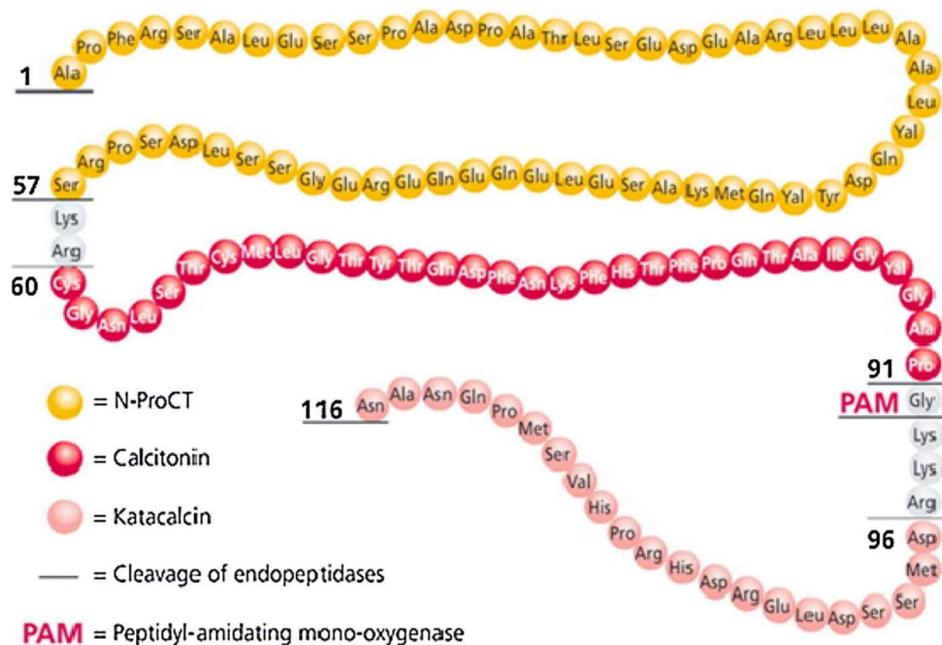
Además, en contextos clínicos donde las decisiones rápidas son cruciales, la tecnología necesaria para obtener su resultado debería ser sencilla, estar disponible en el laboratorio de atención continuada y tener un tiempo de procesamiento corto <sup>31</sup>.

Los biomarcadores de infección, para que sean realmente útiles, deben proporcionar información adicional a la obtenida a partir de los datos clínicos. Deben ser capaces de establecer un diagnóstico precoz para acelerar el inicio de medidas terapéuticas adecuadas, cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo. Es esencial que identifiquen a los pacientes con infección grave con la máxima sensibilidad y especificidad. Además, deben monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, sirviendo como guía para orientar la terapia antibiótica <sup>31–34</sup>.

La procalcitonina (PCT) fue descrita por primera vez en 1993 como un marcador de sepsis <sup>35</sup>. Es un péptido soluble de 116 aminoácidos (figura 12), precursor de la calcitonina (CT). La PCT se origina a partir de la transcripción del gen CALCA (*calcitonin related polypeptide alpha*), localizado en el cromosoma 11, cuyo ARN mensajero (ARNm) se traduce en el retículo endoplasmático rugoso de las células.

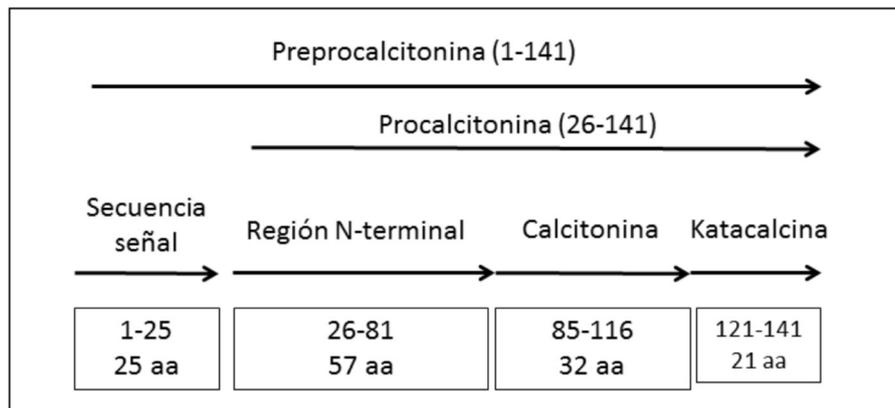
Este gen codifica la calcitonina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) y la katalcina, mediante el *splicing* alternativo específico de tejido de los transcritos del gen y la escisión de proteínas precursoras inactivas. La calcitonina es una hormona que participa en la homeostasis del calcio y el fósforo. El CGRP actúa como vasodilatador y como péptido antimicrobiano, mientras que la katalcina es un péptido reductor de calcio <sup>36</sup>.

El gen CALCA da lugar al CGRP en células del sistema nervioso central y a la preprocalcitonina en las células C del tejido tiroideo. La preprocalcitonina contiene una secuencia señal que dirige la cadena polipeptídica al retículo endoplasmático rugoso. Una vez dentro del retículo endoplasmático, la secuencia señal se elimina para formar la PCT, que es transportada al aparato de Golgi donde puede sufrir modificaciones adicionales <sup>3</sup>.



**Figura 12. Estructura de la procalcitonina** <sup>37</sup>.  
 N-ProCT (segmento amino terminal de la procalcitonina).

La PCT procedente de la escisión de la preprocalcitonina, se sintetiza en condiciones normales en las células C de la glándula tiroides y algunas células neuroendocrinas del pulmón, para dar lugar a la calcitonina biológicamente activa, la katalcaina y el segmento N-terminal (figura 13) <sup>3,38</sup>.

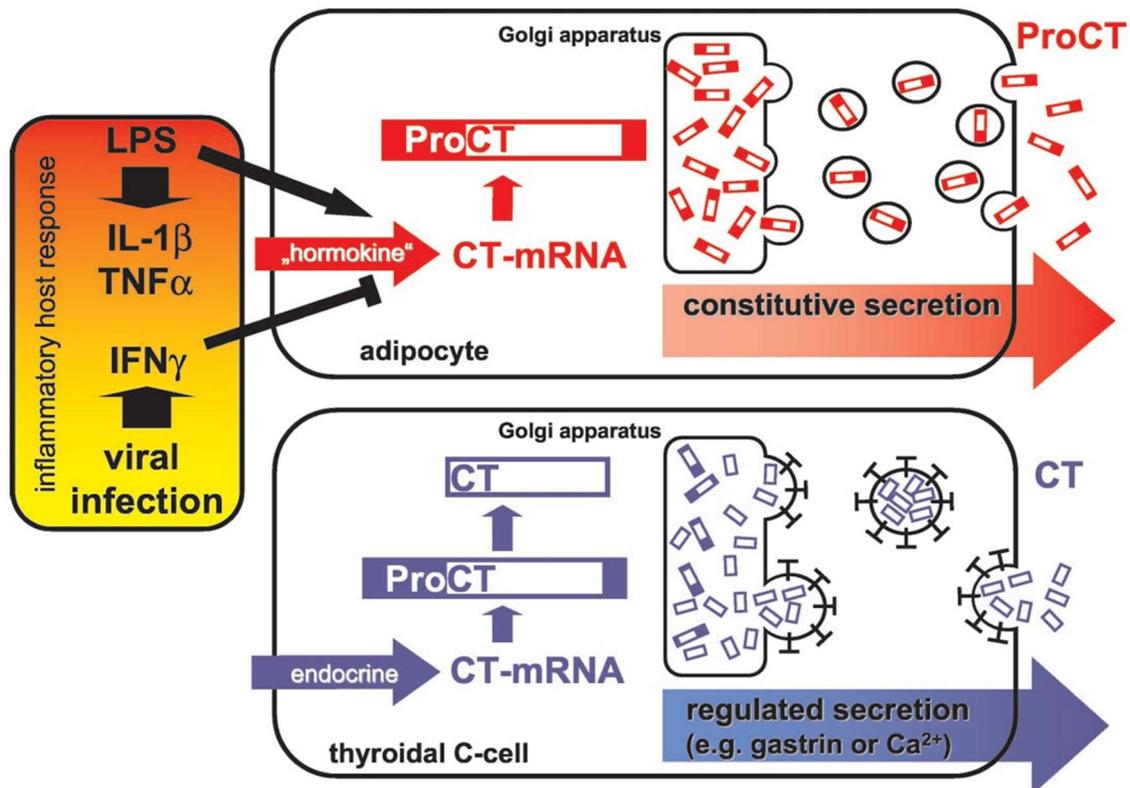


**Figura 13. Esquema de la síntesis de calcitonina con todos sus precursores** <sup>3</sup>.

En condiciones normales toda la producción de PCT es metabolizada. Además, dado que la conversión de la PCT en calcitonina se produce antes de la secreción al torrente sanguíneo, y que sólo una débil transcripción extratiroidea del gen CALCA ocurre en ausencia de infección, la concentración de PCT en individuos sanos es muy baja, prácticamente indetectable. Por ello, en individuos carentes de patología, se establece como valor de referencia las concentraciones inferiores a 0,05 ng/ml <sup>3,33,39,40</sup>.

En situaciones de inflamación sistémica se produce una activación generalizada del gen CALCA, de manera que todo el organismo se comporta como una glándula endocrina. Si en condiciones normales sólo se detecta el ARNm de la calcitonina en tiroides y pulmón, en las sepsis puede encontrarse en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro. Durante la infección, la elevación de las concentraciones de precursores de calcitonina en sangre se produce casi exclusivamente a expensas de las células extratiroideas, actuando como estímulos las endotoxinas bacterianas y las citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, apenas hay incremento de la calcitonina madura en sangre, dado que fuera del sistema neuroendocrino las células carecen de los gránulos y enzimas necesarios para su procesamiento. Además, las propias señales secretadas durante la infección bacteriana –que actúan como estímulo de la síntesis de PCT– inhiben su conversión en calcitonina. Sin embargo, en la infección de origen vírico la concentración de PCT es baja, debido a la acción inhibitoria del interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), citoquina liberada durante la misma (figura 14) <sup>41</sup>.

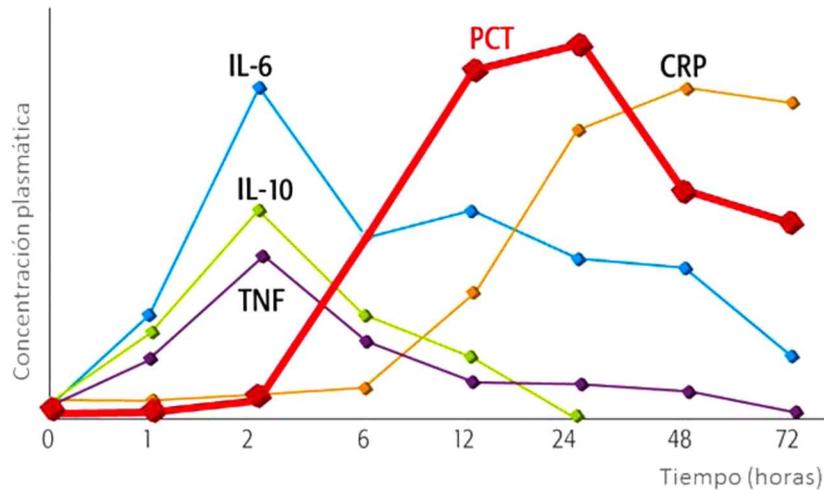
Los niveles de PCT se relacionan con la carga bacteriana, observándose en modelos experimentales síntesis de PCT bajo el estímulo de la endotoxina bacteriana, concretamente el fragmento lipopolisacárido<sup>3,33,38</sup>



**Figura 14. Síntesis de la procalcitonina y la calcitonina.**

Diagrama esquemático de la expresión del gen CALCA en adipocitos y células C tiroideas. En el paradigma neuroendocrino clásico, la expresión de ARNm de calcitonina está restringida a las células neuroendocrinas, principalmente las células C de la tiroides. Inicialmente, se sintetiza la prohormona procalcitonina de 116 aminoácidos y posteriormente se procesa a la calcitonina madura, considerablemente más pequeña. En la sepsis y la inflamación, los mediadores proinflamatorios inducen el ARNm de calcitonina. A diferencia de las células tiroideas, los adipocitos y otras células parenquimatosas carecen de gránulos de secreción y, por lo tanto, la procalcitonina no procesada se libera de manera no regulada y constitutiva<sup>41</sup>. LPS (lipopolisacárido), IL-1β (interleucina-1β), TNFα (factor de necrosis tumoral α), IFN γ (interferón γ), CT-mRNA (ARN mensajero de la calcitonina), ProCT (procalcitonina), CT (calcitonina).

La particular cinética de la PCT la convierte en un marcador adecuado de infección. Su inducción es rápida, detectándose en el torrente sanguíneo entre 3 y 6 horas después del estímulo bacteriano, alcanzando su pico a las 12–24 horas y con una vida media de 24 horas (figura 15).



**Figura 15. Cinética de los biomarcadores de infección** <sup>3</sup>.

IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10), TNF (factor de necrosis tumoral), PCT (procalcitonina), CRP (proteína C reactiva).

La vía específica de eliminación de la PCT no ha sido establecida, aunque probablemente sea degradada por proteólisis. Existe controversia sobre si la insuficiencia renal y en qué grado, afecta a los niveles de PCT. Según los estudios realizados por Meisner y colaboradores, la excreción renal de PCT es minoritaria (aproximadamente un tercio de la concentración plasmática) y por tanto sus concentraciones en sangre no se verán afectadas como consecuencia de una insuficiencia renal <sup>42</sup>. En pacientes con disfunción renal severa, las tasas de eliminación de PCT pueden prolongarse (de un tercio a la mitad), pero la proteína no se acumularía <sup>43</sup>. Sin embargo, otros estudios como el de Heredia-Rodríguez y colaboradores, concluyen que, en pacientes con lesión renal aguda, los niveles altos de procalcitonina son un marcador de lesión renal aguda, pero no pueden diferenciar entre pacientes infectados y no infectados <sup>44</sup>.

No se puede afirmar que la PCT sea el biomarcador ideal de infección ya que se pueden observar incrementos de PCT en condiciones no infecciosas. En los neonatos se encuentran concentraciones elevadas de forma fisiológica en sus primeras 48 horas de vida, período que algunos autores amplían hasta las 60 horas, con concentraciones incluso más elevadas en prematuros. También se puede elevar en situaciones críticas como politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis, cirugía mayor, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc. Sin embargo,

en la actualidad, sigue siendo el biomarcador más útil en el diagnóstico de la infección y la predicción de bacteriemia, así como en la evaluación de la gravedad y en la toma de decisiones sobre el inicio del tratamiento antibiótico y la respuesta al mismo. Además, es una herramienta valiosa para la monitorización del tratamiento antibiótico<sup>3,33,45</sup>.

En el manejo del paciente séptico, poder predecir su progresión clínica de forma precoz es crucial para mejorar su supervivencia y la PCT es un biomarcador útil en este sentido<sup>23,33,46-49</sup>.

Varios estudios indican que es posible clasificar a los pacientes con sospecha de infección bacteriana basándose en el valor basal de PCT<sup>50</sup>. Si éste es inferior a 0,5 ng/ml, el riesgo de bacteriemia, gravedad y de evolución a shock séptico es bajo. Si se encuentra entre 0,5 y 1 ng/ml, el riesgo de gravedad y evolución a shock séptico sigue siendo bajo. Por el contrario, si es superior a 1 ng/ml, existe un mayor riesgo de bacteriemia, gravedad y progresión a shock séptico<sup>34</sup>. Una vez iniciado el tratamiento, el seguimiento estrecho de los pacientes con sepsis es esencial para identificar a aquellos que puedan progresar de forma adversa y necesiten enfoques terapéuticos alternativos.

La monitorización de la PCT puede ser útil para ayudar a identificar y discriminar a los pacientes con una progresión clínica favorable y bajo riesgo de complicaciones. Este procedimiento puede justificar su alta de la UCI y facilitar la desescalada de la terapia antibiótica<sup>51-56</sup>.

De particular interés para la toma de decisiones clínicas es determinar el porcentaje de variación (aclaramiento de la PCT) y/o un valor numérico fijo (valor de referencia del cambio) entre dos determinaciones de PCT que puedan indicarnos de forma fehaciente la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección. El valor de referencia del cambio (VRC) representa el grado de cambio que no puede atribuirse al proceso analítico ni a la variación biológica propia del individuo<sup>57</sup>. Estos cálculos son importantes para evaluar los cambios dinámicos en los niveles de la PCT y pueden proporcionar información valiosa sobre la progresión o resolución de la enfermedad. Por ejemplo, un aumento o disminución del 30-50 % entre dos mediciones de PCT

sugeriría una progresión o resolución de la enfermedad, respectivamente <sup>58</sup>. Si la diferencia supera el VRC (estimado en 0,45 ng/ml <sup>39,59</sup>), siempre se debe considerar una posible evolución clínica <sup>34</sup>.

En consecuencia, disponer de un algoritmo que evalúe el porcentaje o la diferencia absoluta entre dos mediciones consecutivas en momentos específicos puede proporcionar información valiosa sobre la progresión favorable o desfavorable de los pacientes sépticos, ayudando así en su manejo.

## **7. Uso racional del laboratorio**

La expresión “uso racional (adecuado o apropiado) del laboratorio clínico” se refiere a la optimización del uso de pruebas diagnósticas para mejorar la atención al paciente, evitando tanto la sobreutilización como la infrautilización de los recursos. Las estrategias de uso adecuado tienen como objetivo garantizar que las pruebas solicitadas bajo una indicación clara, se realicen de manera eficiente y coste–efectiva, de forma que se maximice la información y los resultados clínicos.

El uso racional del laboratorio clínico, al igual que sucede con otras especialidades y pruebas diagnósticas, es fundamental para disminuir la variabilidad en la práctica médica y hacer un uso responsable de los recursos sanitarios. Requiere un enfoque multidisciplinar, educación continua, uso de tecnología adecuada y una comunicación clara y efectiva entre todos los involucrados en el proceso de atención al paciente.

Algunos principios y estrategias para lograr un uso racional del laboratorio clínico serían los siguientes:

1. **Justificación de las pruebas.** Cada prueba solicitada debe tener una indicación clínica específica basada en la anamnesis y en la orientación diagnóstica del paciente. Además, es importante consensuar y potenciar el uso de guías y protocolos basados en la evidencia que definan cuándo y cómo realizar cada prueba.
2. **Educación y capacitación.** Es fundamental proporcionar educación continua a los clínicos y a los profesionales del laboratorio, especialmente durante su formación,

sobre la correcta solicitud e interpretación de las pruebas de laboratorio. Además, mediante la implementación de sistemas de retroalimentación, se puede informar a los solicitantes sobre sus patrones de solicitud de pruebas y compararlos con los estándares de referencia.

3. **Evaluación y mejora de procesos.** Es conveniente analizar regularmente la pertinencia de las solicitudes de pruebas. Se pueden monitorizar indicadores de calidad en el uso de pruebas diagnósticas, como la tasa de repetición innecesaria de pruebas.
4. **Tecnología y herramientas de apoyo.** El uso de sistemas informáticos, como la solicitud electrónica de pruebas, proporciona soporte en la realización de peticiones y ayuda en la toma de decisiones clínicas al recordar a los médicos las indicaciones y contraindicaciones de ciertas pruebas.
5. **Comunicación y coordinación.** Quizá lo más relevante sea la comunicación entre los médicos solicitantes y el laboratorio, para discutir la necesidad de las pruebas, los perfiles de pruebas, los protocolos, las pruebas reflejas y algoritmos y la interpretación de los resultados.
6. **Análisis de coste–beneficio.** El laboratorio debería de evaluar regularmente el coste–beneficio de las pruebas diagnósticas solicitadas.

Por tanto, el uso adecuado del laboratorio clínico se considera un aspecto esencial de la buena práctica médica <sup>60–69</sup>. En las últimas décadas, la utilización del laboratorio como herramienta de apoyo clínico para diagnosticar y seguir la evolución de los pacientes ha ocasionado un aumento muy importante (a menudo inapropiado) de su actividad. Esta conducta incrementa la probabilidad de falsos positivos, generando dudas, ansiedad y pruebas adicionales innecesarias. Aunque muchas de las pruebas comunes del laboratorio responden a la designación anglosajona de “*little–ticket test*” (pruebas de bajo coste), su uso frecuente puede resultar en un alto gasto sanitario <sup>70–72</sup>.

Uno de los principales enfoques en el esfuerzo por controlar los costes en sanidad es promover un uso más eficiente de los recursos. Esta aproximación, lógicamente, también afecta al laboratorio <sup>73,74</sup>. Numerosos estudios demuestran que una gran

cantidad de determinaciones solicitadas al laboratorio no aportan valor y, por lo tanto, son innecesarias <sup>75-80</sup>. El propósito de iniciativas internacionales como *NICE, Choose Wisely, Top5, Do not Do* <sup>81,82</sup> es establecer recomendaciones para tratar de eliminar actividades que no sólo carecen de valor, sino que también consumen recursos, generan variabilidad en la práctica clínica, promueven el sobrediagnóstico, causan incomodidad al paciente, provocan la pérdida de horas laborales y aumentan el riesgo de iatrogenia debido a la realización de procedimientos innecesarios.

Además, existe una notable variabilidad en las pruebas solicitadas, incluso entre clínicos que tratan a pacientes con el mismo diagnóstico <sup>83-87</sup>. Esto muestra cómo, gestionando la demanda de las pruebas de laboratorio de una forma racional, se podría lograr una reducción sustancial de los costes <sup>88</sup>. Uno de los grandes retos del laboratorio actual es el de gestionar su demanda en colaboración con el clínico petionario para lograr que éste sea coste-eficiente <sup>69,89-91</sup>.

Estudios como el de Kilpatrick <sup>92</sup> revelan que algunos resultados urgentes de laboratorio no fueron revisados por los solicitantes, a pesar de estar disponibles electrónicamente. De manera similar, el trabajo de Simundic *et al.* <sup>93</sup> señala que hasta un 2,1 % de los pacientes ambulatorios nunca recogieron sus resultados. Aunque la mayoría de estos resultados eran "normales", esto ocurría con mayor frecuencia en pruebas de alto coste, lo que suponía hasta un 30 % del presupuesto mensual del laboratorio. Cadamuro *et al.* <sup>87</sup> muestra que, cuando alguna de las determinaciones solicitadas no pudo informarse debido a una interferencia analítica por hemólisis, hasta en un 60-70 % de las ocasiones dichas pruebas no se volvieron a solicitar en menos de una semana, cuestionando así su necesidad. De manera similar, el estudio de Miyakis *et al.* <sup>94</sup> indica que hasta dos tercios de las investigaciones de laboratorio solicitadas durante la hospitalización de los pacientes no influyeron en las decisiones tomadas durante su estancia.

A lo largo de los años se han propuesto y emprendido diferentes estrategias de intervención para mejorar el uso del laboratorio. Los primeros pasos en este camino fueron en relación a formación y recomendaciones sobre la indicación de pruebas <sup>86,95,96</sup>. En 1990, la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* publicó estándares para que clínicos y facultativos de laboratorio trabajaran juntos en

el desarrollo de guías para todas las pruebas <sup>97,98</sup>. La difusión de estas guías y otra información sobre pruebas de laboratorio dio como resultado una reducción sustancial de la utilización del laboratorio.

La excesiva frecuencia en la solicitud de determinaciones es un elemento en el que es posible profundizar y estudiar para lograr un uso racional. Se sabe que las pruebas de laboratorio son frecuentemente repetidas, sobre todo en pacientes hospitalizados <sup>71</sup>. Dixon, Laszlo y colaboradores <sup>99</sup> observaron que en casi todos estos pacientes se repiten las mismas pruebas de laboratorio incluso cuando la bioquímica de inicio era normal. En el *Brigham and Women's Hospital*, el 28,2 % de 78.798 pruebas comunes de laboratorio fueron repetidas innecesariamente demasiado pronto <sup>86</sup>. Valenstein y colaboradores <sup>100</sup> encontraron que un 27 % de 936 pacientes hospitalizados, en áreas que no eran de cuidados intensivos, tenían un perfil bioquímico repetido el día previo, y Baigelman *et al.* <sup>101</sup> observaron que el 82,8 % de los perfiles de electrolitos de 145 pacientes habían sido medidos el día anterior en la unidad de cuidados intensivos.

En el caso de la PCT, prueba con un precio no desdeñable y que se aleja del concepto de "*little-ticket test*", es especialmente importante potenciar su uso racional y evitar su empleo indiscriminado. Esto garantizaría su utilización en todos los ámbitos y momentos necesarios. Por otro lado, el rendimiento diagnóstico de la PCT mejora significativamente cuando se selecciona correctamente a la población sobre la base de criterios clínicos, lo que puede generar ahorros potenciales en cuidados médicos y días de hospitalización <sup>102</sup>.

