

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

MASTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD



**PROADRENOMEDULINA COMO BIOMARCADOR EN
LA SEPSIS**

AUTOR: D. RAMÓN CICUÉNDEZ ÁVILA

TUTOR PRINCIPAL: PROF. DR. JOSE MARÍA EIROS BOUZA

COLABORADOR: D. DAVID ANDALUZ OJEDA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Objetivos
2. Introducción
3. Material y Métodos
4. Resultados
5. Discusión
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. Objetivos

Los objetivos son:

- Conocer la importancia de la sepsis en la actualidad e identificar el problema.
- Conocer el papel de los biomarcadores en el paciente séptico.
- Conocer los biomarcadores en sepsis disponibles en la práctica clínica habitual.
- Analizar el valor de la proadrenomedulina como nuevo biomarcador.
- Analizar los datos preliminares del estudio “Papel de la proadrenomedulina como marcador diagnóstico, pronóstico y evolutivo en la sepsis grave”.

2. Introducción:

2.1. ¿Qué es la sepsis?

2.2. Epidemiología.

2.3. Definiciones: Sepsis, sepsis grave y shock séptico.

2.4. Patogenia.

2.5. Biomarcadores en sepsis.

2.5.1. Proteína C reactiva

2.5.2. Procalcitonina

2.5.3. Lactato

2.5.4. Pro-péptido natriurético tipo-B

2.6. Proadrenomedulina

2.1. ¿Qué es la sepsis?:

La sepsis es un complejo síndrome provocada por la respuesta sistémica que produce el organismo ante la infección. Cuando una infección localizada progresa, desencadena una rápida respuesta del huésped, que es la sepsis, cuya finalidad es evitar el paso y la progresión de microorganismos. Este síndrome puede ser desencadenado por distintos microorganismos, por ejemplo, virus, bacterias, hongos o protozoos. La respuesta que se activa es una cadena de eventos que incluyen procesos inflamatorios y antiinflamatorios, respuesta humoral y celular y alteraciones circulatorias.

La respuesta inflamatoria sistémica no solo ocurre en la sepsis, también se produce en otras patologías no infecciosas (pancreatitis, isquemia-reperfusión, trauma grave, etc.). El huésped responde de la misma forma ante cualquiera de estos eventos. A esta respuesta se la ha llamado “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (Systemic Inflammatory Response Syndrome o SIRS). Cuando es provocada por una infección, al SIRS se le llama sepsis. Es la respuesta del huésped el factor determinante de la sepsis más que el propio microorganismo, que actuaría de gatillo de una reacción desmesurada y dañina¹.

La activación de la respuesta ante la infección es un proceso normal, pero cuando es desproporcionada, exagerada y autoperpetuada, el proceso puede ser muy dañino y evolucionar hacia la sepsis grave (disfunción orgánica secundaria a una infección documentada o sospechada), shock séptico (sepsis severa e hipotensión no revertida resucitando con fluidoterapia), terminando en fracaso multiorgánico y muerte. Esto es un proceso continuo, más que escalones bien definidos.

Su complejidad, y la gran variabilidad de signos y síntomas inespecíficos que provoca, hacen que su diagnóstico temprano y la determinación de su gravedad sea difíciles de establecer. Se trata de una enfermedad tiempo-dependiente, al igual que los politraumatismos, el infarto agudo de miocardio o el ictus; en las que un diagnóstico y un tratamiento precoz son fundamentales para disminuir su letalidad. El diagnóstico precoz incrementa la posibilidad de comenzar un tratamiento específico a tiempo, lo que influye en los resultados. El hecho de que la administración precoz del tratamiento sea complicada y se comience cuando el proceso de activación de la cascada de mediadores esté en un estado muy avanzado puede ser uno de los motivos del fracaso para encontrar un tratamiento efectivo en la sepsis grave y shock séptico. Otras posibilidades son el todavía gran desconocimiento de la actuación de las cascadas de mediadores o buscar un simple agente terapéutico en un proceso demasiado complejo.