Para optimizar el uso de la PCT y minimizar los costes en salud, se podría implementar un algoritmo que guíe, ajuste y limite el número de determinaciones, proporcionando al mismo tiempo información valiosa al clínico. Este algoritmo aseguraría el máximo rendimiento de la prueba mientras reduce simultáneamente los gastos en atención médica.



## **II. JUSTIFICACIÓN**



La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del hospedador frente a una infección <sup>12</sup>. Es un importante problema de salud en las UCI <sup>13</sup> y la principal causa de mortalidad en las UCI no coronarias <sup>14</sup>. La incidencia de la sepsis está aumentando <sup>22</sup>, lo que puede explicarse por factores como el aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades neoplásicas o el incremento de individuos sometidos a tratamientos inmunosupresores o terapias biológicas, todos los cuales incrementan la susceptibilidad a la infección <sup>3</sup>.

En la última década, se ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con sepsis gracias a los avances médicos, los protocolos estandarizados y un mayor conocimiento por parte de los clínicos. A pesar de ello, las tasas de mortalidad siguen siendo elevadas, especialmente en pacientes que desarrollan disfunción orgánica y shock <sup>23,24</sup>.

En el manejo del paciente séptico, la capacidad de predecir precozmente su progresión clínica es crucial para mejorar su supervivencia. La PCT es un biomarcador útil en este aspecto <sup>23,33,46,48,103,104</sup>. En situaciones de infección bacteriana o sepsis, muchos tejidos son capaces de sintetizar PCT <sup>3,34,38</sup>, lo que provoca que sus niveles aumenten en el torrente sanguíneo a las 4 horas y alcancen su pico a las 12 horas, con una vida media de 24 horas <sup>32</sup>.

Varios estudios indican que es posible clasificar a los pacientes con sospecha de infección bacteriana según su valor basal de PCT <sup>50</sup>. Si este valor es superior a 1 ng/ml, existe un mayor riesgo de bacteriemia, gravedad y progresión a shock séptico <sup>34</sup>. Una vez iniciado el tratamiento, la monitorización estrecha de los pacientes con sepsis es esencial para identificar a aquellos que puedan evolucionar de manera más tórpida y experimentar una progresión adversa, requiriendo enfoques terapéuticos alternativos.

La monitorización de la PCT puede ser una herramienta valiosa para identificar a los pacientes con una progresión clínica favorable y bajo riesgo de complicaciones. Esta estrategia permitiría dar de alta a estos pacientes de la UCI y facilitaría la reducción de la terapia antibiótica <sup>51-56</sup>. De particular interés para la toma de decisiones clínicas es determinar el porcentaje de variación (aclaramiento de PCT) y/o un valor numérico fijo

(valor de referencia del cambio – VRC) entre dos mediciones de PCT que puedan indicar la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección.

El VRC representa el cambio que no se puede atribuir al proceso analítico ni a la variación biológica propia del individuo <sup>57</sup>. Tanto el porcentaje de variación como el VRC son importantes para evaluar los cambios dinámicos en los niveles de PCT y pueden proporcionar información relevante y útil sobre la progresión o resolución de la enfermedad. Por ejemplo, un aumento o disminución del 30–50 % entre dos determinaciones de PCT sugeriría progresión o resolución de la enfermedad, respectivamente. Si la diferencia supera el VRC (estimado en 0,45 ng/ml), debería considerarse una posible evolución clínica <sup>34</sup>.

Por lo tanto, utilizar un algoritmo que evalúe el porcentaje o la diferencia absoluta entre dos mediciones consecutivas en momentos específicos puede ofrecer información relevante sobre la progresión favorable o desfavorable de los pacientes sépticos, facilitando su manejo.

El uso adecuado del laboratorio clínico es un aspecto esencial de la buena práctica médica <sup>63,67</sup>. En el caso de pruebas como la PCT, con un coste no desdeñable, es importante utilizarla de manera racional evitando su uso indiscriminado. Además, el rendimiento diagnóstico de la PCT mejora significativamente cuando la población se selecciona correctamente según criterios clínicos, lo que puede suponer ahorros en la atención médica y a una reducción en la duración de la hospitalización <sup>102</sup>.

Para optimizar la utilización de las pruebas de PCT y minimizar los costes sanitarios, es posible implementar un algoritmo que guíe y limite el número de determinaciones mientras proporciona información valiosa al clínico. Este algoritmo asegura el máximo rendimiento de la prueba al tiempo que reduce los gastos en salud.

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



La determinación y evolución de los niveles de PCT en momentos temporales concretos en pacientes con sepsis es un predictor eficaz de la evolución clínica. Esto permite identificar de manera precoz a aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, facilitando así una intervención más oportuna, inmediata y dirigida.

Utilizar un algoritmo que interprete la variación de dichos niveles de PCT es útil para el manejo del paciente por parte del clínico y permite la colaboración en el uso racional de la prueba por parte del laboratorio.



## **IV. OBJETIVOS**



**Objetivo principal**

Establecer los momentos óptimos para medir la PCT en pacientes con sepsis y desarrollar un algoritmo que permita asesorar sobre si la evolución clínica es favorable o desfavorable.

**Objetivos secundarios**

- Corroborar la utilidad de la PCT como biomarcador de sepsis con mal pronóstico.
- Contribuir al uso racional de la prueba PCT.
- Conseguir un uso más eficiente de los recursos hospitalarios.



## **V. MATERIALES Y MÉTODOS**



## **1. Diseño del estudio**

El estudio se llevó a cabo en dos fases, una primera de desarrollo y otra posterior de validación. La primera fase consistió en un análisis retrospectivo para desarrollar un algoritmo basado en la monitorización de la PCT que permitiera predecir la evolución de pacientes con sepsis e identificar a aquellos con un mal pronóstico. La segunda parte consistió en la validación de este algoritmo en otra cohorte de forma prospectiva. Los dos hospitales involucrados en el estudio fueron el Hospital Universitario Fundación Alcorcón en Alcorcón (Madrid) y el Hospital Universitario Infanta Leonor en Madrid.

La aprobación ética para el estudio de validación (HUIL-18/007) se obtuvo del Comité de Ética del Hospital Universitario Gregorio Marañón y la investigación se ajustó al código de ética de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial <sup>105</sup>. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes para participar en el estudio de validación (ver anexos).

## **2. Población de estudio**

Para elaborar el algoritmo se utilizaron los niveles de PCT de pacientes con sospecha de sepsis ingresados en la UCI del Hospital Fundación Alcorcón durante 2011 y 2012.

Este algoritmo se validó en pacientes sépticos de la UCI del Hospital Infanta Leonor entre marzo de 2018 y abril de 2019.

## **3. Criterios de inclusión**

En el estudio de validación, el criterio de inclusión consistió en pacientes mayores de 18 años ingresados en la UCI con diagnóstico de sepsis que hubieran recibido la dosis inicial de tratamiento antibiótico en las últimas 24 horas.

#### **4. Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes considerados terminales (con esfuerzo terapéutico limitado o una esperanza de vida inferior a 48 horas) y/o que hubieran recibido tratamiento antibiótico en los 10 días previos.

#### **5. Clasificación de los pacientes**

En la cohorte de desarrollo, los pacientes fueron clasificados en dos grupos, buen y mal pronóstico, en función de su supervivencia. Posteriormente, se investigó la variación de la PCT a lo largo del tiempo en ambos grupos utilizando un análisis de varianza de modelo mixto.

Una vez analizados los datos y los modelos, se desarrolló y validó el algoritmo óptimo para su uso como una herramienta adicional, fácilmente integrable en el sistema de información del laboratorio (SIL), para distinguir a los pacientes con sepsis en grupos de buen pronóstico, mal pronóstico o no decisivo. En la cohorte de validación, el algoritmo clasificó a los pacientes en estos grupos basándose en la variación de la PCT a lo largo del tiempo.

#### **6. Variable del estudio**

La variable principal del estudio fue la mortalidad a los 28 días.

#### **7. Recogida de datos**

Se registraron varios parámetros incluyendo información epidemiológica, datos microbiológicos, clasificación de la sepsis según los criterios de Sepsis-3<sup>12</sup>, mortalidad a los 28 días, niveles basales y secuenciales de PCT a las 6, 12, 24 y 36 horas, evaluación del fallo orgánico mediante la escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)<sup>17</sup>, evaluación de la gravedad mediante la escala SAPS 3 (*Simplified Acute*

*Physiologic Score III*) <sup>21</sup>, duración de la estancia hospitalaria e información sobre el tratamiento antimicrobiano.

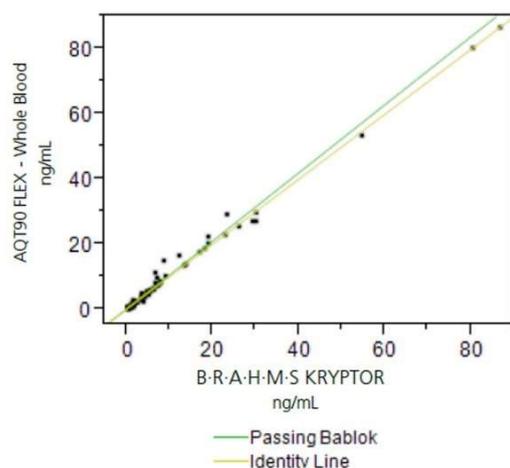
## **8. Analizadores y ensayos**

En la cohorte de desarrollo, los niveles de PCT fueron analizados en suero utilizando el ensayo enzimático de fluorescencia ligada (ELFA, por sus siglas en inglés) en el analizador VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) ubicado en el laboratorio del hospital.

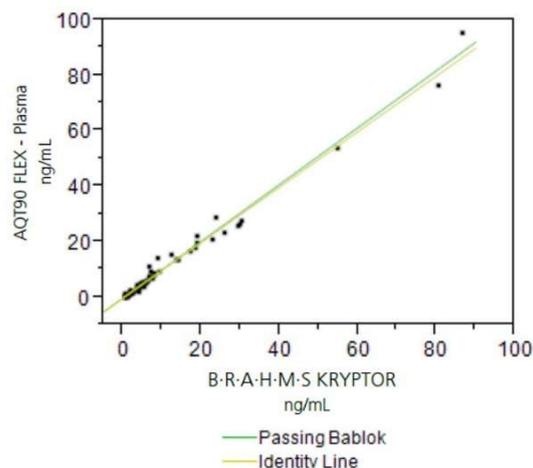
Para el estudio prospectivo, las muestras de sangre completa fueron analizadas directamente en la UCI mediante el analizador AQT90 FLEX® (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca), que utiliza un inmunoensayo y detección por fluorimetría de tiempo resuelto.

La armonización del ensayo AQT90 FLEX PCT con el ensayo original B·R·A·H·M·S PCT Sensitive KRYPTOR fue verificada por el alto grado de correlación encontrado entre ambos métodos para muestras de sangre completa y plasma (figura 16) <sup>106</sup>, asegurando la intercambiabilidad entre ambos métodos. Además, un estudio reciente demostró una concordancia diagnóstica del 97–100 % entre el ensayo AQT90 PCT y el ensayo VIDAS B·R·A·H·M·S PCT en dos niveles de corte diferentes (0,50 y 2,0 ng/ml) <sup>107</sup>.

AQT90 FLEX PCT Whole Blood vs B-R-A-H-M-S KRYPTOR



AQT90 FLEX PCT Plasma vs. B-R-A-H-M-S KRYPTOR



**Figura 16. Estudio de regresión entre el ensayo AQT90 Flex PCT y el ensayo B-R-A-H-M-S KRYPTOR PCT.**

El ensayo AQT90 FLEX PCT (y) correlaciona (Passing–Bablok) con el ensayo B-R-A-H-M-S PCT Sensitive KRYPTOR (x). Estudio con muestras de sangre total ( $y = 1,05x + 0,007$ ,  $r = 1,00$ ;  $n = 199$ ) a la izquierda. Estudio con muestras de plasma a la derecha ( $y = 1,02x - 0,007$ ,  $r = 0,99$ ;  $n = 211$ )<sup>106</sup>.

## 9. Desarrollo del algoritmo

Durante la fase de desarrollo, se recopil aron de forma retrospectiva los resultados de PCT de pacientes que ingresaron en la UCI con sospecha de sepsis. Estas determinaciones de PCT se realizaron en momentos aleatorios (según criterio facultativo) durante su estancia en la UCI.

La evolución de los niveles de PCT en los pacientes que sobrevivieron frente a los que fallecieron se analizó mediante un análisis de varian za de modelo mixto. Se evaluaron cinco algoritmos distintos. Dos de ellos (el cuarto y el quinto) mostraron la mejor sensibilidad y especificidad. Finalmente, se seleccionó el quinto como la mejor opción debido a su buen rendimiento diagnóstico, así como a su simplicidad y facilidad de memorización, ya que utiliza el mismo valor tanto para los incrementos como para los decrementos.

## 10. Validación del algoritmo

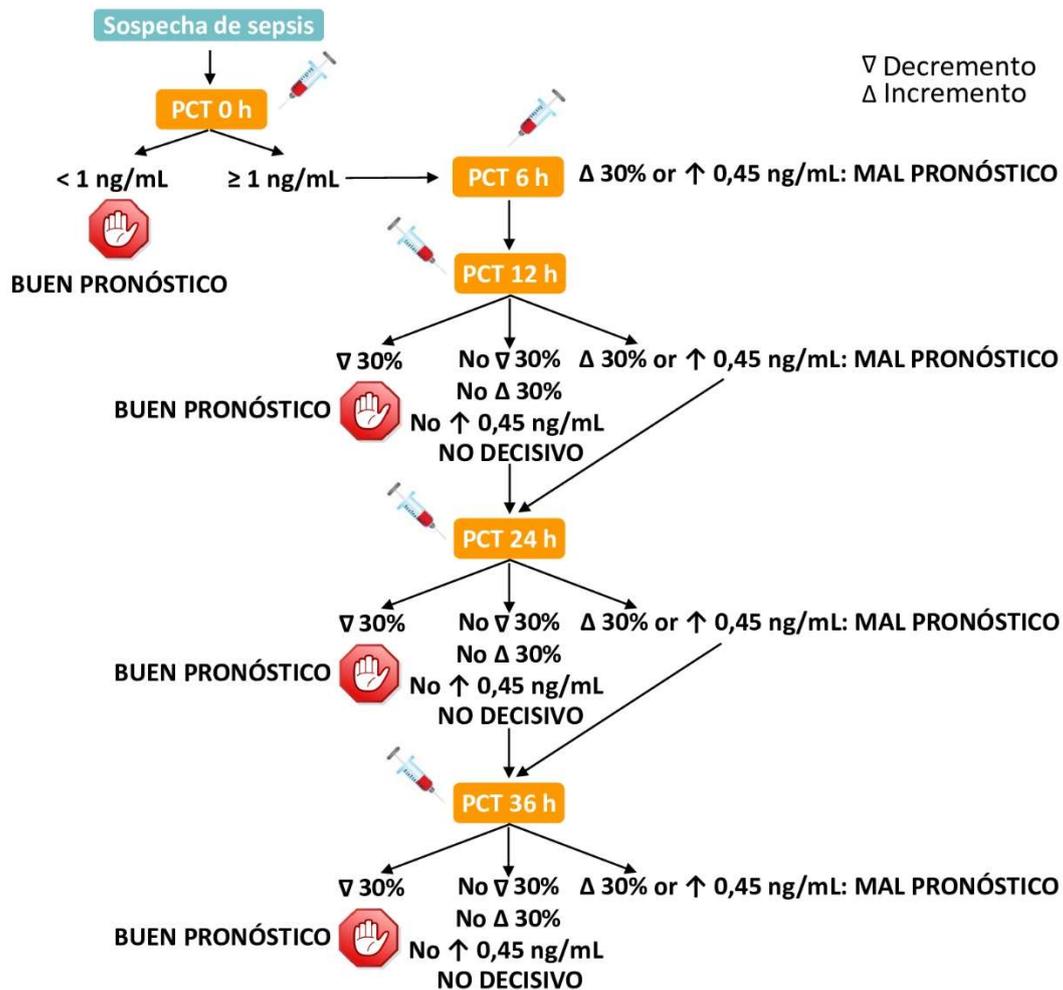
Una vez seleccionado el algoritmo y, de acuerdo con Julián–Jiménez *et al.*<sup>34</sup>, se estableció un punto de corte de 1 ng/ml como umbral significativo indicativo de riesgo

de bacteriemia, gravedad y progresión al shock séptico. Este punto de corte define el umbral de alto o bajo riesgo para iniciar la determinación seriada de PCT.

Tal y como se muestra en la figura 17, el algoritmo clasifica a los individuos en función de sus niveles de PCT en puntos temporales específicos. Al ingreso a la UCI, se midió el nivel basal de PCT de cada paciente. Dependiendo de este valor, los pacientes fueron clasificados como de bajo o alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo (PCT basal < 1 ng/ml) se clasificaron inmediatamente como de buen pronóstico y no se les realizó ninguna determinación más. En cambio, los pacientes de alto riesgo (PCT  $\geq$  1 ng/ml) entraron en el protocolo de secuenciación de PCT que incluía cuatro posibles determinaciones a las 6, 12, 24 y 36 horas. Se añadió una determinación extra a las 36 horas, considerando que sería interesante debido a que la vida media de la PCT es de 24 horas. El algoritmo utilizó estos resultados para obtener una clasificación final para cada paciente.

Los pacientes clasificados como de mal pronóstico fueron aquellos que, en algún momento durante las mediciones, fueron identificados por el algoritmo como de mal pronóstico y nunca progresaron a bueno durante el periodo de seguimiento. Por otro lado, los pacientes clasificados como de buen pronóstico fueron aquellos que, en algún momento desde la tercera determinación (12 horas) en adelante, fueron identificados por el algoritmo como de buen pronóstico. En estos pacientes, considerados de pronóstico favorable, la monitorización de PCT podría interrumpirse con seguridad. Finalmente, los sujetos clasificados como no decisivos fueron aquellos que no cumplieron los criterios de buen o mal pronóstico durante el seguimiento, haciendo que su pronóstico fuera no concluyente.

La clasificación final de los pacientes realizada por el algoritmo se comparó con la mortalidad de los mismos.



**Figura 17. Clasificación del algoritmo en función de la monitorización de la procalcitonina.**

<https://biocritic.es/pronosticosepsis/><sup>108</sup>. Los pacientes son clasificados como de buen pronóstico, mal pronóstico o no decisivos en función de su capacidad para aclarar PCT (procalcitonina). El símbolo de la mano en el octágono rojo significa que ya no es necesario continuar la secuenciación de PCT.

## 11. Método estadístico

Los datos se analizaron utilizando los paquetes estadísticos SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, EEUU) y STATA (StataCop LLC, Texas, EEUU).

Los valores cuantitativos se presentan como mediana y rango intercuartílico (IQR, p25 –p75) y como media y desviación estándar en función de la distribución de los datos.

### ***Cohorte de desarrollo***

Se dividió a los pacientes en dos grupos, uno de buen pronóstico y otro de mal pronóstico, en función de la mortalidad. Posteriormente, se analizó la evolución de la PCT a lo largo del tiempo según el grupo pronóstico, mediante un análisis de varianza de modelos mixtos que incluyó el tiempo, el grupo pronóstico y su interacción de primer nivel. Un efecto de interacción tiempo\*grupo indicó diferencias en la evolución de la concentración de PCT según el grupo pronóstico.

Se ajustaron dos modelos estadísticos: uno incluyó el tiempo como una covariable continua con intercepto aleatorio y el segundo incluyó medidas discretas de PCT (basal, 6, 12 y 24 horas) como medidas repetidas dentro de los sujetos. Los resultados se presentan como la media estimada y el error estándar.

Posteriormente, se definieron varios algoritmos pronósticos basados en las diferencias absolutas y relativas de las variaciones de la PCT a lo largo del tiempo. Se calcularon la sensibilidad y la especificidad para evaluar su validez pronóstica, las cuales se presentan acompañadas de su correspondiente intervalo de confianza del 95 %.

### ***Cohorte de validación***

Mediante un análisis univariante, se examinan las diferencias entre los sujetos según pertenezcan al grupo de bajo riesgo ( $PCT < 1$  ng/ml) o al grupo de alto riesgo ( $PCT \geq 1$  ng/ml) en función de su PCT basal, así como las diferencias según su clasificación por el algoritmo en buen pronóstico, mal pronóstico o pronóstico no decisivo. En este análisis, se aplican las pruebas chi cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y las pruebas no paramétricas U de Mann–Whitney o el test de Kruskal–Wallis para las variables cuantitativas.

Posteriormente, para evaluar la capacidad pronóstica de la mortalidad del algoritmo, se estimaron los índices de validez (sensibilidad y especificidad) y de utilidad (valores predictivos), acompañados de su correspondiente intervalo de confianza del 95 %.

Para este análisis, se presentan los resultados agrupando el grupo “no decisivo” junto con el grupo de buen pronóstico.

***Validación externa de las escalas de gravedad***

La capacidad predictiva de SAPS 3 y SOFA se analizó estimando el área bajo la curva ROC (*Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*, área bajo la curva característica operativa de receptor, AUC–ROC, en inglés). Se presentan los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el punto de corte óptimo definido por el índice de Youden.

## **VI. RESULTADOS**



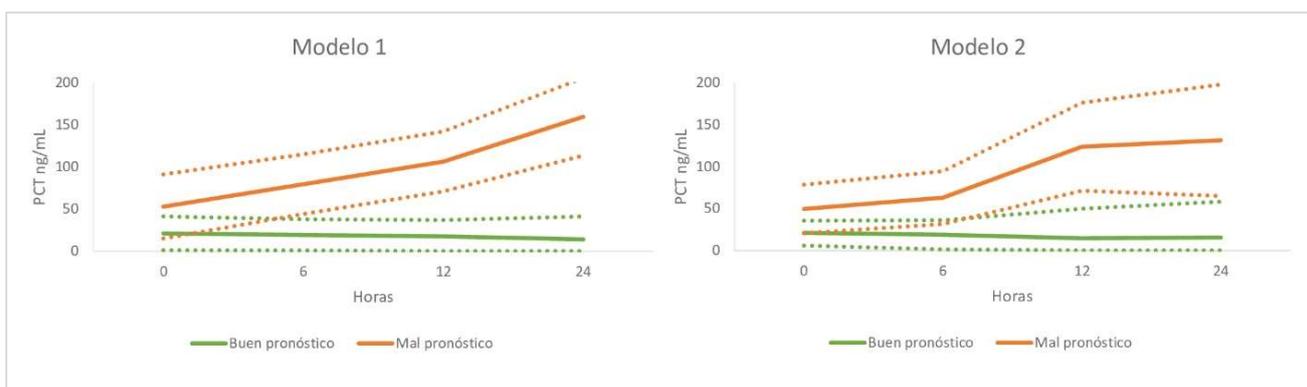
## 1. Fase de desarrollo: creando un algoritmo de decisión

Entre 2011 y 2012, se realizaron un total de 8.755 pruebas de PCT en el laboratorio del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Centrándonos en 58 pacientes con sospecha de sepsis ingresados en la UCI y considerando las primeras 24 horas, se dispuso de 136 resultados de PCT para su análisis. A partir de estas 136 mediciones, se ajustó un primer modelo para estimar el efecto de cada hora desde el inicio del estudio sobre los niveles de PCT. Los resultados mostraron que los pacientes con mal pronóstico presentaban un aumento en los niveles de PCT de 4,7 ng/ml por hora (IC del 95 %: 2,5–7;  $p < 0,001$ ) en los mientras que la evolución de los niveles de PCT se mantenía relativamente constante en los pacientes de buen pronóstico. Se ajustó un segundo modelo utilizando únicamente las determinaciones realizadas a las 6, 12 y 24 horas. El objetivo de este análisis fue identificar el intervalo de tiempo adecuado para monitorizar a los pacientes. Los niveles estimados de PCT por hora en cada intervalo de tiempo (6, 12 y 24 horas) se presentan en la tabla 1 y la figura 18.

**Tabla 1. Niveles estimados de procalcitonina por hora**

	0 horas	6 horas	12 horas	24 horas
<b>Modelo 1</b>				
Buen pronóstico	21,0 (10)	19,2 (9,2)	17,5 (9,6)	14,1 (13,4)
Mal pronóstico	52,8 (19,1)	79,5 (17,5)	106,2 (17,8)	159,5 (23,3)
<b>Modelo 2</b>				
Buen pronóstico	20,6 (7,4)	18,7 (8,6)	14,5 (17,4)	15,5 (20,6)
Mal pronóstico	49,4 (14,5)	62,9 (15,7)	123,7 (26,0)	131,4 (32,3)

Media estimada por los modelos mixtos (ng/ml) y error estándar.



**Figura 18. Estimación horaria de procalcitonina en el modelo 1 y el modelo 2.**

Se ajustó un primer modelo para estimar el efecto de cada hora sobre los niveles de PCT (procalcitonina) y se ajustó un segundo modelo utilizando solo las mediciones tomadas a las 6, 12 y 24 horas.

Con estos resultados, se investigó la potencia de cinco algoritmos basados en la secuenciación de PCT a las 6, 12 y 24 horas, para predecir el pronóstico en pacientes sépticos. Se definió el aumento o disminución de PCT entre dos mediciones consecutivas como criterio para un mal o un buen pronóstico.

- **Algoritmo 1:** Aquellos con un aumento de 0,45 ng/ml o un aumento del 50 % o más en dos mediciones consecutivas se consideran de mal pronóstico.
- **Algoritmo 2:** Considerar mal pronóstico si el aumento es más del 50 %.
- **Algoritmo 3:** Considerar mal pronóstico si el aumento es más del 30 %.
- **Algoritmo 4:** Considerar mal pronóstico si el aumento es más del 50 % o 0,45 ng/ml y buen pronóstico si la disminución es más del 30 % entre 6–12 horas o 12–24 horas.
- **Algoritmo 5:** Considerar mal pronóstico si el aumento es más del 30 % o 0,45 ng/ml y buen pronóstico si la disminución es más del 30 % entre 6–12 horas o 12–24 horas.

Los algoritmos cuarto y quinto son más exhaustivos ya que consideran también el aclaramiento de PCT como un buen predictor. Estos cinco algoritmos se evaluaron en todos los pacientes y en una subpoblación de pacientes con una PCT basal mayor o igual a 1 ng/ml (n=34). Los resultados de sensibilidad y especificidad se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los distintos algoritmos

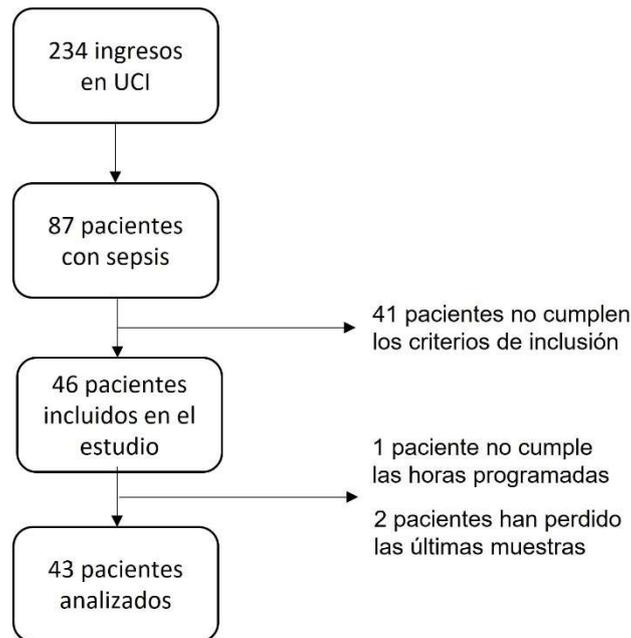
	Sensibilidad		Especificidad	
	Todos los pacientes	PCT basal $\geq 1$ ng/ml	Todos los pacientes	PCT basal $\geq 1$ ng/ml
<b>Algoritmo 1</b>	91,7 (61,5–99,8)	88,9 (51,8–99,7)	67,5 (50,9–81,4)	72,0 (50,6–87,9)
<b>Algoritmo 2</b>	66,7 (34,9–90,1)	55,6 (21,2–86,3)	75,0 (58,8–87,3)	84,0 (63,9–95,5)
<b>Algoritmo 3</b>	83,3 (51,6–97,9)	77,8 (40,0–97,2)	75,0 (58,8–87,3)	84,0 (63,9–95,5)
<b>Algoritmo 4</b>	91,7 (61,5–99,8)	88,9 (51,8–99,7)	72,5 (56,1–85,4)	80,0 (59,3–93,2)
<b>Algoritmo 5</b>	91,7 (61,5–99,8)	88,9 (51,8–99,7)	72,5 (56,1–85,4)	80,0 (59,3–93,2)

Índices expresados en porcentaje con un intervalo de confianza del 95 %. PCT (procalcitonina).

Además de las consecuencias clínicas, también es posible considerar el impacto económico. Si nos centramos en aquellos pacientes que, usando el cuarto o quinto algoritmo, no fueron clasificados como de mal pronóstico, se observó que aproximadamente el 76 % de las determinaciones de PCT podrían haberse evitado.

## 2. Fase de validación

Entre marzo de 2018 y abril de 2019, hubo un total de 234 ingresos a la UCI del Hospital Universitario Infanta Leonor de Vallecas de los cuales 87 fueron diagnosticados con sepsis. Inicialmente se incluyeron 46 pacientes en el estudio, pero 3 de ellos fueron posteriormente excluidos. En un individuo las muestras no se tomaron en las horas programadas, en otro el personal de enfermería olvidó tomar la última muestra y un tercer paciente mejoró tan rápidamente, que fue dado de alta de la UCI antes de que se pudieran completar todas las horas de muestreo programadas (figura 19).



**Figura 19. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio de validación.**

Inicialmente se incluyeron 46 pacientes con sepsis, pero 3 de ellos fueron posteriormente excluidos del análisis. UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

### 3. Características clínicas y resultados analíticos

La tabla 3 presenta los datos demográficos, clínicos y analíticos de todos los participantes del estudio, tanto de la fase de desarrollo como de la de validación. Las tablas 4 y 5 muestran esta información sólo para el grupo de validación. La tabla 4 presenta los datos de los pacientes de bajo y alto riesgo, mientras que la tabla 5 categoriza a los pacientes en grupos de buen pronóstico, mal pronóstico y pronóstico no decisivo. La diferencia estadísticamente significativa en la duración de la estancia en la UCI por grupos de clasificación del algoritmo puede apreciarse en la figura 20.

**Tabla 3. Características demográficas, clínicas y resultados analíticos de los individuos de los grupos de desarrollo y validación**

Variable	Grupo de desarrollo	Grupo de validación
<b>n</b>	58	43
<b>Sexo</b>		
Hombres	35 (60,3)	20 (46,5)
Mujeres	23 (39,7)	23 (53,5)
<b>Edad (años)</b>	63 ± 14	65 ± 14
<b>Clasificación de la sepsis</b>		
Sepsis	–	17 (39,5)
Shock séptico	–	26 (60,5)
<b>Identificación microbiológica</b>	–	36 (83,7)
<b>Resultado microbiológico</b>		
Hongos	–	2 (5,6)
Virus	–	2 (5,6)
Bacterias	–	32 (88,9)
<b>Mortalidad a los 28 días</b>	12 (20,7)	5 (11,6)
<b>PCT</b>		
PCT basal (ng/ml)	2,80 (0,26–29,90)	12,00 (1,40–34,00)
Riesgo bajo (PCT basal < 1 ng/ml)	21 (36,2)	9 (20,9)
Riesgo alto (basal PCT ≥ 1 ng/ml)	37 (63,8)	34 (79,1)
<b>SAPS 3</b>	–	61 (51–70)
<b>SOFA</b>		
Basal	–	6 (3–10)
48h	–	4 (2–8)
72h	–	3,5 (1–6)
<b>Duración de la estancia en UCI (días)</b>	–	5 (3–9)
<b>Duración total del ingreso (días)</b>	–	16 (9–24)
<b>Duración de la antibioterapia (días)</b>	–	12 (8–18)

Los valores se expresan como número (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). PCT (procalcitonina), SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score III*), SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*), UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

**Tabla 4. Características demográficas, clínicas y resultados analíticos de los individuos de bajo y alto riesgo en el grupo de validación**

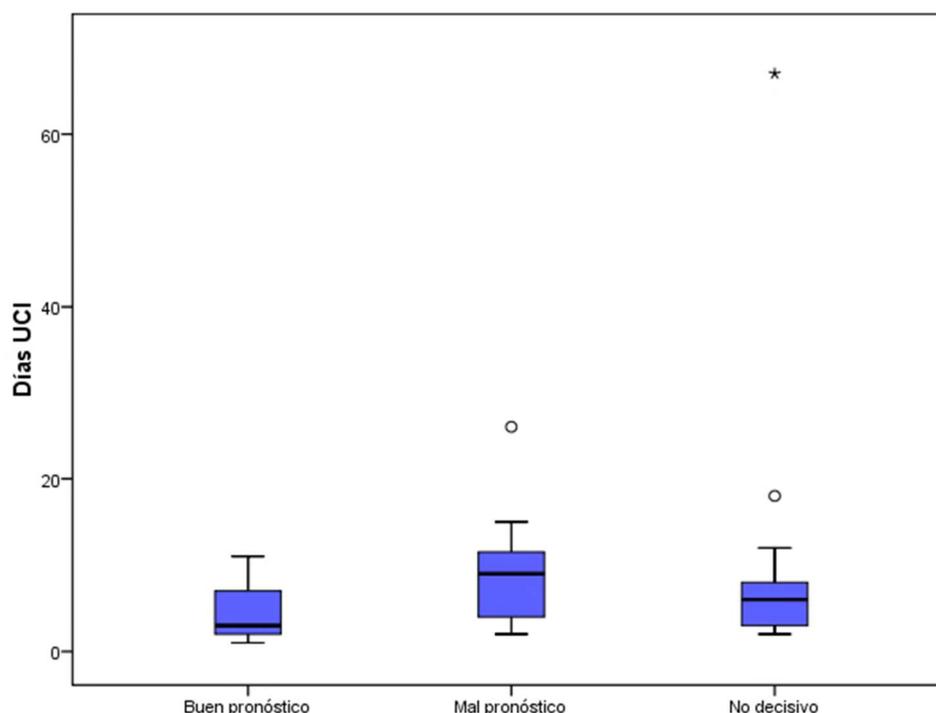
Variable	p-valor	Riesgo bajo (PCT basal < 1 ng/ml)	Riesgo alto (PCT basal ≥ 1 ng/ml)
<b>n</b>		9	34
<b>Sexo</b>	0,467		
Hombres		3 (33,3)	17 (50)
Mujeres		6 (66,7)	17 (50)
<b>Edad (años)</b>	0,531	64 ± 15	65 ± 14
<b>Clasificación de la sepsis *</b>	0,018		
Sepsis		7 (77,8)	10 (29,4)
Shock séptico		2 (22,2)	24 (70,6)
<b>Identificación microbiológica</b>	0,147	6 (66,7)	30 (88,2)
<b>Resultado microbiológico</b>			
Hongos		1 (16,7)	1 (3,3)
Virus		1 (16,7)	1 (3,3)
Bacterias *	0,034	4 (66,7)	28 (93,3)
<b>Mortalidad a los 28 días</b>	1,000	1 (11,1)	4 (11,8)
<b>PCT basal (ng/ml) *</b>	0,000	0,45 (0,12–0,65)	22,00 (5,75–47,50)
<b>SAPS 3</b>	0,215	58 (45,5–66)	61,5 (52,5–70,3)
<b>SOFA</b>			
Basal	0,202	5 (1,5–8,5)	6 (3–11)
48h	0,230	3 (0–6,5)	4 (2–9,3)
72h*	0,042	1,5 (0–4)	4 (2–7,3)
<b>Duración de la estancia en UCI (días)</b>	0,259	3 (2–8)	6 (3–9)
<b>Duración total del ingreso (días)</b>	0,169	11 (9–17)	20 (9–25)
<b>Duración de la antibioterapia (días) *</b>	0,022	9 (3–12)	14 (9–18)

Los valores se expresan como número (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). \* Diferencia estadísticamente significativa. PCT (procalcitonina), SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score III*), SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*), UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

Tabla 5. Características demográficas, clínicas y resultados analíticos de los individuos clasificados por el algoritmo como de buen pronóstico, mal pronóstico o pronóstico no decisivo

Variable	p-valor	Buen pronóstico	Mal pronóstico	Pronóstico no decisivo
<b>n</b>		19	9	15
<b>Sexo</b>	0,078			
Hombre		6 (31,6)	7 (77,8)	8 (53,3)
Mujer		13 (68,4)	2 (22,2)	7 (46,7)
<b>Edad (años)</b>	0,554	68 ± 12	64 ± 15	61 ± 17
<b>Clasificación de la sepsis</b>	0,104			
Sepsis		10 (52,6)	1 (11,1)	6 (40,0)
Shock séptico		9 (47,4)	8 (88,9)	9 (60,0)
<b>Identificación microbiológica</b>	0,497	15 (78,9)	7 (77,8)	14 (93,3)
<b>Resultado microbiológico</b>				
Hongos		1 (6,7)	1 (14,3)	0
Virus		1 (6,7)	0	1 (7,1)
Bacterias	0,441	13 (86,7)	6 (85,7)	13 (92,9)
<b>Mortalidad a los 28 días *</b>	0,005	1 (5,3)	4 (44,4)	0
<b>PCT basal (ng/ml)</b>	0,093	3,60 (0,45–37,00)	23,00 (13,65–51,50)	11,00 (1,70–29,00)
<b>SAPS 3</b>	0,116	58 (47–67)	70 (59,5–78)	61 (51–69)
<b>SOFA</b>				
Basal*	0,022	6 (2–8)	11 (6,5–12)	6 (3–7)
48h	0,070	4 (1–7)	10 (3,5–15)	4 (2–7)
72h*	0,004	2,5 (0,75–4)	8 (5–14,5)	2 (2–5)
<b>Duración de la estancia en UCI (días) *</b>	0,011	3 (2–7)	10 (5–14)	6 (3–8)
<b>Duración total del ingreso (días)</b>	0,385	11 (8–24)	21 (12,5–24)	20 (10–24)
<b>Duración de la antibioterapia (días)</b>	0,186	9 (8–14)	15 (7–22)	14 (11–21)

Los valores se expresan como número (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). \* Diferencia estadísticamente significativa. PCT (procalcitonina), SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score III*), SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*), UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).



**Figura 20. Gráfico de cajas (*box plot*) de la duración de estancia en UCI por grupos definidos por el algoritmo en la cohorte de validación**

Existe una diferencia significativa en la duración de la estancia en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) entre los grupos definidos por el algoritmo.

#### 4. Fase de validación: clasificación proporcionada por el algoritmo

De los 43 pacientes que se analizaron en la cohorte de validación, el algoritmo clasificó a 19 como de buen pronóstico, a 9 de mal pronóstico y a 15 como no decisivos. La clasificación que hizo el algoritmo respecto a la mortalidad a los 28 días fue estadísticamente significativa (test exacto de Fisher  $p = 0,005$ ) y se muestra en la tabla 6. El algoritmo mostró una sensibilidad del 80,0 % (IC del 95 %: 28,4–99,5), una especificidad del 86,8 % (IC del 95 %: 71,9–95,6), un valor predictivo positivo del 44,4 % (IC del 95 %: 13,7–78,8) y un valor predictivo negativo del 97,0 % (IC del 95 %: 84,7–100,0) al comparar el grupo de pacientes clasificados como de buen pronóstico y no decisivos frente a los de mal pronóstico.

Se decidió que todos los pacientes de alto riesgo seguirían el protocolo de las cinco determinaciones de PCT, incluso si habían sido clasificados de buen pronóstico, para no perder ninguna posible capacidad de explotación de la información.

- *Pacientes de buen pronóstico*

19 (44,2 %) pacientes fueron clasificados como de buen pronóstico, bien por sus niveles basales (n = 9, 47,4 %) o por el aclaramiento de PCT durante la secuenciación (n = 10, 52,6 %). A los 9 pacientes que presentaron una PCT basal inferior a 1 ng/ml no se les determinó más PCT, clasificándolos tras este resultado como de buen pronóstico. Entre los 10 pacientes que sí fueron monitorizados, al presentar una PCT basal igual o superior a 1 ng/ml, 7 (70 %) fueron clasificados de buen pronóstico a las 24 horas y 3 (30 %) a las 36 horas. Según el algoritmo, estos 10 pacientes podrían haber suspendido de manera segura la monitorización de PCT.

Además, podemos calcular el potencial ahorro de costes que proporcionaría este algoritmo considerando las mediciones de PCT. En primer lugar, los pacientes de bajo riesgo ya no necesitarían mediciones de PCT cada 24 horas, como es común en la UCI. Esto representa el 78,57 % de las pruebas de PCT. Si también incluimos a los pacientes de alto riesgo que se clasifican como de buen pronóstico después de las 24 o 36 horas, se lograría un ahorro adicional del 45,95 % en las pruebas de PCT.

Asimismo, sería razonable considerar innecesario determinar la PCT en la planta de hospitalización una vez que los pacientes han sido dados de alta de la UCI, ya que sus condiciones infecciosas se han resuelto. Por lo tanto, el ahorro en una prueba de alto coste como la PCT impactaría no sólo a la estancia dentro de la UCI, sino también en la actividad posterior. Además, todos estos cálculos se realizan sin considerar los costes asociados a calibraciones, controles de calidad diarios, tubos, material de extracción, personal médico, de enfermería, técnico y de apoyo.

Un paciente en este grupo, cuyo PCT basal fue de 0,46 ng/ml, falleció al día siguiente de su ingreso a la UCI debido a shock obstructivo, que fue la causa del ingreso, y no debido a la infección adquirida en la comunidad asociada que padecía.

- *Pacientes de mal pronóstico*

9 (20,9 %) pacientes fueron clasificados como de mal pronóstico de los cuales 4 (44,4 %) fallecieron. Estos 4 pacientes fueron clasificados como de mal pronóstico en su primera determinación de PCT, a las 6 horas. Los 5 restantes (55,6 %) progresaron en

algún momento (12, 24 o 36 horas) a un pronóstico no decisivo, pero su aclaramiento de PCT fue insuficiente para ser clasificados de buen pronóstico.

- *Pacientes de pronóstico no decisivo*

15 pacientes (34,9 %) fueron clasificados como de pronóstico no decisivo. Todos ellos tuvieron un aclaramiento de PCT entre el 21 % y el 28 % a las 24 o 36 horas, muy cerca del punto de corte establecido para pasar a buen pronóstico (30 %). En este grupo de pacientes no falleció ningún paciente.

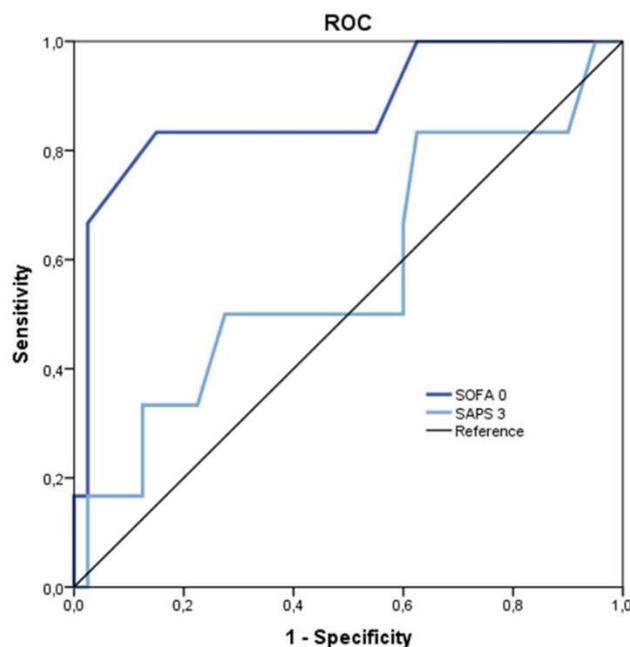
**Tabla 6. Clasificación del algoritmo frente a mortalidad a los 28 días**

			Mortalidad a los 28 días (M-28d)		Total
			No	Sí	
Clasificación final del algoritmo (CFA)	Buen pronóstico	% en CFA	18	1	19
		% en M-28d	94,7	5,3	100
	Mal pronóstico	% en CFA	5	4	9
		% en M-28d	55,6	44,4	100
	Pronóstico no decisivo	% en CFA	15	0	15
		% en M-28d	100	0	100
Total		% en CFA	38	5	43
		% en M-28d	88,4	11,6	100
			100	100	100

Los valores se expresan como número (%).

## 5. Escalas de gravedad

Se realizó un análisis ROC de las escalas de gravedad SAPS 3 y SOFA en la cohorte de validación. El área bajo la curva (AUC) para la escala SOFA fue de 0,88 (IC del 95 %: 0,69–1,0), lo que indica que es un buen método predictivo. En contraste, el AUC para la escala SAPS 3 fue de 0,58 (IC del 95 %: 0,31–0,85), indicando que no es una buena escala predictiva (figura 21). Los valores de sensibilidad y especificidad para los puntos de corte óptimos se muestran en la tabla 7.



**Figura 21. Curvas ROC de las escalas de gravedad SAPS 3 y SOFA basal (SOFA 0).**

El área bajo la curva (*Area Under the Curve –AUC–*) para la escala SOFA (*Sepsis Organ Failure Assessment*) indica un buen rendimiento predictivo, mientras que el AUC para la escala SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score III*), indica un rendimiento predictivo pobre.

**Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos del análisis ROC de las escalas de gravedad SAPS 3 y SOFA basal**

	Punto de corte	Índices		95 % CI	
<b>SAPS 3</b>	69,5	<b>Sensibilidad</b>	50	12	88
		<b>Especificidad</b>	73	56	85
		<b>VPP</b>	21	5	51
		<b>VPN</b>	91	75	98
<b>SOFA 0</b>	10,5	<b>Sensibilidad</b>	83	36	100
		<b>Especificidad</b>	85	70	94
		<b>VPP</b>	46	17	77
		<b>VPN</b>	97	85	100

Los valores de los índices se expresan en %. SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score III*), SOFA (*Sepsis Organ Failure Assessment*), VPP (valor predictivo positivo), VPN (valor predictivo negativo).

## 6. Aplicación en BioCritic

BioCritic es un Centro de Investigación Biomédica en Cuidados Críticos de la Universidad de Valladolid. Está reconocido como Unidad de Investigación Consolidada por parte de la Junta de Castilla y León, es un Grupo de Investigación Reconocido de la Universidad de Valladolid y forma parte de la Red de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Salud Carlos III.

En su página web, <https://biocritic.es/pronostico-sepsis/>, se encuentra el algoritmo diseñado y validado en este estudio, disponible para su uso. Al introducir la fecha y la hora de la primera determinación de PCT, es decir, la basal o a tiempo 0, y su valor, la página te indica a qué hora debes realizar la siguiente extracción sanguínea. Al ingresar los datos de la PCT a las 6 horas, el sistema calcula la diferencia relativa y absoluta con el resultado previo, proporcionando información sobre ese resultado y la fecha y hora de la siguiente determinación, es decir, la PCT a las 12 horas. Así sucesivamente hasta completar las cinco determinaciones o hasta que el paciente es clasificado como de buen pronóstico, en cuyo caso, se finaliza el programa. La figura 22 muestra la interfaz de usuario.

The image shows a web-based user interface for a decision algorithm. It is contained within a rounded rectangular box with a light gray background and a thin green border. At the top, there is a text label "Determinación inicial . Por favor, introduce la fecha y la hora:" followed by a date and time input field with a placeholder "dd/mm/aaaa --:--" and a small square icon. Below this, there are four distinct sections, each separated by a horizontal dashed line. Each section consists of a text label, an input field, and a button. The sections are: 1. "Determinación a las 6 horas" with label "PTC6:", input field, and button "Calcular pronóstico a las 6 horas". 2. "Determinación a las 12 horas" with label "PTC12:", input field, and button "Calcular pronóstico a las 12 horas". 3. "Determinación a las 24 horas" with label "PTC24:", input field, and button "Calcular pronóstico a las 24 horas". 4. "Determinación a las 36 horas" with label "PTC36:", input field, and button "Calcular pronóstico a las 36 horas".

**Figura 22.** Interfaz de usuario del algoritmo de decisión *Algorithm based on early PCT (procalcitonin) monitoring to predict the prognosis of patients with sepsis* de la página web de BioCritic <sup>108</sup>.



## **VII. DISCUSIÓN**



El trabajo presentado es un estudio combinado y secuencial, retrospectivo en su desarrollo y prospectivo en su validación. Mediante el análisis retrospectivo de los datos de concentración de PCT durante el ingreso de pacientes con sospecha de sepsis en la UCI del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, se elaboró un modelo de variación de la PCT a lo largo del tiempo. Este modelo mostraba diferencias significativas en la evolución de dicha proteína según los pacientes sobrevivieran o no. Con estos datos, se formuló un algoritmo basado en el cálculo de las diferencias porcentuales o absolutas entre determinaciones puntuales en el tiempo. Este algoritmo era capaz de distinguir a los pacientes con buena evolución de aquellos con mala evolución y clasificaba a los pacientes en función de dichos parámetros.