2.2 Epidemiología

La sepsis grave y shock séptico son un problema sanitario principal, que afecta a millones de personas en el mundo cada año, mata a uno de cada cuatro (por lo menos) y cuya incidencia está en crecimiento.

A pesar de que las mejoras terapéuticas son capaces de disminuir la mortalidad, su incidencia cada vez mayor conlleva que la mortalidad bruta siga en aumento. Actualmente, la sepsis grave y el shock séptico son las enfermedades más prevalentes en UCI y las causas más frecuentes de muerte en UCIs no coronarias.

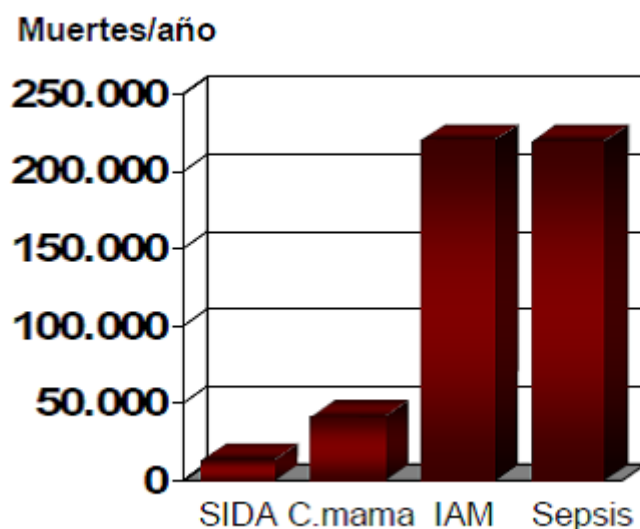
Se considera que la incidencia de la sepsis está infraestimada y que la tendencia es a seguir incrementándose en los próximos años. Varias razones son apuntadas como responsables de este aumento: envejecimiento, avance tecnológico que posibilita la prolongación de la vida en pacientes de riesgo (ancianos, neonatos, enfermos con comorbilidades importantes, etc.), tratamientos más agresivos, más inmunodepresión e incremento de técnicas invasivas en todos los ámbitos.

En España hay poca información, un estudio realizado en hospitales de Madrid (Esteban et al², 2007) identificó una incidencia acumulada de sepsis de 333 casos por 100.000 habitantes/año (Sepsis grave, 104 casos y shock séptico, 31 casos por 100.000 habitante, respectivamente), y una tasa de incidencia acumulada de ingresos hospitalarios del 4,4%. Se calcula que tenemos al menos 1 nuevo caso de sepsis grave por cada 100.000 habitantes por día.

Angus et al³ (2001) realizaron un notable esfuerzo por conocer la epidemiología de la sepsis grave en Estados Unidos. Los investigadores encontraron una incidencia de sepsis de 300 casos por 100.000 habitantes y año, de los cuales aproximadamente las dos terceras partes recibieron cuidados intensivos. Esta incidencia es significativamente mayor que la de otras enfermedades bien conocidas, como la insuficiencia cardíaca, el SIDA, el cáncer de mama, colon, páncreas y próstata juntos, con un incremento estimado en su incidencia del 1,5% anual (hubo 750.000 casos en Estados Unidos en 1995, 934.000 en 2010 y se estima que para 2020 haya 1.110.000 casos si persiste esta tendencia). La sepsis grave fue la causa de la muerte de casi el 10% de todos los fallecimientos de Estados Unidos en 1995. La mortalidad global de la sepsis grave fue del 28,6%, y en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados

Intensivos del 34,1% (dentro de la sepsis grave se incluyeron los pacientes con shock séptico, que no fueron analizados separadamente). El número de muertos por sepsis calculado para Estados Unidos fue de 215.000 por año, similar al de fallecidos por infarto de miocardio (211.000 por año) y significativamente mayor que las muertes por cancer de mama y SIDA (Figura 1). Objetivaron una mortalidad por sepsis del 16%, por sepsis grave del 29% y por shock séptico del 45%. En Europa, Bruin Buisson⁴ (2000) encuentra porcentajes algo superiores y demuestra el índice de mortalidad creciente en relación con la presencia de sepsis grave, shock séptico, o con el número de órganos afectados.