Posteriormente, se decidió evaluar el algoritmo propuesto de manera prospectiva en una cohorte similar. Para ello, se realizó una validación con pacientes con sepsis ingresados en la UCI del Hospital Universitario Infanta Leonor de Vallecas, a quienes se les aplicó el protocolo propuesto. El resultado fue que el algoritmo consiguió distinguir de forma significativa a aquellos pacientes que evolucionan bien de aquellos que no lo hacen y tienen una alta probabilidad de fallecer.

Este trabajo, por tanto, pretende proporcionar al clínico una herramienta sencilla y útil que le ayude en el manejo de los pacientes sépticos. Así mismo, busca racionalizar el uso de esta prueba, reduciendo costes y maximizando su rendimiento diagnóstico.

Los hallazgos más relevantes de este estudio son los siguientes:

1. En la cohorte de desarrollo, los pacientes con mal pronóstico experimentaron un aumento de 4,7 ng/ml en los niveles de PCT por hora mientras que los pacientes con buen pronóstico mostraron niveles de PCT que se mantuvieron relativamente constantes.
2. El uso de un algoritmo basado en la determinación de PCT en momentos específicos (0, 6, 12, 24 y 36 horas) y el cálculo de la variación entre mediciones consecutivas puede ser útil para identificar a los pacientes sépticos con mayor riesgo de complicaciones o mala evolución.

3. El uso de este algoritmo para manejar pacientes con sepsis podría suponer un ahorro de costes sanitarios, principalmente en términos de estancia en la UCI, tratamientos y gastos relacionados con personal médico, de enfermería y de apoyo.
4. Además, mediante la implementación de este algoritmo de una forma sencilla en el sistema informático del laboratorio, se podrían reducir significativamente las pruebas innecesarias de PCT, lo que llevaría a una gestión más eficiente del laboratorio y un ahorro potencial de aproximadamente el 79,50 % de las pruebas de PCT. Además del ahorro específico del reactivo de PCT, también reduciríamos los costes asociados con otros gastos relacionados con el laboratorio, como calibradores, controles de calidad diarios, tubos y recipientes, y personal médico, de enfermería, técnico y de apoyo.

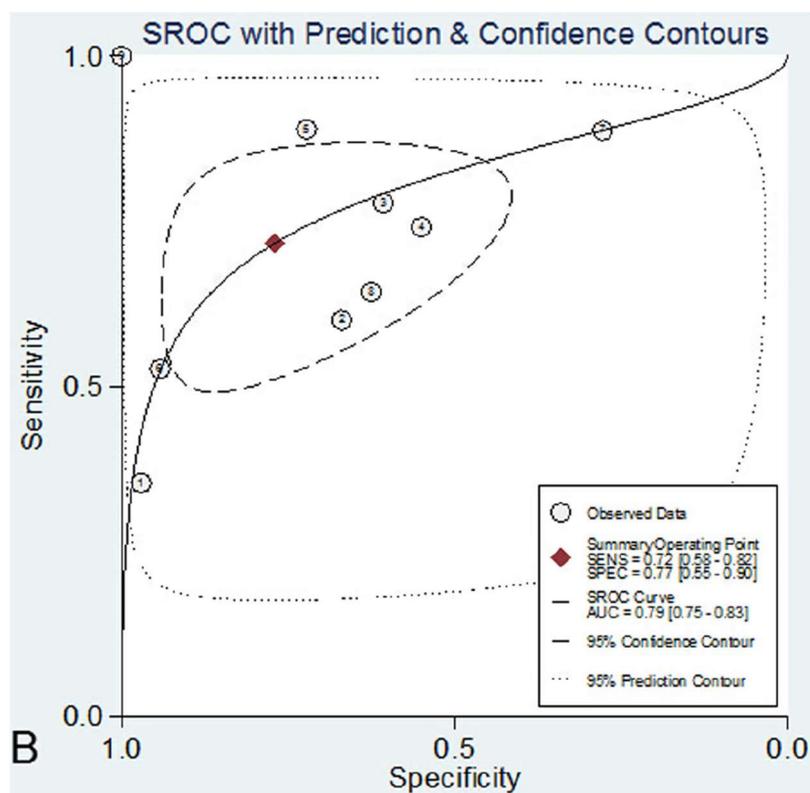
## 1. Desarrollo de un algoritmo basado en la monitorización de PCT en momentos específicos para ayudar al manejo del paciente con sepsis

Varios estudios han demostrado que la falta de disminución de la PCT sérica se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con sepsis <sup>55,109,110</sup>.

Liu y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 25 conjuntos de datos de 23 estudios sobre el valor pronóstico de la PCT en pacientes adultos con sepsis. Concluyeron que tanto las concentraciones aisladas de PCT como la falta de eliminación están fuertemente asociadas con la mortalidad por todas las causas en pacientes sépticos. Además, determinaron que su estudio ofrece información adicional para el uso clínico de la PCT, que va más allá del diagnóstico de infecciones y de la orientación en la terapia antibiótica.

En este metaanálisis, se observó que la falta de aclaramiento de la PCT sérica podría predecir la mortalidad por sepsis. De hecho, concluyen que la no eliminación de PCT emerge como un potencial indicador para predecir el pronóstico en la sepsis. En sus resultados, obtuvieron una odds ratio (razón de riesgo) agrupada de 3,05 para la mortalidad (IC del 95 %; 2,35–3,95) y un área bajo la curva SROC general (*Summary Receiver Operator Characteristic –SROC– Curve*) de 0,79 (IC del 95 %; 0,75–0,83), mayor que los resultados de metaanálisis publicados sobre troponinas y eliminación de lactato. Además, la heterogeneidad entre estudios fue aceptable ( $I^2 = 37,9\%$ ), lo que reforzaba la fiabilidad de sus resultados.

Sin embargo, concluyeron que el nivel inicial de PCT tiene un valor pronóstico limitado en pacientes con sepsis. La sensibilidad y especificidad agrupadas fue de 0,72 (IC del 95 %; 0,63–0,79) y 0,62 (IC del 95 %; 0,49–0,73), respectivamente. El área total bajo la curva SROC fue solo de 0,73 (IC del 95 %; 0,69–0,77) <sup>109</sup>.



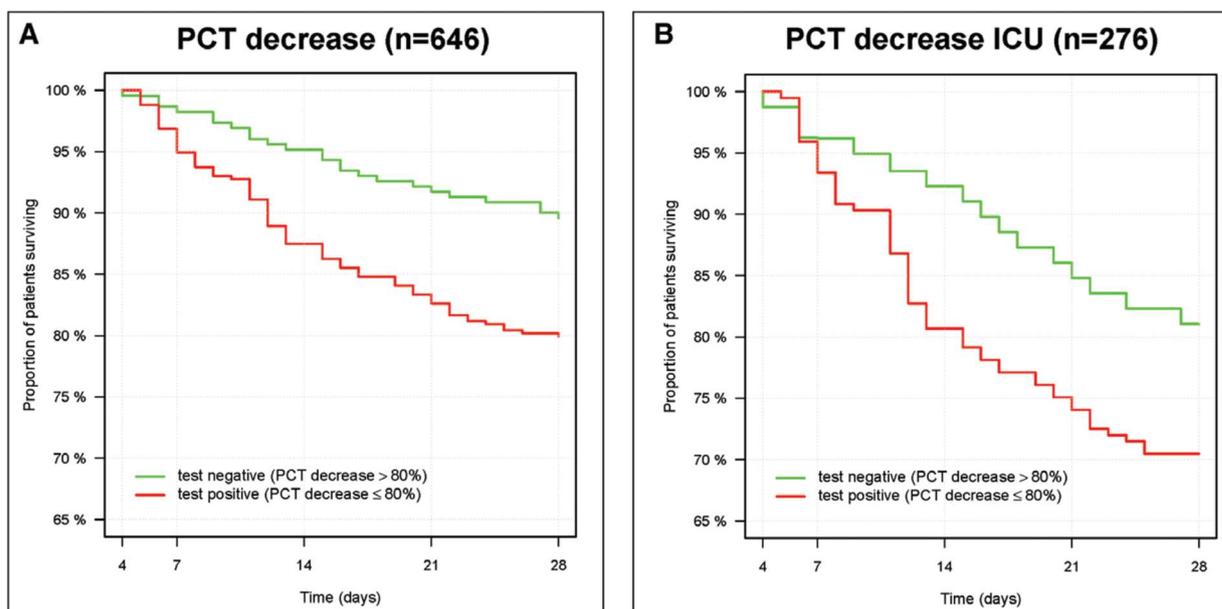
**Figura 23. Resumen de la curva característica operativa del receptor (SROC) de los estudios incluidos para la no depuración de procalcitonina<sup>109</sup>.**

Schuetz, Birkhahn y colaboradores demostraron en el estudio MOSES (*Multicenter Procalcitonin MONitoring Sepsis –MOSES– Study*) que la incapacidad para disminuir la PCT sérica en más del 80 % es un predictor significativo e independiente de la mortalidad, y puede ser útil en el manejo de pacientes con sepsis.

El objetivo de este extenso estudio fue validar prospectivamente si la incapacidad de reducir la concentración de PCT sérica en más del 80 % entre el nivel inicial y el día 4 se asociaba con un aumento en la mortalidad por todas las causas a los 28 días en una gran población de pacientes con sepsis en Estados Unidos. El estudio MOSES fue un ensayo clínico observacional multicéntrico prospectivo y ciego que incluyó 13 Servicios de Urgencias y UCI, donde se midió la PCT a los pacientes diariamente durante 5 días.

Los autores encontraron que la tasa de mortalidad fue casi el doble en los pacientes que no redujeron su PCT en más del 80 % desde el inicio hasta el día 4, en comparación con aquellos que sí lo hicieron (20 % frente a 10 %;  $p = 0,001$ ). Las medidas pronósticas para este punto de corte mostraron una sensibilidad del 77 % (IC del 95 %, 69–85) con

una especificidad del 39 % (IC del 95 %, 35–43), un valor predictivo negativo del 90 % (IC del 95 %, 86–94) y un valor predictivo positivo del 20 % (IC del 95 %, 16–24).



**Figura 24. Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier** <sup>55</sup>.

Curvas de supervivencia comparando los pacientes con una disminución de procalcitonina (PCT) de al menos el 80 % (rojo, grupo de alto riesgo) y los pacientes con una disminución de PCT > 80% (verde, grupo de bajo riesgo) en la población general (A) y en pacientes en la unidad de cuidados críticos (ICU, por sus siglas en inglés) al día 4 (B).

Además del análisis principal, también evaluaron el valor pronóstico del cambio a corto plazo en la PCT entre el inicio y el día 1. Entre los 752 pacientes disponibles para el análisis, aquellos que fallecieron presentaron un aumento promedio del 30 % (IC del 95 %, 15–47) en comparación con un cambio del 0 % (IC del 95 %, –7 a 6) en los que sobrevivieron ( $p < 0,001$ ). El área bajo la curva para el aumento a corto plazo fue de 0,64 (IC del 95 %, 0,59–0,69). Al estratificar a los pacientes según un aumento inicial en PCT desde el inicio hasta el día 1 ( $n = 323$ ) frente a una disminución ( $n = 429$ ), los pacientes con un aumento en PCT tuvieron una mortalidad casi tres veces mayor (29 % frente a 12 %;  $p < 0,0001$ ) <sup>55</sup>.

Magrini y colaboradores evaluaron la utilidad diagnóstica y pronóstica de la PCT en pacientes ingresados en el Servicio de Urgencias con signos de infección. Se trata de un estudio prospectivo observacional en el que se reclutaron 261 pacientes y se investigó

el valor pronóstico de las determinaciones repetidas de PCT para predecir la mortalidad hospitalaria.

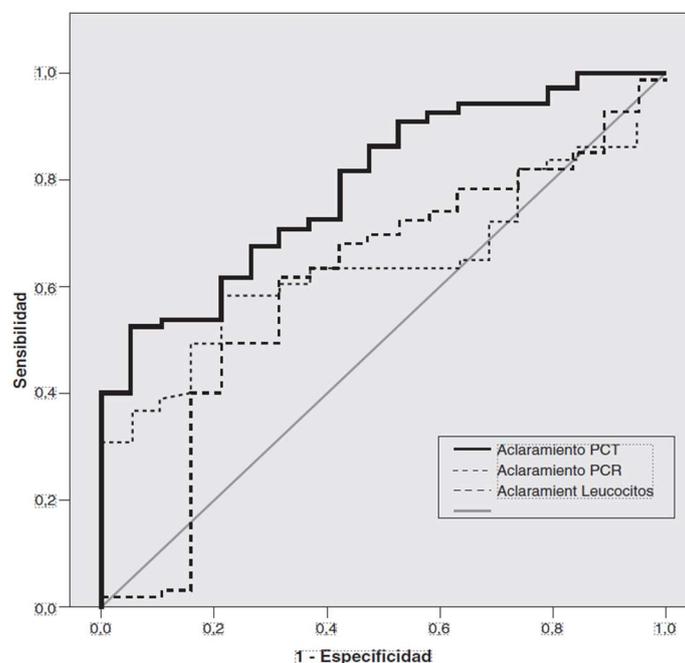
Se midieron los niveles de PCT al ingreso y 5 días después del inicio de la antibioterapia. El valor medio de PCT en los pacientes con sepsis que fallecieron aumentó en el quinto día en comparación con el valor basal, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, el aumento de PCT en el quinto día se identificó como un factor independiente de mortalidad (OR = 1,29;  $p < 0,02$ ) en pacientes sépticos. Al analizar la diferencia en los niveles de PCT entre el quinto día y el valor basal, se observó que el incremento porcentual era un fuerte predictor de mortalidad hospitalaria. Además, la combinación de este incremento con el valor basal de PCT mostró un área bajo la curva de 0,89 en la predicción de mortalidad en pacientes sépticos.

Calcularon un incremento porcentual medio del 28 % y usaron este valor como punto de corte arbitrario. Observaron que los pacientes que experimentaron una disminución en su PCT superior al 28 % tuvieron una tasa de mortalidad significativamente más baja en comparación con aquellos que no alcanzaron esta reducción ( $p < 0,004$ ). Concluyen que este hallazgo podría ser de gran importancia, ya que sugiere establecer un porcentaje de disminución de PCT como punto de corte durante la terapia. Este umbral indicaría que, por debajo de cierto nivel, podríamos tener garantías de que no se producirán muertes relacionadas con la infección <sup>110</sup>.

Una disminución de la PCT a lo largo del tiempo sugiere que el paciente está respondiendo a la terapia antimicrobiana. En cambio, niveles persistentes o crecientes de PCT en pacientes sépticos se asocian con un mal pronóstico o una evolución desfavorable. Suberviola y colaboradores observaron en un estudio prospectivo observacional con 88 pacientes en shock séptico ingresados en UCI que la determinación seriada de PCT es un mejor predictor del pronóstico que las mediciones aisladas.

Los pacientes con un incremento en los valores de PCT presentaron una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con aquellos que mostraron un descenso en los mismos (58,8 % frente al 15,4 %,  $p < 0,01$ ). El aclaramiento de PCT mostró la mejor

área bajo la curva ROC para el pronóstico (0,79), superior a los logrados por la PCR (0,64) y los leucocitos (0,60). Una eliminación del 70 % a las 48–72 horas permitió discriminar la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94,7 % y una especificidad del 53 %<sup>58</sup>.



**Figura 25. Análisis de curvas ROC para valorar la precisión en la detección de la supervivencia hospitalaria del aclaramiento de los marcadores<sup>58</sup>.**

PCT (procalcitonina), PCR (proteína C reactiva).

Es un hecho reconocido que el uso de algoritmos basados en la PCT sérica está asociado con una reducción de la mortalidad y una disminución en la exposición total a antibióticos<sup>111–113</sup>.

En 2010, Bouadma y colaboradores concluyeron en el ensayo PRORATA que guiar la terapia antibiótica para tratar infecciones bacterianas en pacientes no quirúrgicos ingresados en la UCI mediante los niveles de PCT podría reducir la exposición a antibióticos y la presión selectiva sin aparentes efectos adversos. Este ensayo fue multicéntrico, prospectivo, de grupos paralelos (PCT n = 307 y grupo control n = 314) y abierto.

En el grupo de PCT, la antibioterapia se inició o suspendió en función de unos rangos predefinidos de concentraciones de PCT. El grupo de control recibió antibióticos según las guías vigentes en ese momento. La mortalidad de los pacientes en el grupo de PCT

fue similar a la del grupo de control a los 28 días (21,2 % frente a 20,4 %). Sin embargo, la duración de la antibioterapia en los pacientes del grupo de PCT fue más corta que la del grupo de control ( $14,3 \pm 9,1$  frente a  $11,6 \pm 8,2$  días) <sup>113</sup>. Guiarse con PCT para ajustar la terapia antibiótica, como sugiere este estudio, sigue recomendándose en la última Campaña de Supervivencia a la Sepsis.

En nuestra investigación, al ajustar un primer modelo para estimar el efecto de cada hora sobre la concentración sérica de PCT, se observó que, en la cohorte de desarrollo, los pacientes con mal pronóstico experimentaron un aumento de 4,7 ng/ml por hora en los niveles de PCT. Por contra, los pacientes con buen pronóstico mostraron niveles de PCT que se mantuvieron relativamente constantes. Posteriormente, se realizó un segundo modelo utilizando únicamente las determinaciones realizadas a las 6, 12 y 24 horas, con el fin de identificar los puntos temporales adecuados para monitorizar a los pacientes.

Con los resultados de estos análisis, se evaluó la eficacia de cinco algoritmos basados en la secuenciación de PCT a las 6, 12 y 24 horas para predecir el pronóstico en pacientes sépticos. Estos cinco algoritmos se ensayaron en todos los pacientes y en una subpoblación cuya PCT basal fue mayor o igual a 1 ng/ml. El quinto algoritmo evaluado fue el que finalmente se seleccionó para validarlo de manera prospectiva en pacientes con una PCT basal igual o superior a 1 ng/ml. La elección de este algoritmo se basó tanto en su buen rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad del 88,9 % y especificidad del 80,0 %, como en su simplicidad, ya que utiliza el mismo porcentaje para el incremento y el decremento.

Este algoritmo considera al paciente como de mal pronóstico si el aumento entre determinaciones consecutivas desde el tiempo 0 es de más del 30 % o 0,45 ng/ml, y como de buen pronóstico si existe una disminución mayor al 30 % entre las 6–12 horas o las 12–24 horas. Es decir, el algoritmo es capaz de determinar a las 6 horas si el paciente está evolucionando mal (mal pronóstico), pero hasta las 12 horas no puede determinar si está evolucionando bien (buen pronóstico).

Aunque un paciente en el grupo de bajo riesgo (PCT basal inferior a 1 ng/ml) falleció al día siguiente de su ingreso en la UCI debido al shock obstructivo que motivó su

ingreso, podemos concluir que el punto de corte de 1 ng/ml sí parece ser eficaz para descartar a los pacientes de bajo riesgo, quienes tienen menos probabilidades de evolucionar de manera adversa y desarrollar complicaciones. De hecho, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la clasificación de sepsis, identificación microbiológica bacteriana, puntuación SOFA a las 72 horas y duración de la terapia antibiótica entre los pacientes clasificados como de bajo riesgo y alto riesgo. Sin embargo, podría ser interesante monitorizar a todos los pacientes sépticos utilizando el algoritmo, independientemente de la concentración basal de PCT, para obtener información sobre su evolución.

Aunque el algoritmo se desarrolló inicialmente para un período de 24 horas, ya que durante ese tiempo se observaron diferencias significativas entre los grupos de mal y buen pronóstico de la cohorte de desarrollo, se consideró que sería interesante realizar una determinación adicional a las 36 horas en el estudio prospectivo. Esto se debe a que la vida media de la PCT es de aproximadamente 24 horas. Por tanto, el diseño del estudio prospectivo incluyó cinco determinaciones de PCT (basal, 6, 12, 24 y 36 horas). Además, se decidió que todos los pacientes de alto riesgo (PCT basal igual o superior a 1 ng/ml) seguirían el protocolo completo de cinco determinaciones de PCT, incluso si el algoritmo los había clasificado como de buen pronóstico, para asegurar la máxima cantidad de información.

Consideramos que el hallazgo más importante de este estudio es que un aumento o la falta de aclaramiento de PCT en puntos temporales específicos se asocian con una mayor mortalidad en pacientes con sepsis. Nuestro algoritmo puede detectar y predecir, dentro de las primeras 36 horas de ingreso, qué pacientes sépticos tienen una probabilidad mayor de tener un peor pronóstico y, por lo tanto, deberían ser controlados más estrechamente. Estos pacientes posiblemente requerirán un enfoque terapéutico alternativo al que están recibiendo.

La clasificación realizada por el algoritmo respecto a la mortalidad a los 28 días en la cohorte de validación resultó estadísticamente significativa. El algoritmo mostró una sensibilidad del 80,0 %, una especificidad del 86,8 %, un valor predictivo positivo del 44,4 % y un valor predictivo negativo del 97,0 %, al comparar los pacientes clasificados como de buen pronóstico y no decisivos con los de mal pronóstico.

Es relevante que los cuatro pacientes que fallecieron y fueron monitorizados con la determinación secuencial de PCT fueron clasificados por el algoritmo como de mal pronóstico ya a las 6 horas. Por lo tanto, creemos que la determinación precoz de PCT es útil para identificar pacientes de alto riesgo. Los cinco pacientes restantes, clasificados también como de mal pronóstico pero que no fallecieron (es decir, los falsos positivos del algoritmo), progresaron en algún momento (12, 24 o 36 horas) a un pronóstico no decisivo. Sin embargo, su aclaramiento de PCT fue insuficiente para ser clasificados como de buen pronóstico. El algoritmo sigue evaluando hasta que la disminución sea suficiente para clasificar al paciente como de buen pronóstico. Una vez alcanzado este punto, el algoritmo considera que no es necesario continuar con las determinaciones de PCT.

Quince pacientes fueron clasificados como de pronóstico no decisivo. Todos ellos mostraron un aclaramiento de PCT entre el 21 % y el 28 % a las 24 o 36 horas, cercano al punto de corte establecido para considerar a un paciente como de buen pronóstico (30 %), y ninguno de ellos falleció. En el caso de estos pacientes clasificados como de pronóstico no decisivo, podría ser necesario considerar que, aunque no son de mal pronóstico, tampoco se pueden clasificar claramente como de buen pronóstico. Es decir, podrían requerir una vigilancia más estrecha en comparación con aquellos clasificados como de buen pronóstico, o considerar factores adicionales como la insuficiencia renal, que podría estar mermando su capacidad para aclarar la PCT sérica.

Hasta donde se sabe, este es el primer estudio que desarrolla un algoritmo basado en la evolución temporal de la PCT sérica en pacientes con sepsis, permitiendo su clasificación y ofreciendo una predicción fiable del pronóstico durante las primeras 36 horas de ingreso. Nuestro análisis es consistente con investigaciones previas y respalda la utilidad pronóstica de la medición seriada de PCT. Sin embargo, nuestro estudio subraya la importancia no solo del aclaramiento de PCT, como se observó en estudios previos, sino también de la dinámica de cómo y en qué medida cambia la PCT sérica en momentos específicos.

Además, es interesante destacar que, en nuestro estudio, el algoritmo demostró ser un mejor predictor de mortalidad que la escala de gravedad SAPS 3 y similar al SOFA basal. Esto sugiere que la determinación de los niveles de PCT sérica podría no solo

guiar la terapia antimicrobiana, como se menciona en la última Campaña de Supervivencia de Sepsis, sino también servir como una herramienta pronóstica complementaria y de apoyo para el clínico.

Por otro lado, se observó que los niveles basales de PCT en el grupo de mal pronóstico fueron más altos que en el grupo de buen pronóstico, con valores intermedios en el grupo definido como no decisivo. Aunque esto es totalmente lógico, lo interesante es que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Este hallazgo sugiere que la determinación aislada de PCT basal no es tan crucial como lo es su evolución a lo largo del tiempo.

En relación con la clasificación de los pacientes realizada por el algoritmo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones SOFA basal y a las 72 horas entre los grupos de buen pronóstico, mal pronóstico y no decisivo. Es decir, lo que el algoritmo predice acerca de los pacientes se corrobora con la observación clínica, que se basa en el estado mental, la función renal y hepática, la coagulación, y la capacidad respiratoria y cardiovascular. Además, los pacientes clasificados como de mal pronóstico tuvieron una estancia más prolongada en la UCI en comparación con los demás. Este hallazgo demuestra que ser clasificado como de mal pronóstico por nuestro algoritmo no solo indica un mayor riesgo de mortalidad, sino que también implica una recuperación más lenta y complicada, requiriendo una estancia prolongada en la UCI.

Creemos que desarrollar una aplicación para facilitar la implementación del algoritmo podría ser una herramienta valiosa para los clínicos en el manejo de pacientes con sepsis.

## **2. Uso eficiente de los recursos sanitarios**

El uso apropiado de los recursos sanitarios es fundamental para garantizar la eficiencia y sostenibilidad de los sistemas de salud. Sin embargo, no solo es una cuestión de gestión eficiente, sino también una cuestión ética fundamental.

La Medicina de Laboratorio es posiblemente la actividad médica que cuantitativamente aporta mayor volumen de información para el cuidado de la salud. Desde hace años, la demanda de pruebas de laboratorio está aumentando de manera desproporcionada en relación con la actividad médica. Se ha estimado que 6,8 mil millones de dólares del cuidado médico en los Estados Unidos involucran pruebas y procedimientos innecesarios que no mejoran la atención al paciente e incluso pueden perjudicarlo <sup>114</sup>.

Los esfuerzos por gestionar de forma eficiente el laboratorio son una tarea cada vez más relevante para los facultativos encargados de la Medicina de Laboratorio. En 2018, Rubinstein y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de las mejores prácticas en este ámbito, abarcando 51 estudios. Esta revisión evaluó la efectividad de diversas prácticas destinadas a promover la utilización adecuada de pruebas de laboratorio clínico.

La revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo el método de ciclo A6 de las Mejores Prácticas en Medicina de Laboratorio del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Estados Unidos. Los estudios evaluaron una variedad de prácticas tales como la petición electrónica, los sistemas o herramientas de apoyo a decisiones clínicas, la educación, la retroalimentación, la revisión de pruebas, las pruebas reflejas y los equipos multidisciplinarios en la utilización de pruebas de laboratorio, tanto de forma individual como combinada. Los resultados evaluados incluyeron medidas como el número de pruebas ordenadas/realizadas y su coste, así como resultados relacionados con el paciente, como la duración de la estancia hospitalaria, las tasas de readmisión, la morbilidad y la mortalidad. Este estudio proporciona recomendaciones prácticas basadas en la evidencia para mejorar la utilización de pruebas de laboratorio clínico, optimizando así la práctica clínica y mejorando los resultados tanto a nivel del sistema como para los pacientes <sup>67</sup>.

En 2019, Harb y colaboradores presentaron un estudio sobre la mejora de la utilización de pruebas de laboratorio en el sistema de salud multihospitalario de Yale New Haven, EEUU, durante el período de 2015 a 2017. Las intervenciones se centraron en reducir pruebas obsoletas o mal utilizadas, solicitudes duplicadas y pruebas rutinarias diarias. Las acciones llevadas a cabo incluyeron modificaciones en el sistema de petición

electrónica, implementación de paneles de control de utilización de pruebas y programas de educación/formación médica continua. Se evaluaron medidas como el volumen de solicitud de pruebas, ahorro de sangre extraída y reducción de costes. Se logró una reducción significativa en la utilización de pruebas para varios analitos obsoletos o mal utilizados, y las restricciones estrictas contribuyeron a reducir considerablemente las órdenes duplicadas. Las sesiones educativas resultaron en una disminución de las órdenes diarias de pruebas rutinarias y un aumento en el ahorro de sangre.

Durante el período del estudio, se logró un ahorro aproximado de 100.000 dólares. Los autores concluyeron que un enfoque multidisciplinar basado en la evidencia puede lograr reducciones significativas en pruebas clínicas de bajo valor individual. Esto se traduce en ahorros económicos y de recursos como la sangre de los pacientes, lo que no solo mejora la calidad percibida, sino que también puede evitar anemizaciones, especialmente en pacientes ingresados <sup>115</sup>.

Nuestro estudio sugiere que el algoritmo desarrollado puede contribuir a un ahorro significativo al reducir determinaciones innecesarias de PCT en pacientes cuyo pronóstico se considera favorable, ya que éstas no aportarían valor adicional. Optimizar el uso de las pruebas de PCT ejemplifica cómo implementar estrategias adecuadas en el manejo de pacientes, al tiempo que se contribuye a una gestión más eficiente de los recursos sanitarios.

Mediante la implementación de este algoritmo, se podrían reducir las determinaciones de PCT innecesarias, con un ahorro potencial de alrededor del 79,50 % de estas pruebas, logrando una gestión más eficiente del laboratorio. Además de los ahorros específicos en las pruebas de PCT, es decir, lo que cuesta directamente la prueba de PCT, también se reducirían los costes asociados con otros gastos del laboratorio, como son los reactivos accesorios necesarios, los calibradores, los controles de calidad diarios, los tubos y contenedores, y el personal facultativo, de enfermería, técnico y de apoyo.

Si además consideramos los recursos y costes sanitarios adicionales fuera del laboratorio, necesarios para tratar a un paciente con sepsis en la UCI, podríamos

afirmar que el uso de este algoritmo para ayudar al manejo de estos pacientes podría proporcionar un ahorro económico verdaderamente significativo. Esta afirmación se sustentaría principalmente en la potencial reducción de la estancia en la UCI, así como en los costes asociados con tratamientos y personal médico, de enfermería y de apoyo.

### **3. Limitaciones**

La principal limitación de este estudio sería su tamaño muestral reducido. Sin embargo, el número de pacientes sí fue el suficiente para realizar un análisis estadístico que arrojó resultados estadísticamente significativos.

Otra limitación podría ser que en la fase de desarrollo se dispuso y recopilaron menos datos sobre la población de estudio que durante la fase de validación. Sin embargo, ninguno de los datos adicionales se utilizó para desarrollar y validar el algoritmo, ya que éste se centra en la evolución temporal de la concentración de PCT sérica en relación con la mortalidad.

El diseño en un único centro podría considerarse una limitación significativa de este estudio. No obstante, se realizó un esfuerzo importante en el diseño del estudio de validación para mitigar esta limitación, de modo que pudiera describirse como "universal". El algoritmo se probó en dos hospitales diferentes, utilizando analizadores y métodos de medición distintos. De esta forma, sus conclusiones podrían reflejar mejor la realidad de la determinación de la PCT, que es que se realiza en diferentes hospitales con metodologías y analizadores diversos.

El hecho de validar el algoritmo en diversos entornos clínicos y con diferentes equipos ayuda a demostrar su robustez y aplicabilidad, lo que refuerza la confianza en los resultados obtenidos. A pesar de esta limitación, los esfuerzos realizados para asegurar una validación externa proporcionan una base sólida para futuros estudios más amplios y multicéntricos que puedan confirmar y expandir estos hallazgos.

Por tanto, a pesar de estas limitaciones, consideramos que los hallazgos del estudio son interesantes y representan un punto de partida valioso para investigaciones futuras. Sería beneficioso realizar estudios más grandes y/o multicéntricos para

confirmar y ampliar estos resultados, asegurando así una mejor comprensión y aplicabilidad del algoritmo propuesto a la práctica clínica.

#### **4. Fortalezas**

Hasta donde hemos podido comprobar, esta es la primera vez que se propone el seguimiento de un paciente con sepsis a través de un modelo matemático basado en la monitorización y variación de la concentración de PCT a lo largo del tiempo.

Los beneficios potenciales de este algoritmo tienen una doble orientación: clínica y de laboratorio.

##### **Beneficio clínico**

La utilización del algoritmo propuesto permitiría un seguimiento más estrecho del paciente séptico en las primeras horas, que son las más críticas. Implementar un tratamiento adecuado en este periodo tiene un efecto directo sobre la supervivencia de estos pacientes.

Además, el algoritmo puede ayudar a identificar precozmente a aquellos pacientes con mayor riesgo de una evolución desfavorable, permitiendo ajustar su tratamiento y actuaciones terapéuticas de manera individualizada.

##### **Beneficio para el laboratorio**

La implementación del algoritmo en el SIL permitiría una gestión más eficiente de la prueba PCT. En primer lugar, se podría configurar un perfil en el sistema de petición electrónica de modo que, al solicitarlo, el propio sistema generara automáticamente cinco peticiones con las horas adecuadas en las que determinar PCT para que el algoritmo pudiera trabajar y generar un resultado interpretativo. De esta manera, se garantizaría la realización de las pruebas necesarias.

En segundo lugar, se evitaría la solicitud innecesaria de pruebas de PCT. Se podría establecer una regla lógica en el sistema de petición electrónica para alertar al clínico solicitante si el paciente tiene un resultado previo de “paciente séptico de buen pronóstico” en las últimas 24 horas.

Todo ello conduciría a una gestión más eficiente de los recursos sanitarios y, en consecuencia, a un ahorro de costes beneficiando al paciente.

## **VIII. CONCLUSIONES**



1. El algoritmo desarrollado y validado, basado en la secuenciación de PCT en pacientes sépticos ingresados en la UCI, establece mediciones en los tiempos 0, 6, 12, 24 y 36 horas. Este algoritmo, que calcula la diferencia entre estas determinaciones, es útil para identificar no solo a los pacientes que probablemente evolucionarán desfavorablemente y presentarán complicaciones, sino también a aquellos que evolucionarán favorablemente, lo que permite desescalar tratamientos o reducir estancias en la UCI.
2. Los pacientes con mal pronóstico presentaron un aumento de 4,7 ng/ml en los niveles de PCT por hora, mientras que la evolución de los niveles de PCT se mantenía relativamente constante en los pacientes de buen pronóstico.
3. Implementando este algoritmo en el SIL conseguiríamos reducir el número de pruebas de PCT innecesarias consiguiendo una gestión más eficiente del laboratorio.
4. Usar este algoritmo como ayuda adicional al clínico para el manejo del paciente con sepsis, podría brindar un ahorro económico significativo al gestionar mejor los recursos sanitarios como son la estancia en UCI, los tratamientos o el personal.



## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Geroulanos S, Douka E. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Med* [Internet]. 2006;32:2077. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:37084190>
2. Botero J, Pérez MCF. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. In 2012. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:7586017>
3. García de Guadiana Romualdo L, Guillén Campuzano E. APORTACION DEL LABORATORIO CLÍNICO PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN/SEPSIS. 2018.
4. Pixabay. Busto de Hipócrates [Internet]. Pixabay. [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://pixabay.com/es/vectors/hip%C3%B3crates-busto-retrato-l%C3%ADnea-arte-5660772/>
5. Orfanos CE. From Hippocrates to modern medicine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2007;21(6):852–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2007.02273.x>
6. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2007;20(4):345–52. Available from: <http://europemc.org/abstract/MED/17609592>
7. Cem G, Irving K. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jul 7;340(6):448–54. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>
8. Béclard A, Chomel, Cloquet H, Cloquet J, Orfila M. Nouveau Dictionnaire de Médecine, Chirurgie, Pharmacie, Physique, Chimie, Histoire Naturelle, etc. [Internet]. 1834 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://catalog.hathitrust.org/Record/009648013>
9. Busch DWH, Dieffenbach JF, Hecker JFC, Horn E, Jüngken JC, Link HF, et al. *Encyclopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften* [Internet]. 1843 [cited 2024 Jul 9]. Available from: [https://books.google.com.gt/books?id=5LSgEDgqhUQC&source=gbs\\_book\\_other\\_versions\\_r&cad=3](https://books.google.com.gt/books?id=5LSgEDgqhUQC&source=gbs_book_other_versions_r&cad=3)
10. National Library of Medicine. Sir William Osler [Internet]. National Library of Medicine. [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101433780-img>
11. National Library of Medicine. Hugo Schottmüller [Internet]. National Library of Medicine. [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101428026-img>
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016. p. 801–10.

13. Vincent JL, 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* [Internet]. 2006;34(2). Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/02000/Sepsis\\_in\\_European\\_intensive\\_care\\_units\\_\\_Results.10.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/02000/Sepsis_in_European_intensive_care_units__Results.10.aspx)
14. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA* [Internet]. 2008 May 21;299(19):2294–303. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.299.19.2294>
15. Pugin J, Meisner M, Léon A, Gendrel D, Fernández López A. Guía para el uso clínico de la Procalcitonina (PCT). 2011.
16. 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* [Internet]. 2003;31(4). Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2003/04000/2001\\_sccm\\_esicm\\_accp\\_ats\\_sis\\_international\\_sepsis.38.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2003/04000/2001_sccm_esicm_accp_ats_sis_international_sepsis.38.aspx)
17. 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. Vol. 22, *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 1996.
18. Teasdale Bryan Jennett G. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS A Practical Scale. Vol. 28, *J. Cancer in Five Continents*. 1971.
19. Jasive Flores. Escala de SOFA [Internet]. uDocz. [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://www.udocz.com/apuntes/554152/sofa-score>
20. Arina P, Singer M. Chapter 8 - Diagnosis and Monitoring of Sepsis. In: Borges M, Hidalgo J, Perez-Fernandez J, editors. *The Sepsis Codex* [Internet]. Elsevier; 2023. p. 55–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323882712000377>
21. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1336–44.
22. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): An analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr*. 2018 Feb 12;16(1).
23. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Nov 9];101(7):409–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227831/>

24. Wardi G, Carlile M, Holder A, Shashikumar S, Hayden SR, Nemati S. Predicting Progression to Septic Shock in the Emergency Department Using an Externally Generalizable Machine-Learning Algorithm. *Ann Emerg Med.* 2021 Apr 1;77(4):395–406.
25. 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. *The Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
26. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: A nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 21;14(1).
27. Darbà J, Marsà A. Epidemiology, management and costs of sepsis in Spain (2008–2017): a retrospective multicentre study. *Curr Med Res Opin [Internet].* 2020 Jul 2;36(7):1089–95. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1760809>
28. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov 1;47(11):1181–247.
29. Society of Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Home>.
30. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Vol. 69, *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2001. p. 89–95.
31. Torres Courchoud I, Pérez Calvo JI. Biomarcadores y práctica clínica. Vol. 39, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* Gobierno de Navarra; 2016. p. 5–8.
32. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias.* 2012;24:343–5.
33. Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J. Usefulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department. *Revista Espanola de Quimioterapia [Internet].* 2017 [cited 2022 Nov 8];30(4):245–56.
34. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Mar;32(3):177–90.
35. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond Josette, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. 1993 Feb.
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/796#gene-expression>. 2024.
37. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet].*

2017;96:936–43. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217360298>

38. Prat Aymerich C, Domínguez Benítez J. Procalcitonina y marcadores de infección. 2004.
39. Barassi A, Pallotti F, Melzi D'Eril GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals [1]. Vol. 50, *Clinical Chemistry*. 2004. p. 1878.
40. Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, Candel-González FJ. Utilidad de la procalcitonina para la prescripción antibiótica y la sospecha de bacteriemia en urgencias. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2014;81(1):61–2.
41. 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*. 2003 Dec;144(12):5578–84.
42. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidty J, Huellerz M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. 2001.
43. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. Vol. 34, *Annals of Laboratory Medicine*. Korean Society for Laboratory Medicine; 2014. p. 263–73.
44. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E, et al. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care [Internet]*. 2016;33:233–9. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944116000162>
45. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Gómez-Sánchez E, Álvarez FJ, Fierro I, et al. Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients. *Journal of Surgical Research*. 2017 May 15;212:187–94.
46. Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
47. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić-Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas*. 2018 Aug 1;15(2):93–100.
48. Suarez-De-La-Rica A, Maseda E, Anillo V, Tamayo E, Garcia-Bernedo CA, Ramasco F, et al. Biomarkers (procalcitonin, C reactive protein, and lactate) as predictors of mortality in surgical patients with complicated intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015 Jun 1;16(3):346–51.

49. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426–35.
50. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007 Jul;50(1):34–41.
51. Maseda E, Suarez-de-la-Rica A, Anillo V, Tamayo E, García-Bernedo CA, Ramasco F, et al. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: A multicenter retrospective study. *J Crit Care.* 2015 Jun 1;30(3):537–42.
52. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: Past, present and future. Vol. 9, *BMC Medicine.* 2011.
53. Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. Vol. 32, *Current Opinion in Infectious Diseases.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 130–5.
54. Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. Vol. 17, *Expert Review of Molecular Diagnostics.* Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 593–601.
55. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter procalcitonin monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* 2017 May 1;45(5):781–9.
56. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: A patient-level meta-analysis of randomized trials. Vol. 22, *Critical Care.* BioMed Central Ltd.; 2018.
57. Fraser CG. Reference change values. Vol. 50, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2012. p. 807–12.
58. 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.* 2012 Apr;36(3):177–84.
59. Pineda D, Rodelgo L, Lasema EJ, Cabezas A, Ramos R, Lamuño D, et al. Significación clínica de la concentración de procalcitonina durante la monitorización de la sepsis. Estimación de la variabilidad biológica y del valor de referencia del cambio. *Revista del Laboratorio Clínico (volumen 5, supl C:380).* 2012;
60. McDonald JM, Brossette S, Moser SA. :215. 11. Lundberg GD. Perseverance of laboratory test ordering: a syndrome affecting clinicians. Vol. 257, *Arch Pathol Lab Med.* 1987.

61. Lundberg GD. Acting on Significant Laboratory Results. JAMA [Internet]. 1981 May 1;245(17):1762–3. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310420052033>
62. Lundberg GD. Changing Physician Behavior in Ordering Diagnostic Tests. JAMA [Internet]. 1998 Dec 16;280(23):2036. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.280.23.2036>
63. Lundberg GD. How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. Vol. 280, Clinica Chimica Acta. 1999.
64. Lundberg GD. The Modern Clinical Laboratory Justification, Scope, and Directions [Internet]. 2010. Available from: [www.jama.com](http://www.jama.com)Downloadedfrom
65. Lundberg GD, Wertman Bg S, Sv PZ. Perseveration of Laboratory Test Ordering: A Syndrome Affecting Clinicians [Internet]. 1983. Available from: [www.jama.com](http://www.jama.com)
66. Wertman BG, Sostrin S V, Pavlova Z, Lundberg GD. Why Do Physicians Order Laboratory Tests? A Study of Laboratory Test Request and Use Patterns [Internet]. 1980. Available from: [www.jama.com](http://www.jama.com)
67. Rubinstein M, Hirsch R, Bandyopadhyay K, Madison B, Taylor T, Ranne A, et al. Effectiveness of Practices to Support Appropriate Laboratory Test Utilization. Vol. 149, American Journal of Clinical Pathology. Oxford University Press; 2018. p. 197–221.
68. Fryer AA, Smellie WSA. Managing demand for laboratory tests: A laboratory toolkit. Vol. 66, Journal of Clinical Pathology. 2013. p. 62–72.
69. Cadamuro J, Ibarz M, Cornes M, Nybo M, Haschke-Becher E, Von Meyer A, et al. Managing inappropriate utilization of laboratory resources. Vol. 6, Diagnosis. Walter de Gruyter GmbH; 2019. p. 5–13.
70. van Walraven C, David Naylor C, York N, van Walraven O. Toward Optimal Laboratory Use Do We Know What Inappropriate Laboratory Utilization Is? A Systematic Review of Laboratory Clinical Audits. Vol. 12, JAMA. 1998.
71. Van Walraven C, Raymond M. Population-based Study of Repeat Laboratory Testing. Clin Chem. 2003 Dec;49(12):1997–2005.
72. van Walraven C, Naylor CD. Do We Know What Inappropriate Laboratory Utilization Is? A Systematic Review of Laboratory Clinical Audits. JAMA [Internet]. 1998 Aug 12;280(6):550–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.280.6.550>
73. Wong ET, McCarron MM, Shaw ST. Ordering of Laboratory Tests in a Teaching Hospital: Can It Be Improved? JAMA: The Journal of the American Medical Association [Internet]. 1983 Jun 10 [cited 2022 Nov 7];249(22):3076–80.
74. by Lord Carter of Coles C. Report of the Review of NHS Pathology Services in England [Internet]. 2006. Available from: [www.dh.gov.uk/publications](http://www.dh.gov.uk/publications)

75. Reeves A, McKee M, Basu S, Stuckler D. The political economy of austerity and healthcare: Cross-national analysis of expenditure changes in 27 European nations 1995–2011. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2014;115(1):1–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851013003059>
76. Gallo P, Gené-Badia J. Cuts drive health system reforms in Spain. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2013;113(1):1–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851013001784>
77. Berwick DM, Hackbarth AD. Eliminating Waste in US Health Care. *JAMA* [Internet]. 2012 Apr 11;307(14):1513–6. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.362>
78. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA* [Internet]. 2018 Mar 13;319(10):1024–39. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1150>
79. Elshaug AG, Watt AM, Mundy L, Willis CD. Over 150 potentially low-value health care practices: an Australian study. *Med J Aust*. 2012;197(10):556–60.
80. Saltman RB, Cahn Z. Restructuring health systems for an era of prolonged austerity: an essay by Richard B Saltman and Zachary Cahn. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2013;346. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:23359921>
81. Choosing Wisely. Choosing Wisely: An initiative of the ABLM Foundation. <https://www.choosingwisely.org/>.
82. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>.
83. Daniels M, Schroeder SA. Variation among physicians in use of laboratory tests II. Relation to clinical productivity and outcomes of care. *Med Care*. 1977;15(6):482–7.
84. Schroeder SA, Kenders K, Cooper JK, Piemme TE. Use of Laboratory Tests and Pharmaceuticals: Variation Among Physicians and Effect of Cost Audit on Subsequent Use. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 1973 Aug 20 [cited 2022 Nov 7];225(8):969–73.
85. Schroeder SA, Schliftman A, Piemme TE. Variation among Physicians in Use of Laboratory Tests: Relation to Quality of Care. Vol. 12, *Care*. 1974.
86. Bates DW. What proportion of common diagnostic tests appear redundant? *American Journal of Medicine*. 1998;104(4):361–8.
87. Cadamuro J, Gaksch M, Wiedemann H, Lippi G, von Meyer A, Pertersmann A, et al. Are laboratory tests always needed? Frequency and causes of laboratory overuse in a hospital setting. *Clin Biochem* [Internet]. 2018;54:85–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912017312274>
88. Chen P, Tanasijevic MJ, Schoenenberger RA, Fiskio J, Kuperman GJ, Bates DW. A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol*. 2003 Mar 1;119(3):432–8.

89. Lubin IM, Astles JR, Shahangian S, Madison B, Parry R, Schmidt RL, et al. Bringing the clinical laboratory into the strategy to advance diagnostic excellence. 2021;8(3):281–94. Available from: <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0119>
90. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* [Internet]. 1996;42 5:813–6. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:22288545>
91. Alonso-Cerezo MC, Martín JS, García Montes MA, de la Iglesia VM. Appropriate utilization of clinical laboratory tests. 2009;47(12):1461–5. Available from: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.335>
92. Kilpatrick ES, Holding S. Use of computer terminals on wards to access emergency test results: a retrospective audit. *BMJ* [Internet]. 2001 May 5;322(7294):1101. Available from: <http://www.bmj.com/content/322/7294/1101.abstract>
93. Simundic AM, Nikolac N, Miler M, Cipak A, Topic E. Efficiency of test report delivery to the requesting physician in an outpatient setting: an observational study. 2009;47(9):1063–6. Available from: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.249>
94. Miyakis S, Karamanof G, Lontos M, Mountokalakis TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgrad Med J* [Internet]. 2006 Dec 1;82(974):823–9. Available from: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.049551>
95. Bates DW, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Onderdonk A, Winkelman J, et al. Reminders for Redundant Tests: Results of a Randomized Controlled Trial. 1995.
96. Wachtel TJ, O’Sullivan P. Practice guidelines to reduce testing in the hospital. *J Gen Intern Med* [Internet]. 1990 Jul [cited 2022 Nov 7];5(4):335–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2115577/>
97. Joint Commission Accreditation Manual for Hospitals. *Hosp Food Nutr Focus* [Internet]. 1992 Nov [cited 2022 Nov 7];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10121991/>
98. Accreditation Manual for Pathology and Clinical Laboratory Services. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Jt Comm Perspect*. 1994 Sep;14(5).
99. Dixon RH, Laszlo J. Utilization of Clinical Chemistry Services by Medical House Staff: An Analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1974 [cited 2022 Nov 7];134(6):1064–7.
100. Valenstein P, Leiken A, Lehmann C. Test-ordering by multiple physicians increases unnecessary laboratory examinations. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(3):238–44.
101. Baigelman W, Bellin SJ, Cupples LA, Dombrowski D, Coldiron J. Overutilization of serum electrolyte determinations in critical care units - Savings may be more apparent than real but what is real is of increasing importance. *Intensive Care Med*. 1985 Dec;11(6):304–8.