Figura 1.



Número de muertes al año por diferentes patologías en EEUU: SIDA, cáncer de mama, infarto agudo de miocardio y sepsis³

La mortalidad en España de la sepsis grave en estudios con base hospitalaria es del 28% (Esteban et al, 2004). En un estudio multicéntrico realizado en las UCIs de Castilla y León (Blanco et al, 2004), la mortalidad intra UCI de los pacientes ingresados con

sepsis grave en dichas unidades fue del 48%, y la mortalidad hospitalaria del 54%. En dicho estudio se concluía que “La alta prevalencia de síndrome de disfunción multiorgánica al diagnóstico y la elevada mortalidad en las primeras 48 horas sugiere retraso en el diagnóstico, en la resucitación inicial y/o en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado”.

2.3 Definiciones: sepsis, sepsis grave y shock séptico

Durante décadas, sepsis, septicemia, síndrome séptico, etc. fueron términos que se usaron de manera confusa e indiscriminada como sinónimos de lo que hoy llamamos sepsis, hasta la Conferencia de Consenso de 1991 patrocinada por la American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine que sirvió para unificar definiciones.

Desde este momento se posibilitó un mejor entendimiento en la investigación de este síndrome, posibilitando la validación de resultados y, por tanto, los avances en el tratamiento.

Desde el importante estudio de Rivers et al (2001)⁵ donde demostraban que la intervención precoz y agresiva en las primeras 6 horas disminuía la mortalidad si se aplicaba un protocolo de manejo según determinados objetivos clínicos, algunos estudios han evaluado la misma idea: precocidad en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la sepsis severa o shock séptico.

Las Sociedades Científicas conscientes de esta situación lanzaron una campaña en el año 2002 que lleva por lema “Surviving Sepsis Campaign” (con tres publicaciones con unas recomendaciones diagnósticas-terapéuticas, en 2004, 2008 y 2013)⁶, campaña

inicialmente liderada por las áreas de Cuidados Intensivos norteamericanas y europeas centradas en el manejo de la sepsis en los centros asistenciales, fundamentalmente en el ámbito de la UCI. En la actualidad la intención es ampliar a todas las áreas hospitalarias, pues la mayoría de los enfermos sépticos no están en la UCI. Además se propusieron el objetivo de disminuir la mortalidad el 30% en 4 años; objetivo que en la actualidad se ha visto incumplido

Aunque se conoce su existencia desde la antigüedad, la sepsis sigue siendo una enfermedad emergente, puesto que los criterios para su definición establecieron hasta la Conferencia de Consenso de 1991. En el 2003 se corroboraron las definiciones, dando valor a las investigaciones epidemiológicas, a la unificación de la terminología, a la comparación de diferentes hospitales entre sí y al conocimiento real de la incidencia del problema.

Como se dijo anteriormente, en el año 2004 se publicaron las guías internacionales para el manejo de la sepsis grave y shock séptico por la “Surviving Sepsis Campaign”. Se publicaron unas nuevas guías en el 2008 y, las últimas guías en el 2012.

Criterios diagnósticos de sepsis. Conferencia de consenso de las ACCP/SCCM, 1991⁷ y 2003.

- **Sepsis:** Infección sospechada o documentada clínica y/o microbiológicamente + al menos tres criterios de SIRS:
 - Tº central > 38ºC - < 36ºC
 - Taquicardia (> 90 lpm)
 - Taquipnea (> 20 rpm - PaCO₂ < 32 mmHg)
 - Leucocitos > 12.000 ó < 4.000 ó > 10% cayados

- Balance positivo no explicado
- Hiperglucemia no explicada
- **Sepsis grave:** Sepsis acompañada de disfunción orgánica secundaria a la sepsis o hipoperfusión tisular.
 - Hipotensión: PAS < 90 mmHg; PAM < 65 mmHg o un descenso de la PAS > 40 mmHg respecto a basal.
 - Hipoperfusión: Lactato arterial > 27 mg/dl
 - Disfunción aguda orgánica:
 - Respiratorio: hipoxemia y/o SatO₂ < 90% respirando al aire
 - Renal: Creatinina > 2 mg/dl – Diuresis < 0,5 ml/kg/h/2h
 - Hepático: Bilirrubina > 2 mg/dl
 - Cardiovascular: necesidad de Vasoactivos: Noradrenalina- Dopamina
 - Hematológico: Plaquetas < 100.000; INR > 1,5; APTT > 60"
 - Neurológico: Glasgow Coma Score < 12, agitación
- **Shock séptico:** Hipotensión inducida por la sepsis refractaria a resucitación con fluidoterapia > 20 ml/kg o necesidad de drogas vasoactivas (noradrenalina o dopamina).

2.4 Patogenia:

La sepsis se inicia por un proceso inflamatorio local, con el fin de inactivar a los factores invasores. Al principio el huésped recluta y activa a los leucocitos en el foco inflamatorio. Durante esta fase, las células de la inmunidad innata (macrófagos, mastocitos, etc.) reconocen a los factores invasores a través de los receptores de reconocimiento de patrones (pattern recognition receptors, PRRs) de su membrana.

Los receptores tipo Toll (Toll-like receptors, TLR), que pertenecen a los PRRs, activan a las células inmunitarias. Esta activación se debe a la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias.

Los productos bacterianos y las proteínas víricas se unen a varios y distintos TLR que supone la mayor señal de producción de citoquinas y quimiocinas. Simultáneamente se activa el complemento que, a su vez, activa los leucocitos. Las células activadas a lo largo de este proceso producen y secretan diversos agentes, tales como los leucotrienos, óxido nítrico y sintasa de ON inducida (iNOS) y radicales libres.

Todo este proceso es iniciado por una gran cantidad de mediadores proinflamatorios, citoquinas, moléculas de adhesión, mediadores vasodilatadores y especies reactivas de oxígeno. Si toda esta reacción fracasa, algunos factores invasores podrán alcanzar el torrente sanguíneo y provocar una respuesta inflamatoria sistémica. En este momento se lleva a cabo una superproducción de citoquinas inflamatorias (TNF, IFN y IL-6). En el proceso inflamatorio muchos agentes son sobreproducidos, y son de alta importancia para el paciente.

La apoptosis tiene un papel clave y se encuentra influenciada por factores como las caspasas, la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β) y citoquinas antiinflamatorias (TGF β , IL-10 y IL-3) y varias toxinas (LPS, CLP y CASP); ocurriendo todo esto en diversos órganos como el corazón, el glomérulo, el hígado, la médula ósea, el timo, el bazo, los pulmones, e intestino. La vía TNFR-CD40-TRADD-FADD (activada por la TNF- α), conduce a la inhibición de la cas-8, que es un factor iniciador de la apoptosis. Por el contrario, la activación de los receptores de muerte Cardinal y Fas por Bim (familia Bcl-2), conduce a la activación de la apoptosis linfocítica,

disminuyendo la respuesta inflamatoria. La inhibición de la apoptosis lleva al SIRS, mientras que su activación lleva a la inmunoparálisis o MODS. La inhibición apoptótica debe tener un papel beneficioso en el paciente séptico.