102. Martín Calderón JL, Bustos Guadaño F, Varona Pérez J, Juárez González R. Gestión de las peticiones de NT-proBNP y procalcitonina mediante reglas computarizadas basadas en criterios clínicos. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2015 Jan 1;8(1):39–45.
103. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić-Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas*. 2018 Aug 1;15(2):93–100.
104. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426–35.
105. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
106. Radiometer. PCT Correlation Study 2015, performed at Uppsala Clinical Research Center (Uppsala University Hospital, Sweden), Viborg Regional Hospital (Viborg, Denmark), NordLab Oulu (Oulu, Finland), Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH (Potsdam, Germany), Hospital Universitario Doctor Peset (València, Spain) and Laboratorio de Análisis Clínicos Vigo (Vigo, Spain). AQT90 FLEX Product specification MAPSSS-000330 R3. 9-10.
107. De Haan J, Wennecke G, Aps RM. Bulletin No: 53 AQT90 FLEX PCT assay-and how it correlates to four laboratory methods. 2023.
108. BioCritic. Algorithm based on early PCT monitoring to predict the prognosis of patients with sepsis. BioCritic.
109. 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 Jun 15;10(6).
110. Magrini L, Travaglino F, Marino R, Ferri E, De Berardinis B, Cardelli P, et al. Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2013 [cited 2022 Nov 11];17 Suppl 1:133–42.
111. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, Platanaki C, Tsiotsios K, Stavridis EL, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2021 [cited 2022 Nov 9];25(1):466–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506938/>
112. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? Vol. 36, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2020. p. 23–40.
113. Bouadma L, Luyt CE, 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. *The Lancet [Internet]*. 2010;375:463–74. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

114. Freedman DB. Towards better test utilization-strategies to improve physician ordering and their impact on patient outcomes [Internet]. 2013. Available from: <http://www.rightcare.nhs.uk/atlas/>
115. Harb R, Hajdasz D, Landry ML, Scott Sussman L. Improving laboratory test utilisation at the multihospital Yale New Haven Health System. *BMJ Open Qual.* 2019 Sep 1;8(3).

## **ANEXOS**



## DICTAMEN DEL COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS

D<sup>a</sup>. Camino Sarobe González, Secretaria Técnica del **COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

### CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Código** HUIL-18/007

**TÍTULO:** "Utilidad de la aplicación de un algoritmo basado en la monitorización de Procalcitonina para precedir la evolución clínica de pacientes con sepsis"

**Protocolo** versión 1.3 de fecha 1 de Octubre de 2018. **Hoja de Información para el paciente y Consentimiento Informado** versión 1.3. Fecha 1 de Octubre de 2018.

**Promotor:** Servicio de Medicina Intensiva del HU Infanta Leonor y Laboratorio de Análisis Clínicos del HU Infanta Sofía

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite **dictamen favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. María Gloria Andrade Vivero / Hospital Universitario Infanta Leonor

Dra. Alicia de Lózar de la Viña / Hospital Universitario Infanta Leonor

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **08 de octubre de 2018, acta 18/2018** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D<sup>a</sup>. CAMINO SAROBE GONZÁLEZ (Farmacia Hospitalaria – Secretaria Técnica)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- D<sup>a</sup>. PILAR AITANA CALVO FERRÁNDIZ (Farmacología Clínica)
- D<sup>a</sup> MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. JAVIER DE MIGUEL DÍEZ (Neumología)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología)
- D<sup>a</sup>. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- D<sup>a</sup>. ISABEL GÓMEZ VALBUENA (Farmacia de Atención Primaria)
- D<sup>a</sup>. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- D<sup>a</sup> IUSTINA JANTA (Reumatología)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D<sup>a</sup>. ANA ESTHER LÓPEZ PÉREZ (Anestesiología y Reanimación)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- D<sup>a</sup>. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA NAVARRO GÓMEZ (Pediatría)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. CARLOS ROJAS-MARCOS ASENSI (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 09 de octubre de 2018

Fdo.: Dra. Camino Sarobe González

136/18

	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo:
	Dirección:	
	CIP:	
<b>HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE</b>		
<b>UTILIDAD DE LA APLICACIÓN DE UN ALGORITMO BASADO EN LA MONITORIZACIÓN DE PROCALCITONINA PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SEPSIS</b>		

## INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

Con esta información se le invita a tomar parte en un estudio clínico destinado a evaluar si mediante la determinación seriada de un marcador de infección, la procalcitonina (PCT) en sangre, podemos saber si tiene sepsis y en caso afirmativo cómo está siendo su evolución.

Para que pueda tomar su decisión, nos gustaría informarle sobre por qué se está realizando este estudio y qué conlleva su participación. Por favor, tómese tiempo en leer esta información y no dude en preguntarnos si tiene alguna cuestión.

## QUÉ ES LA SEPSIS Y CÓMO SE MANIFIESTA

Decimos que un paciente con infección tiene además sepsis, cuando presenta lo que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS (conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune produciendo alteraciones de temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y recuento de leucocitos). Las manifestaciones clínicas de la sepsis a menudo son inespecíficas y variables (sobre todo en ancianos e inmunodeprimidos) por lo que los marcadores de infección son una herramienta de gran ayuda para el diagnóstico y tratamiento.

## CUÁL ES SU TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis debe ser lo más precoz posible e incluye estabilización del paciente (soporte respiratorio, cardiaco y de líquidos, dependiendo del caso) y tratamiento antibiótico.

## POR QUÉ HACER UN ESTUDIO DE ESTAS CARACTERÍSTICAS

La administración precoz de tratamiento antibiótico y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas repercuten directamente en la evolución y supervivencia de los enfermos con sepsis. Así pues, con este estudio y mediante la medición de PCT a determinadas horas, pretendemos elaborar un algoritmo que nos permita diagnosticar cuanto antes a los pacientes con sepsis y valorar su evolución, para así poder mantener o cambiar en el caso que fuera necesario la estrategia clínica y el tratamiento.

## QUÉ ES UN ALGORITMO

Un algoritmo es un esquema de toma de decisiones que permite la actuación diagnóstica y terapéutica y se diseñan a modo de árbol con ramas distintas según las situaciones que se van planteando.

## QUÉ IMPLICA ESTE ESTUDIO Y QUÉ LE SUPONDRÁ

Si usted decide participar en el estudio, tendrán que extraerle un tubo adicional de sangre. Ésta extracción quizás sea fuera de las horas del análisis rutinario (si no coinciden las horas de extracción) ya que en el estudio, el momento de extracción sanguínea es importante y debe hacerse en ese preciso momento.

## QUÉ MÁS NECESITA SABER

Si usted acepta participar en el estudio, autoriza a los responsables del estudio para que tengan acceso a sus datos (toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad). El investigador responsable podrá retirarle del estudio por las razones que él considere oportunas.

**INFORMA** (nombre y firma)

	N.H.C.:	
	Nombre y apellidos:	
	Fecha de nacimiento:	Sexo:
	Dirección:	
	CIP:	
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>		
<b>UTILIDAD DE LA APLICACIÓN DE UN ALGORITMO BASADO EN LA MONITORIZACIÓN DE PROCALCITONINA PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SEPSIS</b>		

D./Dña.: ....., con DNI/Pasaporte nº ..... en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña ..... con DNI/Pasaporte nº ..... como representante y/o tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr. Eduardo Palencia adscrito al Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Infanta Leonor, del estudio de investigación denominado: **Utilidad de la aplicación de un algoritmo basado en la monitorización de procalcitonina para predecir la evolución clínica de pacientes con sepsis.**

DECLARO QUE: He leído el documento, he tenido ocasión de formular las preguntas que he creído convenientes en relación con el estudio, entiendo las declaraciones contenidas en él y la necesidad de hacer constar mi consentimiento, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente, recibiendo en el acto copia de este documento ya firmado.

Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI/NO para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines científicos.

Autorizo al equipo médico a informar sobre el proceso/tratamiento objeto de este consentimiento a terceros SI/NO

Autorizo a dar material biológico (muestras de sangre) SI/NO

REVOCO el Consentimiento prestado en fecha..... y no deseo participar en el citado estudio.

*De acuerdo con la Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en material de información y documentación clínica, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes des estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines de estudio. En caso de urgencia médica o requerimiento legal, las personas estarán afectadas por el deber de confidencialidad, no pudiendo divulgar ningún dato. En cumplimiento de la LOPD 15/99 se informa que sus datos identificativos y de salud serán objeto de tratamiento e incorporados a los ficheros de datos sanitarios cuya titularidad corresponde al Ente Público Hospital Infanta Leonor. Los datos únicamente serán utilizados con fines asociados a la atención y gestión sanitaria, investigación, docencia y seguimiento asistencial, estando prevista su comunicación a organismos públicos con competencia en materia sanitaria. El órgano ante el que podrá ejercer los derechos de acceso, cancelación, rectificación y oposición de datos es la Dirección Gerencia del Hospital Universitario Infanta Leonor.*

**RESPONSABLES DEL ESTUDIO**

**Alicia de Lózar de la Viña**  
Facultativo Especialista en Análisis Clínicos (Laboratorio Central) Hospital Universitario Infanta Sofía

**Gloria Andrade Vivero**  
Facultativo Especialista en Cuidados Intensivos (Unidad de Cuidados Intensivos)  
Hospital Universitario Infanta Leonor

Los responsables de este estudio declaran no tener ánimo de lucro ni conflicto de intereses.

## PROTOCOLO

### *Utilidad de la aplicación de un algoritmo basado en la monitorización de procalcitonina para predecir la evolución clínica de pacientes con sepsis*

Una vez que el paciente ha consentido formar parte del estudio proceder como sigue:

1. Solicitar en **Selene** en la pestaña de LAB el perfil “**UCI-Estudio sepsis HUIL**”. Se generarán 5 peticiones de PCT para tiempo 0 (basal), 6, 12, 24 y 36 horas. Sacar pegatinas.

**Crear Petición**

Nombre:

Circuito: Hospitalización

Prioridad: Normal

Proceso: DERMATOLOGIA Consultas externas

Diagnóstico de sospecha: DERMATOLOGIA Consultas externas

Servicio Peticionario:

ADM ADMVT APA APACE LAB MIC RAD RADFM RADVS RADVT RADVI BCS ITC DIGP CARP NMLP NFL

**Perfiles**

- Gas art. basal. FIO2 21%
- Gas. arterial con Oxígeno
- Gasometría venosa
- Bioquímica
- Iones
- Sistemático de Orina
- UCI-Estudio sepsis HUIL**

**Pruebas**

- Estudio sepsis - 1ª Muestra (basal)
- Estudio sepsis - 2ª Muestra (6 h)
- Estudio sepsis - 3ª Muestra (12 h)
- Estudio sepsis - 4ª Muestra (24 h)
- Estudio sepsis - 5ª Muestra (36 h)

**Formulario**

Generales

Observaciones Laboratorio:

2. Extraer la primera muestra de sangre EDTA (basal o tiempo 0) identificada con la pegatina de la primera petición generada (Estudio sepsis – 1ª Muestra (basal)). Procesar por el equipo AQT90 Flex de Radiometer® y una vez analizada, enviar al laboratorio de Atención Continuada.
3. Dependiendo de este primer resultado continuaremos o no el estudio:
  - a. Si el resultado de PCT es  $< 1$  ng/ml no se continuará.
  - b. Si el resultado de PCT es  $\geq 1$  ng/ml se continuará.

**NOTA:** si el paciente empeora podemos volver a extraer una muestra basal y analizarla, ya que puede que ahora sí que entre en el estudio.
4. Si continuamos con el estudio: Abrir el archivo **Excel** denominado “**Cuaderno de datos**” y utilizar la primera hoja disponible (¡nunca utilizar la que se llama NHC ejemplo!! Ya que ésta sirve como modelo para copiar y generar más hojas). Cambiar el nombre de la hoja por números correlativos. En otro archivo se relacionará cada número con los demográficos de cada paciente.

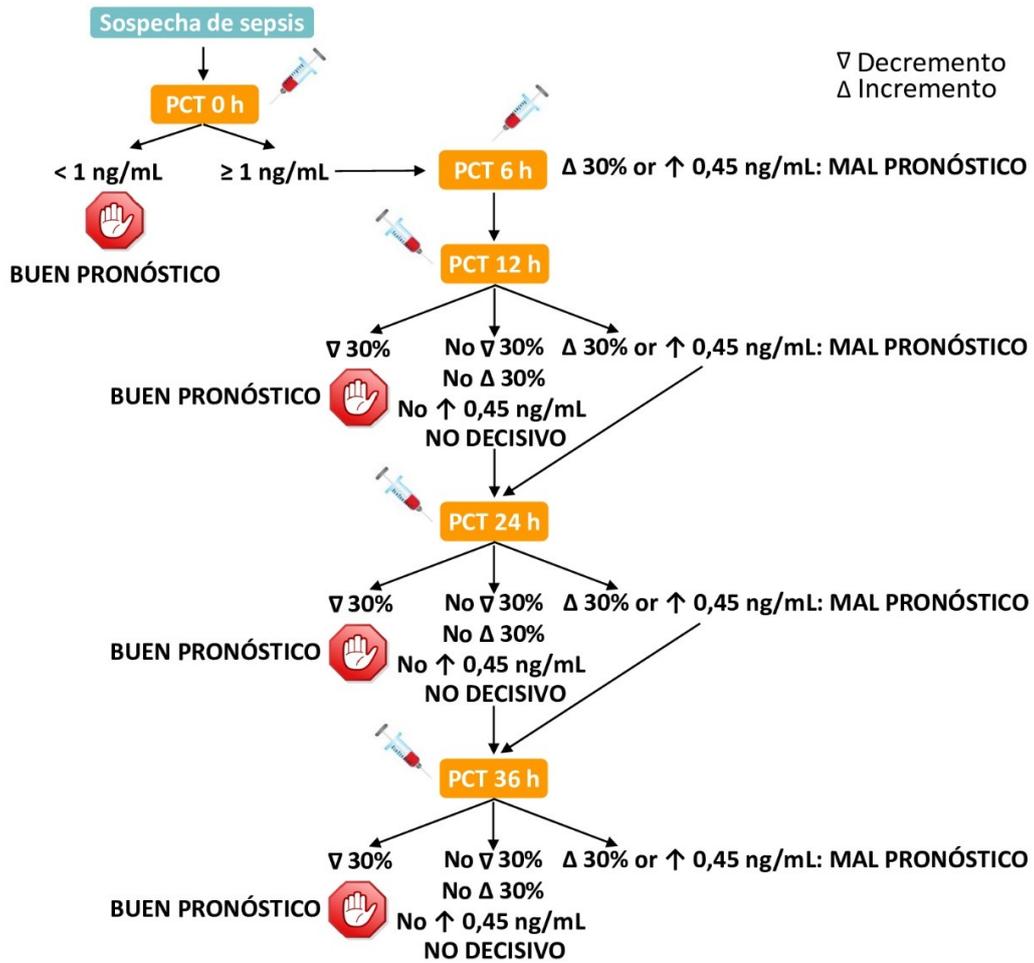
TIEMPOS	FECHA Y HORA	ID muestra	PCT AQT90 Flex (ng/ml)	Diferencia relativa	Diferencia absoluta
0					
6:00	0-1-00 6:00				
12:00	0-1-00 12:00				
24	1-1-00 0:00				
36	1-1-00 12:00				

TIEMPOS	FECHA Y HORA	ID muestra	PCT AQT90 Flex (ng/ml)	Diferencia relativa	Diferencia absoluta
0	5-3-18 10:00	90000001	5,0		
6:00	5-3-18 16:00	90000002	8,0	60	3
12:00	5-3-18 22:00	90000003	7,0	-13	-1
24	6-3-18 10:00	90000004	4,0	-43	-3
36	6-3-18 22:00	90000005	2,0	-50	-2

- Rellenar todos los campos de la hoja: número de paciente, fecha y hora de ingreso en la UCI, edad, sexo, foco, SOFA basal y SAPS 3.
- Introducir en la **casilla B10** (tiempo 0) de la hoja del paciente: fecha y hora a la que se ha extraído la primera muestra **¡IMPORTANTE!** Introducir este dato separando la fecha con “/” (barra dividir) o “-” (guion medio), pulsar espacio e introducir la hora con “:” (dos puntos), tal y como está en la hoja modelo NHC ejemplo.

7. Comprobar que se han calculado correctamente las horas y fechas a las que se tienen que extraer las siguientes 4 muestras.
8. Introducir el número de esta primera muestra en la **casilla C10** y el valor de **PCT** en la **casilla D10** del cuaderno de datos.
9. A las 6 horas de la 1ª muestra (basal) extraer la 2ª muestra de sangre EDTA, identificada con la pegatina de la segunda petición generada (Estudio sepsis – 2ª Muestra (6 h)). Procesar por el equipo AQT90 Flex de Radiometer® y una vez analizada, enviar al laboratorio de Atención Continuada.
10. Introducir los datos de la segunda muestra (identificador y resultado) en el cuaderno de datos (casillas C11 y D11). Automáticamente se calcula la diferencia relativa y absoluta, coloreándose en rojo o en verde según sea mal o buen pronóstico.
11. A las 12 horas de la 1ª muestra (basal) extraer la 3ª muestra de sangre EDTA, identificada con la pegatina de la tercera petición generada (Estudio sepsis – 3ª Muestra (12 h)). Procesar por el equipo AQT90 Flex de Radiometer® y una vez analizada, enviar al laboratorio de Atención Continuada.
12. Introducir los datos de la tercera muestra en el cuaderno de datos (casillas C12 y D12). Automáticamente se calcula la diferencia relativa y absoluta, coloreándose en rojo o en verde según sea mal o buen pronóstico.
13. A las 24 horas de la 1ª muestra (basal) extraer la 4ª muestra de sangre EDTA, identificada con la pegatina de la cuarta petición generada (Estudio sepsis – 4ª Muestra (24 h)). Procesar por el equipo AQT90 Flex de Radiometer® y una vez analizada, enviar al laboratorio de Atención Continuada.
14. Introducir los datos de la cuarta muestra en el cuaderno de datos (casillas C13 y D13). Automáticamente se calcula la diferencia relativa y absoluta, coloreándose en rojo o en verde según sea mal o buen pronóstico.
15. A las 36 horas de la 1ª muestra (basal) extraer la 5ª muestra de sangre EDTA, identificada con la pegatina de la quinta petición generada (Estudio sepsis – 5ª Muestra (36 h)). Procesar por el equipo AQT90 Flex de Radiometer® y una vez analizada, enviar al laboratorio de Atención Continuada.
16. Introducir los datos de la quinta muestra en el cuaderno de datos (casillas C14 y D14). Automáticamente se calcula la diferencia relativa y absoluta, coloreándose en rojo o en verde según sea mal o buen pronóstico.



PACIENTE	EDAD (años)	SEXO	Fecha ingreso UCI	Fecha y hora PCT 0	PROCALCITONINA ng/ml					Clasificación algoritmo	SAPS 3
					0	6	12	24	36		
1	60	Hombre	27/02/2018	27-2-18 14:20	5,3	9	11	9,6	8,8	Mal pronóstico	70
2	59	Mujer	03/03/2018	3-3-18 15:19	0,45					Buen pronóstico	58
3	64	Hombre	07/03/2018	7-3-18 13:30	2,3	2,4	2,5	2	1,5	No decisivo	61
4	59	Hombre	07/03/2018	7-3-18 20:22	23	31	32	26	20	Mal pronóstico	70
5	59	Hombre	10/03/2018	10-3-18 12:32	<0,12					Buen pronóstico	51
7	67	Mujer	18/03/2018	18-3-18 12:31	24	19	15	8,7	5,5	Buen pronóstico	48
8	66	Hombre	18/03/2018	19-3-18 13:46	11	10	9,6	7,6	6,6	No decisivo	51
9	84	Mujer	27/03/2018	27-3-18 4:09	0,83					Buen pronóstico	79
10	70	Hombre	27/03/2018	27-3-18 17:30	54	68	66	56	43	Mal pronóstico	77
11	38	Hombre	02/04/2018	3-4-18 11:00	<0,12					Buen pronóstico	40
12	71	Hombre	04/04/2018	5-4-18 11:51	1,7	1,7	1,6	1,3	0,97	No decisivo	61
13	61	Hombre	14/04/2018	15-4-18 10:19	52	43	44	29	24	Buen pronóstico	79
14	67	Mujer	22/04/2018	23-4-18 9:36	3,6	2,9	2,8	1,9	1,5	Buen pronóstico	46
15	70	Hombre	25/04/2018	25-4-18 23:25	32	53	52	38	31	Mal pronóstico	79
16	30	Hombre	04/05/2018	4-5-18 15:50	22	28	31	29	34	Mal pronóstico	59
17	73	Mujer	07/05/2018	7-5-18 12:11	29	26	26	20	18	No decisivo	53
18	77	Mujer	09/05/2018	9-5-18 15:02	129	91	88	61	50	Buen pronóstico	81
19	22	Mujer	25/05/2018	28-5-18 14:00	160	136	114	82	62	No decisivo	69
20	62	Mujer	28/05/2018	28-5-18 14:24	5,9	5,2	4,6	3,5	2,9	No decisivo	44
21	63	Mujer	04/06/2018	4-6-18 20:42	0,46					Buen pronóstico	58
22	66	Hombre	14/06/2018	15-6-18 11:10	0,42					Buen pronóstico	50
23	84	Hombre	26/06/2018	26-6-18 18:34	2,1	4,4	4,6	4	3,5	Mal pronóstico	88
24	73	Mujer	30/06/2018	1-7-18 13:34	22	19	21	20	19	Mal pronóstico	57
26	48	Mujer	21/08/2018	21-8-18 13:41	<0,12					Buen pronóstico	41
27	69	Hombre	23/08/2018	24-8-18 12:30	7,7	6,4	6,3	4,7	3,5	No decisivo	55
28	76	Mujer	28/08/2018	29-8-18 12:56	16	14	13	8,4	6,1	Buen pronóstico	70
29	63	Hombre	05/09/2018	5-9-18 14:41	49	57	59	73	55	Mal pronóstico	60
31	60	Mujer	03/10/2018	3-10-18 13:43	53	54	40	28	20	Buen pronóstico	41
32	85	Mujer	05/10/2018	5-10-18 20:36	0,48					Buen pronóstico	67
33	71	Mujer	25/10/2018	25-10-18 3:16	0,82					Buen pronóstico	65
34	62	Mujer	31/10/2018	1-11-18 20:02	16	15	14	13	10	No decisivo	68
35	51	Mujer	01/11/2018	2-11-18 1:24	26	24	22	17	14	No decisivo	60
36	59	Hombre	07/11/2018	7-11-18 7:44	160	132	110	98	71	No decisivo	63
37	83	Hombre	08/11/2018	8-11-18 15:27	1,1	1,3	1,3	1,3	1	No decisivo	71
38	71	Hombre	11/11/2018	12-11-18 14:10	1,5	1,3	1,2	1,3	0,96	No decisivo	74
39	65	Mujer	18/11/2018	18-11-18 4:41	56	59	50	41	30	Mal pronóstico	65
40	70	Mujer	07/12/2018	7-12-18 15:52	12	9,3	7,8	4,9	3,9	Buen pronóstico	62
41	81	Hombre	29/01/2019	30-1-19 11:59	8,6	9,3	8,1	6	4	Buen pronóstico	64
42	75	Mujer	07/02/2019	8-2-19 1:00	21	18	15	14	11	No decisivo	76
43	38	Mujer	13/02/2019	13-2-19 11:39	34	26	26	22	17	No decisivo	39
44	75	Mujer	21/03/2019	21-3-19 16:20	47	43	31	23	15	Buen pronóstico	61
45	75	Hombre	02/04/2019	2-4-19 12:25	37	31	27	20	13	Buen pronóstico	47
46	38	Mujer	08/04/2019	9-4-19 11:21	1,4	1,5	1,3	0,96	0,72	No decisivo	44