La inmunodeficiencia es otra característica de la sepsis, que ocurre debido al incremento de la apoptosis de Linfocitos T CD4, células dendríticas y linfocitos B que conlleva la inmunoparálisis. La coagulación se activa por citoquinas y oxidantes por el factor inductor tisular. Antitrombina III juega un papel dominante entre los agentes antitrombóticos y fibrinolíticos. La proteína C y la autoprotrombina IIA protege a la célula de la sepsis y tiene efectos anticoagulantes potentes a través de la inactivación de los factores Va y VIIIa de la coagulación¹.

2.5 Biomarcadores en sepsis

Los agentes que participan en la cascada fisiopatológica de la sepsis son usados como biomarcadores. Un biomarcador es un agente biológico, que se puede medir de forma objetiva y ser evaluado como un indicador de procesos biológicos normales, procesos biológicos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. El papel exacto de los biomarcadores en la sepsis no está completamente definido. A pesar de ello, pueden jugar un papel importante en el diagnóstico precoz y determinación del pronóstico de la sepsis. Además, pueden diferenciar infecciones bacterianas de vírica y fúngica, y de infección local de sistémica. Un potencial uso de los biomarcadores es la diferenciación de microorganismos gram positivos y gram negativos como causantes de sepsis. También pueden tener uso como evaluador del tratamiento antibiótico o de la respuesta al tratamiento antibiótico instaurado. Otra posible aplicación es predecir complicaciones en la sepsis y desarrollo de disfunción

orgánica. Se ha visto que varios biomarcadores son muy útiles en la práctica clínica para el diagnóstico de sepsis y, alguno de ellos, son incluso superiores a los signos clínicos para el diagnóstico^{8,9}.

Se han identificado numerosos biomarcadores en sepsis: citoquinas, marcadores celulares, receptores, factores hormonales, factores implicados en coagulación, factores relacionados con el daño endotelial, factores relacionados con la activación endotelial, marcadores de disfunción orgánica, proteínas de fase aguda, etc.¹⁰.

El hecho de que exista tal variedad de biomarcadores nos indica que a priori ninguno posee la sensibilidad y/o especificidad necesarias para diagnosticar con certeza la enfermedad. A veces resulta muy difícil diferenciar SIRS de Sepsis, ya que esta carece de síntoma guía y ambas tienen síntomas superponibles, pudiéndose afectar una gran variedad de órganos.

En una revisión reciente de biomarcadores¹¹, se ha puesto de manifiesto que existen más de 178 moléculas que han sido evaluadas como tales en diferentes ensayos (Ver tabla 1). La heterogeneidad en el inicio de la sepsis, el foco inicial y la respuesta innata son responsables de la gran variabilidad interindividual a la respuesta de una infección, y hace más difícil la interpretación de la función que tienen algunas moléculas en el organismo.

Tabla 1.

Biomarcadores en la sepsis	Característica principal
TTPa	Alto valor predictivo negativo
CD25	Distingue entre sepsis y SRIS
CD64	Baja sensibilidad y especificidad para distinguir infecciones bacterianas y víricas
Complemento (C3, C4, C5a)	Distingue entre sepsis y SRIS
ELAM-1	Aumentado en pacientes con traumatismos infectados frente a no infectados
Endocan	Distingue entre sepsis y SRIS
Productos de degradación del fibrinógeno	Alto valor predictivo negativo
G-CSF	Distingue entre sepsis y SRIS
Receptores antagonistas IL-1	Diagnóstico precoz de sepsis en neonatos
IL-8	Valores altos en pacientes neutropénicos para identificar sepsis
IL-10	Elevada en shock séptico frente a shock cardiogénico
IL-12	Diagnóstico de sepsis en pacientes graves
IL-18	Distingue entre gram positivos y gram negativos
Laminina	Distingue entre Candida y bacterias
LBP	Distingue entre Gram positivos y Gram negativos
NO, nitrato, nitrito	Aumentado en shock séptico en relación con shock cardiogénico
PAI-1	Aumentado en pacientes con sepsis y coagulopatía intravascular diseminada
Fosfolipasa A2-II	Distingue entre infecciones bacteriémicas de no bacteriémicas
Proteínas surfactante	Predictor de SDRA en pacientes sépticos
TREM-1	Distingue entre sepsis y SRIS. Diagnóstico de neumonía
Troponina	Diagnóstico de disfunción miocárdica en pacientes sépticos.
Supar	Pronóstico en bacteriémias.