SOFA			FOCO	MICROORGANISMO	ESTADÍO	Mortalidad a los 28 días	DÍAS			
0	48	72					UCI	Hosp.	Ing.	ATB
11	5	5	Respiratorio	<i>P. micra</i>	Shock séptico	N	10	12	22	19
2	0	0	Respiratorio	<i>S. pneumonie</i>	Sepsis	N	3	6	9	9
2	2	1	Respiratorio	<i>Virus gripe A</i>	Sepsis	N	2	5	7	7
14	14	14	Respiratorio	<i>Fusobacterium</i>	Shock séptico	S	26	0	26	25
1	0	0	Respiratorio	<i>Virus gripe A</i>	Sepsis	N	2	14	16	12
6	1	1	Urinario	<i>P. mirabilis</i>	Shock séptico	N	2	7	9	9
3	3	2	Abdominal	<i>S. pyogenes</i>	Sepsis	N	6	18	24	21
8	8	4	Respiratorio		Sepsis	N	7	17	24	1
12	16	15	Respiratorio	<i>S. aureus</i>	Shock séptico	S	15	0	15	15
9	5	5	SNC	<i>Criptococo</i>	Sepsis	N	9	9	18	22
2	2	1	Respiratorio	<i>S. pneumonie</i>	Sepsis	N	6	16	22	6
11	8	4	SNC	<i>S. intermedius</i>	Sepsis	N	7	34	41	41
2	0	0	Respiratorio	<i>S. pneumonie</i>	Sepsis	N	4	4	8	8
5	4	5	Respiratorio	<i>S. pneumonie</i>	Shock séptico	N	9	13	22	8
11	18	20	Sin foco		Shock séptico	S	3	0	3	3
7	7	3	Urinario	<i>E. coli</i>	Shock séptico	N	2	13	15	11
4	4	4	Urinario	<i>E. coli</i>	Shock séptico	N	2	15	17	17
15	12	6	Abdominal	<i>G. elegans, S. constellatus y S. anginosus</i>	Shock séptico	N	3	7	10	10
3	3	2	Respiratorio	<i>S. pneumonie</i>	Sepsis	N	2	8	10	16
5	15		Urinario	<i>E. coli</i>	Sepsis	S	1	0	1	1
2	2	2	Respiratorio	<i>H. influenzae</i>	Sepsis	N	4	4	8	8
12	10	6	Respiratorio	<i>H. influenzae</i>	Sepsis	S	10	11	21	6
8	1	1	Abdominal	<i>C. glabrata y C. albicans</i>	Shock séptico	N	3	120	123	75
1	0	0	Respiratorio		Sepsis	N	2	10	12	9
6	6	2	Respiratorio	<i>E. coli</i>	Shock séptico	N	6	14	20	11
11	11	8	Urinario	<i>E. coli</i>	Shock séptico	N	3	27	30	12
3	3	13	Abdominal		Shock séptico	N	13	7	20	12
1	1	1	Abdominal	<i>K. pneumoniae</i>	Sepsis	N	2	5	7	8
10	3	1	Abdominal	<i>C. perfringens</i>	Shock séptico	N	3	8	11	5
8	4	4	Endocarditis		Shock séptico	N	11	0	11	11
3	9	4	Respiratorio	<i>S. pneumoniae</i>	Shock séptico	N	18	3	21	13
7	2	2	Respiratorio	<i>S. pneumoniae</i>	Shock séptico	N	4	2	6	14
6	4	2	Catéter	<i>E. cloacae y S. epidermidis</i>	Shock séptico	N	5	1	6	13
4	4	5	Artritis séptica	<i>S. aureus</i>	Sepsis	N	67	28	95	27
10	7	8	Urinario	<i>E. faecalis</i>	Shock séptico	N	12	52	64	64
11	10	8	Respiratorio	<i>S. pneumoniae</i>	Shock séptico	N	6	4	10	15
5	2	1	Urinario	<i>E. coli</i>	Shock séptico	N	3	3	6	14
6	5	3	Biliar	<i>H. influenzae</i>	Shock séptico	N	3	28	31	14
11	11	11	Abdominal	<i>K. pneumoniae y E. coli</i>	Shock séptico	N	8	24	32	18
2	2	2	Respiratorio	<i>S. pyogenes</i>	Sepsis	N	7	13	20	34
7	2	7	Respiratorio		Shock séptico	N	9	16	25	7
7	7	4	Urinario	<i>E. aerogenes</i>	Shock séptico	N	2	6	8	18
6	2	3	Respiratorio		Shock séptico	N	7	7	14	14



# The utility of an algorithm based on procalcitonin monitoring in patients with sepsis

Alicia de Lózar de la Viña,<sup>1</sup>  Gloria Andrade Vivero,<sup>2</sup> Eduardo Palencia Herrejón,<sup>2</sup>  
Eva Márquez Liétor,<sup>3</sup> Tamar Talaván Zanón,<sup>4</sup> Elia Pérez-Fernández,<sup>5</sup>  
Fernando Cava Valenciano,<sup>6</sup> Eduardo Tamayo Gómez<sup>7,8,9,10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Santa Bárbara, Soria, Spain;

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain;

<sup>3</sup>Laboratorio Central de la Comunidad de Madrid. Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain;

<sup>4</sup>Laboratorio de Atención Continuada. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain;

<sup>5</sup>Unidad de investigación. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain;

<sup>6</sup>Director de Transformación Médica, Synlab Iberia, Madrid, Spain;

<sup>7</sup>BioCritic, Group for Biomedical Research in Critical Care Medicine, Valladolid, Spain;

<sup>8</sup>Anesthesiology and Critical Care Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain;

<sup>9</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain;

<sup>10</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Corresponding author: Alicia de Lózar de la Viña; [alozar@saludcastillayleon.es](mailto:alozar@saludcastillayleon.es)

## Abstract

**Objective:** The aim of the study was to develop and validate an algorithm based on procalcitonin (PCT) monitoring to predict the prognosis of patients with sepsis.

**Design:** The design was a retrospective and observational prospective study.

**Setting:** The study was set in intensive care units (ICUs) in 2 different hospitals in Spain.

**Patients:** Patients in the study included 101 patients with sepsis aged  $\geq 18$  years.

**Interventions:** In the retrospective study, PCT results from patients admitted to the ICU in 2011–2012 were collected. In the prospective study, PCT was determined at specific time points as indicated by the algorithm from March 2018 to April 2019. The primary outcome measure, 28-day mortality, was the main variable of interest.

**Results:** The study developed an algorithm based on early PCT monitoring for predicting the prognosis of patients with sepsis. The algorithm was initially developed retrospectively in 1 cohort and subsequently validated prospectively in another cohort.

**Conclusions:** The developed algorithm provides information on the prognosis of patients with sepsis, distinguishing between those with a good prognosis and those with a poor prognosis (defined as mortality).

**Key words:** sepsis; procalcitonin; algorithm; procalcitonin monitoring; appropriate lab use

**Abbreviations:** PCT, procalcitonin; ICU, intensive care unit; RCV, reference change value; GP, good prognosis; PP, poor prognosis; ND, non-decisive prognosis; SOFA, sepsis-related organ failure assessment; SAPS-3, simplified acute physiologic score III; ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve

## Introduction

Sepsis is defined as organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.<sup>1</sup> This condition represents a clinically significant health care issue within the intensive care unit (ICU)<sup>2</sup> and is the leading cause of mortality in noncoronary ICUs.<sup>3</sup> The incidence of sepsis is increasing.<sup>4</sup> Despite medical advances over the past decade, standardized protocols, and increased physician

awareness, which together have statistically significantly improved the survival of patients with sepsis, mortality rates remain high, especially in patients who develop organ failure and shock.<sup>5,6</sup>

In the management of the septic patient, the early ability to predict clinical progression is crucial for improving their survival. Procalcitonin (PCT) is a helpful biomarker in this regard.<sup>5,7–11</sup> In

situations of bacterial infection or sepsis, many tissues are capable of synthesizing PCT,<sup>12-14</sup> causing its levels to rise in the bloodstream at 4 hours and peak at 12 hours, with a half-life of 24 hours.<sup>15</sup>

Many studies indicate that it is possible to classify patients with suspected bacterial infection based on their baseline PCT value.<sup>16</sup> If it is higher than 1 ng/mL, there is an increased risk of bacteremia, severity, and progression to septic shock.<sup>13</sup> Once treatment is initiated, close monitoring of sepsis patients becomes essential to identify individuals who may experience adverse disease progression and require alternative therapeutic approaches.

Procalcitonin monitoring can serve as a valuable tool to help identify patients with a favorable clinical progression and a low risk of complications. This may justify their discharge from the ICU and facilitate the deescalation of antibiotic therapy.<sup>17-22</sup> Of particular interest for making clinical decisions is determining the percentage of variation (PCT clearance) and/or a fixed numerical value—reference change value (RCV)—between 2 PCT measurements that can reliably indicate the progression of the inflammatory response and infection. The RCV represents the extent of change that cannot be attributed to the analytical process and the individual's own biological variation.<sup>23</sup> These metrics are important in assessing the dynamic changes in PCT levels and can provide valuable information about disease progression or resolution. For instance, a rise or fall of 30%-50% between 2 PCT measurements would suggest disease progression or resolution, respectively. If the difference exceeds the RCV (estimated at 0.45 ng/mL), it should always be considered as a potential clinical evolution.<sup>13</sup> Consequently, using an algorithm that evaluates the percentage or absolute difference between 2 consecutive measurements at specific time points can provide valuable insights into favorable or unfavorable progression of septic patients, thus assisting in their management.

Appropriate use of the clinical laboratory is considered an essential aspect of good medical practice.<sup>24,25</sup> In the case of PCT testing, it is important to use it rationally due to its cost, and its indiscriminate use is not recommended. Additionally, the diagnostic performance of PCT statistically significantly improves when the population is correctly selected based on clinical criteria, leading to potential cost savings in medical care and hospitalization days.<sup>26</sup> To optimize the utilization of PCT testing and minimize health care costs, an algorithm that guides and limits the number of determinations while providing valuable information to the clinician can be implemented. Such an algorithm ensures the maximum performance of the test while simultaneously reducing health care expenses.

## Materials and Methods

### Study Design

The study was conducted in 2 phases: (1) a retrospective investigation aimed at developing an algorithm based on PCT monitoring and clinical outcomes to identify septic patients with poor prognosis, and (2) the validation of this algorithm in an independent cohort from another hospital. The 2 hospitals involved in the study were Fundación Alcorcón University Hospital in Alcorcón (Madrid) and Infanta Leonor University Hospital in Madrid.

For the algorithm's development, PCT results of patients with suspected septic conditions admitted to the Alcorcón ICU in 2011 and 2012 were used. In this development cohort, patients

were classified based on whether they survived or not, indicating a good or poor prognosis. Subsequently, we performed an analysis of the variation of PCT over time in both groups using a mixed-model analysis of variance.

Once the data and models were analyzed, the optimal algorithm was developed and validated for use as an additional tool, easily integrable into the laboratory information system, to distinguish patients with sepsis into groups of good prognosis (GP), poor prognosis (PP), or nondecisive (ND). The algorithm was validated using septic patients from the Infanta Leonor hospital ICU between March 2018 and April 2019. In this validation cohort, the algorithm classified patients into these groups based on the variation of PCT over time.

In the validation study, inclusion criteria consisted of adult patients over 18 years of age who had received the initial dose of antibiotic treatment within the previous 24 hours with suspicion of infection. Patients considered terminally ill (with limited therapeutic effort or a life expectancy of <48 hours) and/or who had received antibiotic treatment in the previous 10 days were excluded from the study. Ethical approval for the study (18/007) was obtained from the ethics committee of the University Hospital Gregorio Marañón, and the research adhered to the code of ethics outlined in the World Medical Association's Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients before their inclusion in the validation study.

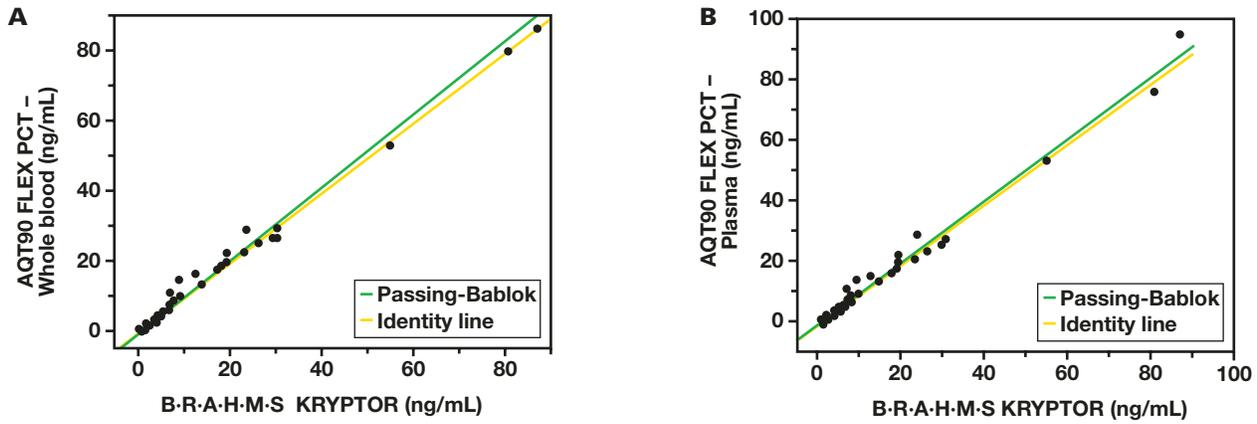
Several parameters were collected, including epidemiological information, microbiological data, sepsis classification according to the Sepsis-3 criteria,<sup>1</sup> 28-day mortality, baseline and sequential PCT levels at 6, 12, 24, and 36 hours, organ failure assessment using the sepsis-related organ failure assessment (SOFA) scale,<sup>27</sup> severity assessment using the Simplified Acute Physiologic Score III (SAPS-3) scale,<sup>28</sup> length of hospital stay, and antimicrobial treatment information. The primary outcome measure of the study was 28-day mortality.

### Analytical Laboratory Instruments and Tests

In the development cohort, the PCT levels were analyzed in serum using the enzyme-linked fluorescent assay on a VIDAS B·R·A·H·M·S PCT analyzer (BioMérieux) in the hospital laboratory. For the prospective study, whole-blood samples were analyzed using Radiometer's AQT90 FLEX analyzer (based on immunoassay and detection by time-resolved fluorimetry) in the ICU as a point-of-care testing method. The harmonization of the AQT90 FLEX PCT assay with the original B·R·A·H·M·S PCT Sensitive KRYPTOR assay was verified by the high degree of correlation found between both methods for both whole-blood and plasma samples (FIGURE 1),<sup>29</sup> ensuring interchangeability between the 2 methods. In addition, a recent study<sup>30</sup> demonstrated diagnostic concordance of 97%-100% between the AQT90 PCT assay and the VIDAS B·R·A·H·M·S PCT assay at 2 different cut-off levels (0.50 and 2.0 ng/mL).

### Algorithm Development Phase

During the development phase, a database of PCT results was retrospectively acquired from individuals who were admitted to the ICU with suspected sepsis. These PCT measurements were determined at random times throughout their ICU stay. The PCT levels in patients who survived (GP) vs those who expired (PP) were investigated using a mixed-model analysis of variance.



**Figure 1.** Regression study between AQT90 Flex PCT assay and B-R-A-H-M-S KRYPTOR PCT assay. The AQT90 FLEX PCT assay ( $y$ ) correlated (Passing-Bablok) with the B-R-A-H-M-S PCT Sensitive KRYPTOR assay ( $x$ ). Whole-blood samples vs B-R-A-H-M-S PCT Sensitive KRYPTOR assay ( $y = 1.05x + 0.007$ ,  $r = 1.00$ ;  $n = 199$ ). Plasma samples vs B-R-A-H-M-S PCT Sensitive KRYPTOR assay ( $y = 1.02x - 0.007$ ,  $r = 0.99$ ;  $n = 211$ ).<sup>29</sup> PCT, procalcitonin.

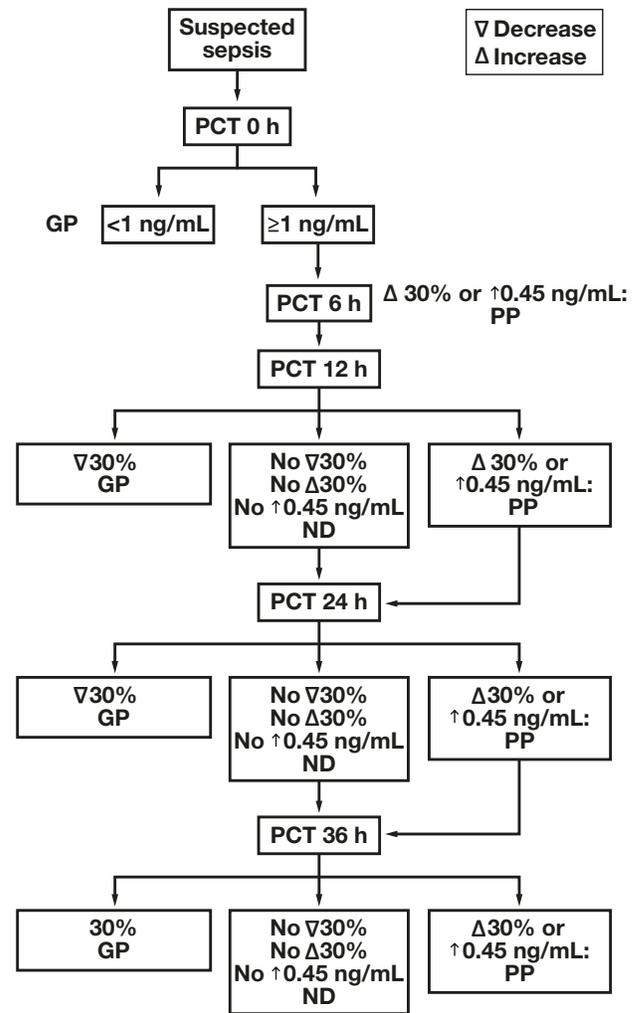
**Validation Phase and Decision Pathway Algorithm**

Following the evaluation of 5 algorithm models during the development phase, it was determined that the fourth and fifth algorithms exhibited the best sensitivity and specificity. Ultimately, the fifth algorithm was selected as the preferred choice due to its simplicity and ease of memorization, because it uses the same value for both increments and decrements. According to Julián-Jiménez et al,<sup>13</sup> a cut-off point of 1 ng/mL was established as a clinically significant threshold indicating the risk of bacteremia, severity, and the progression to septic shock.

The selected algorithm, as depicted in **FIGURE 2**, classifies individuals based on their PCT levels at specific points. On admission to the ICU, each patient’s baseline PCT level was measured. Depending on this baseline value, patients were classified as either low risk or high risk. Low-risk patients (PCT baseline <1 ng/mL) were immediately classified as having a GP. On the other hand, high-risk patients (PCT ≥1 ng/mL) underwent a protocol involving 4 potential PCT measurements at 6, 12, 24, and 36 hours. An additional measurement at 36 hours was included, considering it would be interesting since the half-life of PCT is 24 hours. The algorithm used these measurements to obtain a final classification for each patient. Patients classified as having a PP were those who, at some point during the measurements, were diagnosed as having a PP by the algorithm and never progressed to having a GP during the follow-up period. Conversely, patients classified as having a GP were those who, at some point from the third measurement onward, were diagnosed by the algorithm as having a GP. These patients were considered to have a favorable prognosis, and PCT monitoring for them could be discontinued. Finally, subjects classified as ND were those who did not meet the criteria for either a GP or PP in all measurements, making their prognosis inconclusive based on PCT levels alone. The final classification of the algorithm was compared with patient mortality.

**Statistical Analysis**

Data were analyzed using SPSS and STATA software. To analyze PCT evolution over time according to prognostic group, a mixed-model analysis of variance was performed, including time, prognostic group, and first-level interaction. A group-by-time



**Figure 2.** Algorithm classification based on PCT monitoring (<https://biocritic.es/pronostico-sepsis/>). Patients are classified according to their PCT clearance as GP, PP, or ND. GP, good prognosis; ND, nondecisive prognosis; PCT, procalcitonin; PP, poor prognosis

interaction effect indicated differences in evolution according to prognostic group. There were 2 models fitted: 1 included time as a continuous covariate with random intercept and the second

included discrete PCT measures (baseline, 6, 12, and 24 hours) as repeated measures within subjects. The estimated mean and standard error were reported as results. Usefulness and validity indices, sensitivity, specificity, and predictive values were estimated for all different algorithms with a 95% CI. The SAPS 3 and SOFA predictive capacity were analyzed by estimating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), and determining the cut-off point with the maximum Youden index.

## Results

### Development Phase: Making a Decision Pathway Algorithm

Between 2011 and 2012, a total of 8755 PCT tests were performed in the laboratory of the University Hospital Fundación Alcorcón. Focusing on 58 patients with suspected sepsis admitted to the ICU and considering the first 24 hours, there were 136 PCT measurements available for analysis. Using these 136 measurements, a first model was fitted to estimate the effect of each hour from baseline on PCT levels. The results showed that patients with a PP had an increase of 4.7 ng/mL (95% CI, 2.5-7;  $P < .001$ ) in PCT levels per hour, whereas the evolution of PCT levels remained relatively constant in patients with a GP. A second model was fitted using only the measurements taken at 6, 12, and 24 hours. The purpose of this analysis was to identify the appropriate time interval for monitoring patients. The estimated PCT levels per hour at each time interval (6, 12, and 24 hours) are presented in [TABLE 1](#) and [FIGURE 3](#).

Given these results, we evaluated the performance of 5 algorithms based on PCT monitoring at 6, 12, and 24 hours to predict prognosis in septic patients. We defined the increase or

decrease in PCT between 2 consecutive measurements as a criterion for a PP or GP.

- o Algorithm 1: Those with an increase of 0.45 ng/mL or an increase  $\geq 50\%$  in 2 consecutive measurements are considered to have a PP.
- o Algorithm 2: Consider PP if the increase is  $> 50\%$ .
- o Algorithm 3: Consider PP if the increase is  $> 30\%$ .
- o Algorithm 4: Consider PP if the increase is  $> 50\%$  or 0.45 ng/mL, and GP if the decrease is  $> 30\%$  between 6-12 hours or 12-24 hours.
- o Algorithm 5: Consider PP if the increase is  $> 30\%$  or 0.45 ng/mL, and GP if the decrease is  $> 30\%$  between 6-12 hours or 12-24 hours.

The fourth and fifth algorithms fit more closely by also considering PCT clearance as a good predictor. These 5 algorithms were tested on all patients and on a subpopulation of patients with a baseline PCT  $\geq 1$  ng/mL ( $n = 34$ ). The sensitivity and specificity results are shown in [TABLE 2](#).

In addition to the clinical consequences, the economic impact can also be considered. By focusing on patients not classified as having a PP using the fourth or fifth algorithm, it was observed that around 76.37% of PCT determinations could have been saved.

### Validation Phase

Between March 2018 and April 2019, there were a total of 234 ICU admissions, out of which 87 were diagnosed with sepsis. For this particular study, 46 patients with sepsis were initially included. However, 3 of these were subsequently excluded from the analysis for the following reasons. In 1 patient, samples were not taken at the scheduled times; in another, the nurse forgot to take the last sample; and in a third patient, their medical condition improved rapidly, leading to transfer from the ICU to the general ward before all scheduled sampling hours could be completed ([FIGURE 4](#)).

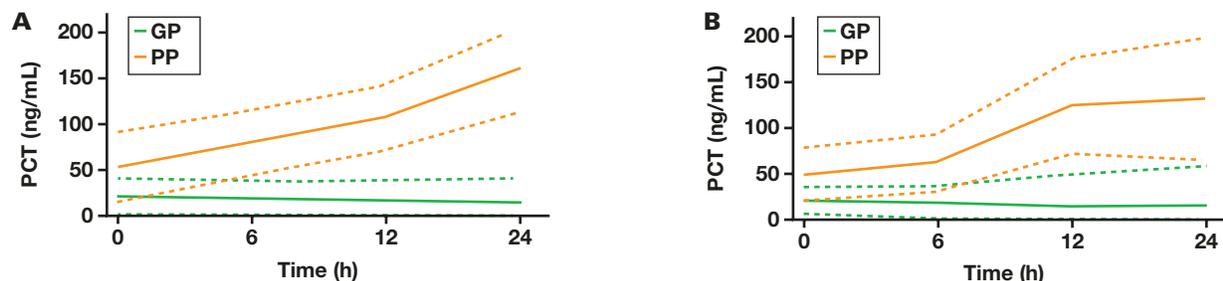
### Clinical Characteristics and Analytical Results

[TABLE 3](#) presents the demographic, clinical, and analytic data of all study participants, categorized into the development and validation phases. [TABLES 4](#) and [5](#) display this information for the validation group only. [TABLE 4](#) presents data for low-risk and high-risk patients, whereas [TABLE 5](#) categorizes patients into GP, PP, and ND groups. The statistically significant difference

**TABLE 1.** PCT Hourly Estimate

	0 h	6 h	12 h	24 h
Model 1				
GP	21.0 (10)	19.2 (9.2)	17.5 (9.6)	14.1 (13.4)
PP	52.8 (19.1)	79.5 (17.5)	106.2 (17.8)	159.5 (23.3)
Model 2				
GP	20.6 (7.4)	18.7 (8.6)	14.5 (17.4)	15.5 (20.6)
PP	49.4 (14.5)	62.9 (15.7)	123.7 (26.0)	131.4 (32.3)

GP, good prognosis; PCT, procalcitonin; PP, poor prognosis  
Mixed models estimated mean (ng/mL) and standard error.



**Figure 3.** PCT hourly estimate in model 1 and model 2. A first model was fitted to estimate the effect of each hour from baseline on PCT levels and a second model was fitted using only the measurements taken at 6, 12, and 24 hours. GP, good prognosis; PCT, procalcitonin; PP, poor prognosis

TABLE 2. Sensitivity and Specificity of Algorithms

Algorithm No.	Sensitivity		Specificity	
	All patients	Basal PCT $\geq 1$ ng/mL	All patients	Basal PCT $\geq 1$ ng/mL
1	91.7 (61.5-99.8)	88.9 (51.8-99.7)	67.5 (50.9-81.4)	72.0 (50.6-87.9)
2	66.7 (34.9-90.1)	55.6 (21.2-86.3)	75.0 (58.8-87.3)	84.0 (63.9-95.5)
3	83.3 (51.6-97.9)	77.8 (40.0-97.2)	75.0 (58.8-87.3)	84.0 (63.9-95.5)
4	91.7 (61.5-99.8)	88.9 (51.8-99.7)	72.5 (56.1-85.4)	80.0 (59.3-93.2)
5	91.7 (61.5-99.8)	88.9 (51.8-99.7)	72.5 (56.1-85.4)	80.0 (59.3-93.2)

PCT, procalcitonin

Indexes are expressed in percentages (95% CI).

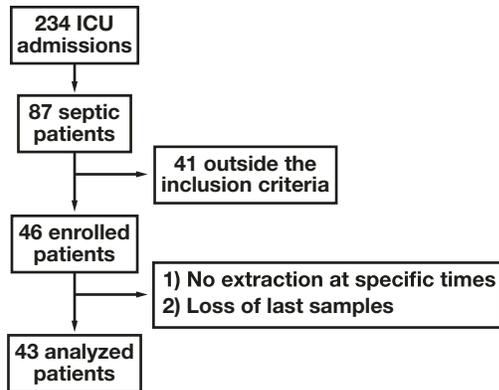


Figure 4. Diagram of patients included in the study. A total of 46 patients with sepsis were initially included but 3 of these were subsequently excluded from the analysis. ICU, intensive care unit

in ICU length of stay by groups can be better appreciated in [FIGURE 5](#).

#### Validation Phase: Algorithm Classification

Of the 43 patients in the validation cohort, the algorithm classified 19 as having a GP, 9 as having a PP, and 15 as ND. The algorithm classification with respect to 28-day mortality was statistically significant (Fisher exact test,  $P = .005$ ) and is shown in [TABLE 6](#). The algorithm demonstrated sensitivity (80.0%; 95% CI, 28.4-99.5), specificity (86.8%; 95% CI, 71.9-95.6), positive predictive value (44.4%; 95% CI, 13.7-78.8) and negative predictive value (97.0%, 95% CI, 84.7-100.0) when comparing GP and ND to PP patients. In this study, it was decided that all high-risk patients should undergo all 5 PCT determinations, even if they had been classified as having a GP, to not lose information.

#### GP Patients

There were 19 patients (44.2%) classified as GP, either based on their baseline PCT levels ( $n = 9$ , 47.4%) or their decreasing PCT levels during monitoring ( $n = 10$ , 52.6%). Among the 10 patients who were monitored, 7 (70%) were classified as GP at 24 hours whereas the remaining 3 (30%) were classified at 36 hours. According to the algorithm's performance, these 10 patients could safely discontinue PCT monitoring.

Furthermore, we can calculate the potential cost savings of this algorithm, considering PCT measurements. First, low-risk patients would no longer need to have their PCT determined every

TABLE 3. Clinical Characteristics and Analytical Results of Development and Validation Groups

Variable	Development group	Validation group
n	58	43
Sex		
Male	35 (60.3)	20 (46.5)
Female	23 (39.7)	23 (53.5)
Age, years	63 $\pm$ 14	65 $\pm$ 14
Sepsis classification		
Sepsis	-	17 (39.5)
Septic shock	-	26 (60.5)
Microbiologic identification	-	36 (83.7)
Microbiologic test result		
Fungal	-	2 (5.6)
Virus	-	2 (5.6)
Bacteria	-	32 (88.9)
28-day mortality	12 (20.7)	5 (11.6)
PCT		
Basal PCT (ng/mL)	2.80 (0.26-29.90)	12.00 (1.40-34.00)
Low risk (basal PCT <1 ng/mL)	21 (36.2)	9 (20.9)
High risk (basal PCT $\geq 1$ ng/mL)	37 (63.8)	34 (79.1)
SAPS-3	-	61 (51-70)
SOFA		
Basal	-	6 (3-10)
48 h	-	4 (2-8)
72 h	-	3.5 (1-6)
ICU stay (days)	-	5 (3-9)
Total-hospital stay (days)	-	16 (9-24)
Antibiotic therapy (days)	-	12 (8-18)

ICU, intensive care unit; PCT, procalcitonin; SAPS-3, simplified acute physiologic score III; SOFA, sepsis-related organ failure assessment  
Values are expressed as number (%), mean  $\pm$  SD or median (IQR).

24 hours, as is common in the ICU. This represents 78.57% of PCT tests. If we also include the high-risk patients who are classified as having a good prognosis after 24 or 36 hours, there would be an additional saving of 45.95% of PCT tests. Additionally, it would be reasonable to consider that measuring PCT on the general ward may not be necessary, as patients have been transferred there with resolved infectious conditions, thus allowing us to save 100% of

**TABLE 4.** Clinical Characteristics and Analytical Results of Low and High-Risk Subjects in the Validation Group

Variable	Low-risk (basal PCT <1 ng/ mL)	High-risk (basal PCT ≥1 ng/ mL)
n	9	34
Sex		
Male	3 (33.3)	17 (50)
Female	6 (66.7)	17 (50)
Age, years	64 ± 15	65 ± 14
Sepsis classification		
Sepsis*	7 (77.8)	10 (29.4)
Septic shock*	2 (22.2)	24 (70.6)
Microbiological identification	6 (66.7)	30 (88.2)
Organism type identified		
Fungus	1 (16.7)	1 (3.3)
Virus	1 (16.7)	1 (3.3)
Bacteria*	4 (66.7)	28 (93.3)
28-day mortality	1 (11.1)	4 (11.8)
Basal PCT (ng/mL)*	0.45 (0.12-0.65)	22.00 (5.75-47.50)
SAPS 3	58 (45.5-66)	61.5 (52.5-70.3)
SOFA		
Basal	5 (1.5-8.5)	6 (3-11)
48 h	3 (0-6.5)	4 (2-9.3)
72 h*	1.5 (0-4)	4 (2-7.3)
ICU stay (days)	3 (2-8)	6 (3-9)
Total-hospital stay (days)	11 (9-17)	20 (9-25)
Antibiotic therapy (days)*	9 (3-12)	14 (9-18)

AUC, area under the curve; GP, good prognosis; ICU, intensive care unit; ND, nondecisive prognosis; PP, poor prognosis; PCT, procalcitonin; RCV, reference change value; ROC, receiver operating characteristic; SAPS-3, simplified acute physiologic score III; SOFA, sepsis-related organ failure assessment  
Values are expressed as number (%), mean ± SD or median (IQR).  
\*P < .05.

PCT tests. All of these savings are made without considering the costs associated with calibrations, daily quality controls, tubes and containers, and medical, nursing, technical, and support staff.

One patient in this group, whose baseline PCT was 0.46 ng/mL, died the day after admission to the ICU because of obstructive shock for which he was admitted and not because of the associated community-acquired infection.

#### PP Patients

There were 9 patients (20.9%) classified as PP, of whom 4 (44.4%) died (classified as PP at 6 hours). The remaining patients (5, 55.6%) progressed at some point (12, 24, or 36 hours) to ND classification, but their PCT clearance was insufficient for them to be classified as GP.

#### ND Patients

There were 15 patients (34.9%) classified as ND. All of these patients had PCT clearance between 21%-28% at either 24 or 36 hours.

**TABLE 5.** Clinical Characteristics and Analytical Results of GP, PP, and ND Subjects in the Validation Group

Variable	GP	PP	ND
n	19	9	15
Sex			
Male	6 (31.6)	7 (77.8)	8 (53.3)
Female	13 (68.4)	2 (22.2)	7 (46.7)
Age, years	68 ± 12	64 ± 15	61 ± 17
Sepsis classification			
Sepsis	10 (52.6)	1 (11.1)	6 (40.0)
Septic shock	9 (47.4)	8 (88.9)	9 (60.0)
Microbiological identification	15 (78.9)	7 (77.8)	14 (93.3)
Organism type identified			
Fungus	1 (6.7)	1 (14.3)	0
Virus	1 (6.7)	0	1 (7.1)
Bacteria	13 (86.7)	6 (85.7)	13 (92.9)
28-day mortality*	1 (5.3)	4 (44.4)	0
Basal PCT (ng/mL)	3.60 (0.45-37.00)	23.00 (13.65-51.50)	11.00 (1.70-29.00)
SAPS 3	58 (47-67)	70 (59.5-78)	61 (51-69)
SOFA			
Basal*	6 (2-8)	11 (6.5-12)	6 (3-7)
48 h	4 (1-7)	10 (3.5-15)	4 (2-7)
72 h*	2.5 (0.75-4)	8 (5-14.5)	2 (2-5)
ICU stay (days)*	3 (2-7)	10 (5-14)	6 (3-8)
Total-hospital stay (days)	11 (8-24)	21 (12.5-24)	20 (10-24)
Antibiotic therapy (days)	9 (8-14)	15 (7-22)	14 (11-21)

GP, good prognosis; ICU, intensive care unit; ND, non-decisive prognosis; PP, poor prognosis; PCT, procalcitonin; SAPS-3, simplified acute physiologic score III; SOFA, sepsis-related organ failure assessment  
Values are expressed as number (%), mean ± SD or median (IQR).  
\*P < .05.

#### Severity Scales

An ROC analysis was performed on the SAPS 3 and SOFA severity scales in the validation cohort. The AUC for the SOFA scale was 0.88 (95% CI, .69-1.0), indicating good predictive performance. In contrast, the AUC for the SAPS 3 scale was 0.58 (95% CI, .31-.85), indicating poor predictive performance (FIGURE 6). The sensitivity and specificity values for the optimal cut-off points are shown in TABLE 7.

#### Discussion

The most relevant findings of this study are as follows: (1) in the development cohort, patients with PP experienced an increase of 4.7 ng/mL in PCT levels per hour; (2) using an algorithm that is based on determining PCT at specific time points (0, 6, 12, 24, and 36 hours) and calculates the variation between consecutive measurements (PP with an increase >30% or 0.45 ng/mL, and GP with a decrease >30% after 6 hours) may be useful for identifying septic patients at higher risk of poor outcomes; (3) using this algorithm to manage patients with sepsis could

lead to cost savings, mainly in terms of ICU stay, treatments, and expenses related to medical, nursing and support staff; (4) furthermore, through the implementation of this algorithm, unnecessary PCT tests in the laboratory could be significantly reduced, leading to more efficient test management and potentially saving around 79.50% of PCT tests. Indeed, in addition to the specific savings from PCT testing, there would also be cost reductions associated with other laboratory-related expenses, such as calibrations, daily quality controls, tubes and containers, and medical, nursing, technical, and support staff.

Several studies have indicated that the nonclearance of PCT is associated with increased mortality in septic patients.<sup>20,31,32</sup> Furthermore, the use of algorithms guided by serum PCT measurements has been found to be associated with reduced mortality and decreased total antibiotic exposure.<sup>33-35</sup> A decrease in PCT over time suggests that a patient is responding to antimicrobial or other therapies. Conversely, persistent or increasing PCT expression over time is associated with poor outcomes in critically ill and septic patients.<sup>31</sup> Suberviola et al<sup>36</sup> showed that serial determination of PCT is a superior predictor of prognosis

in patients with septic shock compared with isolated measurements. They found that clearance of 70% at 48-72 hours discriminated hospital survival with a sensitivity of 94.7% and a specificity of 53%. Additionally, the MOSES study by Schuetz et al<sup>20</sup> concluded that the inability to decrease PCT by at least 80% from baseline to day 4 is a significant independent predictor of mortality and can provide valuable information for sepsis care. Furthermore, the MOSES study assessed the prognostic value of a shorter-term change in PCT between baseline and day 1, finding that patients who died had an average mean increase of 30% compared with 0% for those who survived. Patients with an increase in PCT had an almost 3-fold higher mortality. Therefore, the lack of PCT clearance over time serves as a reliable predictor of 28/30-day mortality. Moreover, although the prognostic utility of the initial PCT value is limited,

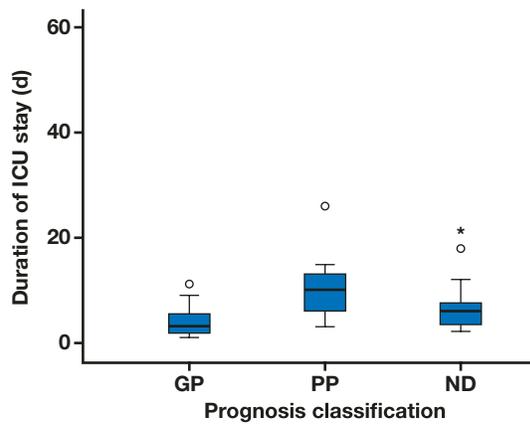


Figure 5. ICU stay box plot. There is a significant difference in the length of stay in the ICU between the groups. ICU, intensive care unit.

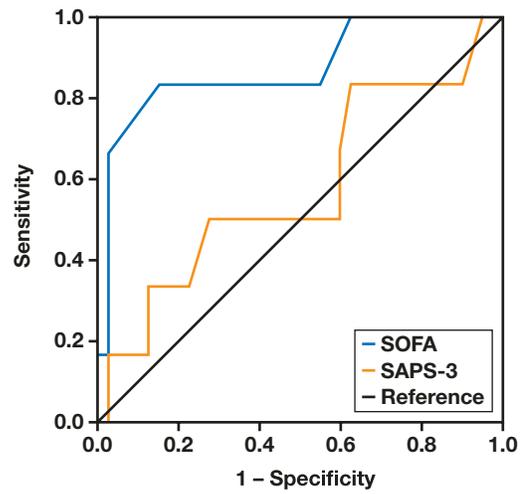


Figure 6. SAPS-3 and basal SOFA ROC curves. The AUC for the SOFA scale indicates good predictive performance, whereas the AUC for the SAPS-3 scale indicates poor predictive performance. AUC, area under the curve; ROC, receiver operating characteristic; SAPS-3, simplified acute physiologic score III; SOFA, sepsis-related organ failure assessment

TABLE 6. 28-Day Mortality by Algorithm Groups.

		28-day mortality		Total
		No	Yes	
FD of the algorithm	GP	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>19</b>
		% in FD of algorithm	94.7	5.3
	% in 28-day mortality	47.4	20.0	44.2
	PP	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
		% in FD of algorithm	55.6	44.4
	% in 28-day mortality	13.2	80.0	20.9
ND	<b>15</b>		<b>15</b>	
	% in FD of algorithm	100		100
% in 28-day mortality	39.5		34.9	
Total		<b>38</b>	<b>5</b>	<b>43</b>
	% in FD of algorithm	88.4	11.6	100
	% in 28-day mortality	100	100	100

FD, final diagnosis; GP, good prognosis; ND, non-decisive prognosis; PP, poor prognosis  
Final ranking of the algorithm against 28-day mortality

**TABLE 7.** Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of SAPS 3 and SOFA ROC Analysis

	Cut-off point	Indexes	95% CI		
SAPS-3	69.5	Sensitivity	50	12	88
		Specificity	73	56	85
		PPV	21	5	51
		NPV	91	75	98
SOFA	10.5	Sensitivity	83	36	100
		Specificity	85	70	94
		PPV	46	17	77
		NPV	97	85	100

NPV, negative predictive value, PPV, positive predictive value; ROC, receiver operating characteristic; SAPS-3, simplified acute physiologic score III; SOFA, sepsis-related organ failure assessment  
Values of indexes are expressed in percentages.

PCT nonclearance outperforms other biomarkers such as lactate clearance in predicting mortality.<sup>20,31,37,38</sup>

In our study, we found that an increase or lack of specific PCT clearance is associated with increased mortality in patients with sepsis. Our algorithm can detect and predict, within the first 36 hours of admission, which septic patients are likely to have a worse outcome and should be closely monitored, potentially requiring a different therapeutic approach. Notably, the 4 patients who died and were monitored with PCT were classified as PP at 6 hours. Therefore, we believe that early determination is useful for identifying patients at very high risk. To our knowledge, this is the first study to develop an algorithm based on the temporal evolution of PCT over time in patients with sepsis, enabling their classification and reliable prediction of prognosis within the first 36 hours of admission. Our current analysis aligns with previous investigations and supports the prognostic utility of serially measured PCT. However, our study underscores the importance not only of PCT clearance, as observed in these previous studies, but also how and to what extent PCT changes at specific times. Additionally, it is interesting to note that, in our study, the algorithm performs better in predicting mortality than SAPS 3 and is similar to basal SOFA, suggesting that PCT may not only be used to guide antimicrobial therapy, as stated in the latest Surviving Sepsis Campaign,<sup>39</sup> but also as a prognostic tool.

The baseline PCT concentration in the PP group was higher than that of the GP group, and the ND group had intermediate values. Although this observation is totally logical, what is interesting is that these differences were not statistically significant. This finding suggests that it is not the isolated data of basal PCT that is crucial but rather its evolution over time.

In agreement with the clinical observations, we found statistically significant differences in baseline and 72-hour SOFA scores among the classification groups determined by the algorithm. Furthermore, patients classified as PP had a longer duration of stay in the ICU than those classified as GP or the ND group. This finding demonstrates that being classified as PP not only indicates a higher risk of mortality but also implies a poorer and slower recovery, requiring a prolonged ICU stay.

Although 1 patient in the low-risk group died, the threshold of 1 ng/mL appears to be effective at ruling out low-risk patients, who are more likely to have favorable outcomes. Statistically significant differences were observed in sepsis classification,

microbiological identification of bacteria, 72-hour SOFA scores, and duration of antibiotic therapy between patients classified as low risk and high risk. However, it may be advisable to monitor all septic patients using the algorithm, regardless of their baseline PCT concentration, and allow it to function effectively.

Finally, this study suggests that this algorithm can potentially lead to significant cost savings by reducing unnecessary PCT tests in patients whose prognosis is deemed favorable. Optimizing the utilization of PCT tests can lead to better allocation of health care resources and more efficient, cost-effective patient management strategies.

One limitation of this study is the small sample size. However, it was sufficient for statistical analysis, and the obtained results are statistically significant. Another limitation could be that more data were collected regarding the study population during the validation phase than were available in the development phase. However, none of the additional data were used to validate the algorithm, which focuses on the temporal evolution of PCT concentration in relation to mortality. Despite these limitations, we consider the study's findings to be interesting and view them as a valuable starting point for future larger and/or multicenter studies to confirm these results.

We believe that developing an application to facilitate the straightforward implementation of the algorithm could serve as a valuable tool for clinicians in the management of patients with sepsis. It is important to note that the main limitation of this study is its single-center design. Nevertheless, efforts were made to mitigate this limitation by performing a validation study that could be describe as “universal,” involving the validation of the algorithm across 2 different hospitals using 2 different analyzers and measurement methods.

### Acknowledgments

The authors acknowledge Radiometer Ibérica, SL, and especially Sergio Laguna Pablos and José Luis López Pumarega, for supplying us with the equipment and necessary reagents to carry out the prospective study in the ICU of Infanta Leonor Hospital. Author contributions: A.L.V.: compilation, analysis, and interpretation of retrospective study data, design of the prospective study, compilation, analysis, and interpretation of prospective study data, drafting of the original article; G.A.V.: patient selection for inclusion in the study with their informed consent, database management, follow-up of the prospective study; E.P.H.: design and supervision of the prospective study; E.M.L.: biochemical analysis of samples; T.T.Z.: follow-up of the prospective study to ensure its proper implementation; E.P.-F.: statistical analysis of both the retrospective and prospective studies, statistical guidance; F.C.V.: original idea to rationalize the use of procalcitonin; design of the prospective study and management of its execution; review of the original article; final approval for submission. E.T.G.: review of the original article, scientific advisory, final approval for submission. All authors have given their final approval of the article.

### Funding

The company Radiometer Ibérica, SL provided the AQT90 Flex equipment and procalcitonin reagent to the ICU of the Hospital Infanta Leonor for the purpose of conducting this study.

## Conflict of Interest Disclosure

The authors have nothing to disclose.

## References

- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (SEPSIS-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-353. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al., Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294-2303. <https://doi.org/10.1001/jama.299.19.2294>.
- Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, et al.; Group of Biomedical Research in Critical Care Medicine (BioCritic). Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr*. 2018;16(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12963-018-0160-x>
- Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):409-418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227831/>
- Wardi G, Carlile M, Holder A, Shashikumar S, Hayden SR, Nemati S. Predicting progression to septic shock in the emergency department using an externally generalizable machine-learning algorithm. *Ann Emerg Med*. 2021;77(4):395-406. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.11.007>
- Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić-Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Medicinski Glasnik*. 2018;15(2):93-100. <https://doi.org/10.17392/963-18>
- Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomão R, Atallah AN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD010959. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010959.pub2>
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
- Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J. Usefulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(4):245-256.
- Suarez-De-La-Rica A, Maseda E, Anillo V, et al. Biomarkers (procalcitonin, C reactive protein, and lactate) as predictors of mortality in surgical patients with complicated intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):346-351. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.178>
- Prat Aymerich C, Domínguez Benítez J. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed Cont Lab Clín*. 2004;7:38-43.
- Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):177-190. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>
- García de Guadiana Romualdo L, Guillén Campuzano E. Aportación del laboratorio clínico para el manejo del paciente con infección/sepsis. *Ed Cont Lab Clín*. 2017-2018;33:74-95. <https://www.seqc.es/download/tema/24/5614/3626021/1776667/cms/tema-8-aporcion-del-laboratorio-clinico-para-el-manejo-del-paciente-con-infeccion-sepsis.pdf>
- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24(5):343-345.
- Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(1):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.10.020>
- Maseda E, Suarez-de-la-Rica A, Anillo V, et al. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: a multicenter retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30(3):537-542. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.014>
- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-107>
- Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2018;22(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
- Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin monitoring sepsis (MOSES) study. *Crit Care Med*. 2017;45(5):781-789. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002321>
- Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(6):593-601. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1324299>
- Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):130-135. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000522>
- Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(5):807-812.
- Lundberg GD. How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. *Clin Chim Acta*. 1999;280(1-2):3-11. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(98\)00193-4](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(98)00193-4)
- Rubinstein M, Hirsch R, Bandyopadhyay K, et al. Effectiveness of practices to support appropriate laboratory test utilization. *Am J Clin Pathol*. 2018;149(3):197-221. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx147>
- Martín Calderón JL, Bustos Guadaño F, Varona Pérez J, Juárez González R. Gestión de las peticiones de NT-proBNP y procalcitonina mediante reglas computarizadas basadas en criterios clínicos. *Rev Lab Clín*. 2015;8(1):39-45. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2014.11.001>
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>.
- Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, et al.; SAPS 3 Investigators. SAPS 3-from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1336-1344. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2762-6>
- Radiometer. PCT Correlation Study 2015, performed at Uppsala Clinical Research Center (Uppsala University Hospital, Sweden), Viborg Regional Hospital (Viborg, Denmark), NordLab Oulu (Oulu, Finland), Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH (Potsdam, Germany), Hospital Universitario Doctor Peset (València, Spain) and Laboratorio de Análisis Clínicos Vigo (Vigo, Spain). AQT90 FLEX Product specification MAPSSS-000330 R3. 9-10.
- De Haan J, Wennecke G. AQT90 FLEX PCT assay-and how it correlates to four laboratory methods. 2023. Bulletin No: 53.
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129450>
- Magrini L, Travaglino F, Marino R, et al. Procalcitonin variations after emergency department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(Suppl 1):133-142.
- Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, et al. Procalcitonin and sepsis in the emergency department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):466-479. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202101\\_24416](https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24416).

34. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Crit Care Clin.* 2020;36(1):23-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.003>
35. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al.; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9713):463-474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1).
36. 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.* 2012;36(3):177-184. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.09.008>
37. Shi Y, Peng JM, Hu XY, Wang Y. The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0122-9>
38. Peng JC, Xu QY, Ding J, et al. Usefulness of procalcitonin clearance to predict mortality in abdominal sepsis. *Eur J Inflamm.* 2020;18:1-6. <https://doi.org/10.1177/2058739220942631>
39. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>