Biomarcadores en la sepsis¹⁰.

La identificación de la gran mayoría de estos biomarcadores resulta cara, complejos desde el punto de vista técnico y difícilmente disponible en la mayoría de laboratorios de análisis de nuestros hospitales. Por eso nos hemos centrado en el valor de los biomarcadores habitualmente disponibles en la rutina diaria de nuestro laboratorio de referencia.

Los más estudiados como potenciales marcadores de infección bacteriana y sepsis han sido la proteína C-reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). Se han evaluado en muchos estudios su exactitud diagnóstica individual y comparativamente.

Un meta-análisis en 2004 que incluyó 12 estudios (1386 pacientes, la mitad de ellos de UCI)¹² que habían comparado la capacidad de la PCR y la PCT para diferenciar SRIS de sepsis e infección bacteriana de la vírica, encontró que la PCT era un 23% más específica que la PCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas como causa de SRIS. Posteriormente, otro meta-análisis publicado en 2006¹³, revisó 25 estudios (2996 pacientes) que habían evaluado la PCT como marcador diagnóstico de sepsis y 15 estudios (1322 pacientes) que compararon la exactitud diagnóstica de la PCR y la PCT. El entorno clínico de los estudiados fueron pacientes de UCI, postquirúrgicos y traumáticos. Este meta-análisis encontró que la exactitud diagnóstica de la PCT fue mayor que la de la PCR aunque ambos tenían un valor diagnóstico escaso. Otra revisión sistemática con meta-análisis de 18 estudios (2097 pacientes)¹⁴ que evaluaron la prueba de PCT como marcador de sepsis concluyó que el rendimiento diagnóstico de la PCT era bajo para diferenciar SRIS de sepsis ya que la sensibilidad y especificidad medias fueron 71% y 76% respectivamente.

2.5.1 Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda liberada por las células hepáticas tras su estimulación por mediadores de la inflamación, como interleucinas (IL-6, IL-8). Su pico máximo se alcanza en plasma alrededor de las 48 horas del comienzo del proceso. Sus valores plasmáticos pueden permanecer elevados incluso

días tras la eliminación del foco infeccioso y se incrementan en distintas enfermedades no infecciosas.

La concentración plasmática media de la PCR en adultos sanos es de 0,08 mg/dL (con percentiles 90 y 99 de 0,03 y 0,1 mg/dL, respectivamente). Su vida media plasmática es de unas 19 horas. La biocinética de la PCR la hace útil como marcador de respuesta terapéutica y diagnóstico de infecciones intercurrentes. La determinación seriada de las concentraciones plasmáticas de la PCR es de general un buen indicador de actividad inflamatoria. Hay que tener en cuenta que las infecciones bacterianas son uno de los estímulos inflamatorios más potentes que determinan grandes elevaciones de la PCR circulante. La PCR no ha logrado demostrar correlaciones con la gravedad de la respuesta del huésped ni diferencia entre supervivientes y no supervivientes en los procesos de sepsis. Tiene un pobre valor predictivo y no ha evidenciado potencia como marcador de gravedad¹⁷.

Valores elevados de PCR en sangre (>8-10 mg/dL) junto con un SIRS, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de sepsis. Concentraciones de <5 mg/dL suelen servir para descartar que una infección bacteriana sea causa de un SRIS. Además, las determinaciones seriadas de PCR pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de las infecciones nosocomiales en la UCI. Un incremento de la concentración de PCR de un día para otro (de >5mg/dL, o de >25% del valor previo) suele indicar la aparición de una infección nosocomial. Por otro lado, un descenso en los niveles de PCR en un plazo de 24 horas (>25% del valor del día previo), o de 72 horas (>5 mg/dL menos que el valor inicial), puede predecir una buena respuesta terapéutica de la sepsis. El análisis de laboratorio de la PCR es menos costoso, más accesible, más sencillo y más rápido que

el de otros marcadores de sepsis. La PCR desempeña un importante papel en la orientación de la terapia antibiótica en las enfermedades localizadas y tiene mayor valor diagnóstico que los ascensos térmicos en el diagnóstico de infección en el enfermo crítico. Se propone en algunos textos como prueba de realización rutinaria en la evaluación inicial en el paciente con sospecha de sepsis¹⁸.

2.5.2 Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un péptido de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina. La presencia de niveles elevados en pacientes sépticos está documentada desde 1993. El paso final en la síntesis de calcitonina es inhibido por citocinas y endotoxinas liberadas durante las infecciones bacterianas, por lo que los valores de PCT están elevados de manera selectiva en pacientes con infecciones bacterianas. Tiene una vida media de 24 horas y se detecta elevaciones en las 2 horas posteriores a una endotoxemia o bacteriemia.

En múltiples ensayos¹⁹, la detección de PCT se confirma como marcador de sepsis en infección severa. En comparación con otras pruebas diagnósticas, la PCT tiene la ventaja de ser más temprana y más específica en infecciones bacterianas importantes (frente a PCR y leucocitosis); niveles bajos en sangre descartan bacteriemia. En cuanto a sus puntos de corte, es improbable que pacientes con valores con valores menores de 0,5 mg/ml presenten sepsis ni shock séptico, mientras que determinaciones por encima de 2 mg/dl identifican pacientes de alto riesgo; concentraciones superiores de 10 mg/dL van asociadas a pacientes que presentan fallo de órganos. Los focos de infección localizada sin inflamación sistémica no presentan elevación de los niveles de PCT. Con las técnicas recientes de determinación de PCT se puede excluir la infección

bacteriana con un alto valor predictivo negativo. En consecuencia, parece que la PCT es una prometedora prueba diagnóstica para controlar la progresión y el pronóstico de las enfermedades bacterianas.

Existen, sin embargo, diversas condiciones que elevan los niveles de PCT en ausencia de infección activa: cirugía mayor, traumatismo, quemados, neonatos o shock cardiogénico prolongado. En estos casos se ha propuesto su control y seguimiento como marcador para descartar complicaciones infecciosas. Pese a sus limitaciones, resulta útil para distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas causantes de SIRS y para distinguir entre infecciones bacterianas y víricas. En diferentes situaciones especiales ha demostrado su valor: en trasplantes renales, hepáticos y cardiacos puede ser utilizada para diferenciar infecciones fúngicas de bacteriemias, y en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia también se ha encontrado elevada en casos de sepsis (sugiriendo, además, que el origen de la PCT no está únicamente de las células blancas)²⁰.

Aunque de manera controvertida, la PCT ha demostrado en varios estudios ser un marcador pronóstico, no sólo en los pacientes sépticos, sino en los enfermos críticos en general. En pacientes con neumonía asociada a respirador, los valores de PCT superiores a 1,5 el tercer día de tratamiento predicen una evolución desfavorable. En enfermos ingresados en UCI, se han asociado concentraciones sanguíneas por encima de 5 con mayor mortalidad. En los que asocian pancreatitis, la PCT es un factor predictor de infección de las áreas necróticas superior a la PCR o IL-8, con un valor predictivo positivo igual a la técnica diagnóstica de referencia (punción aspiración aguja fina). En politraumatizados, valores inicialmente altos marcan la tendencia a

desarrollar complicaciones sistémicas, así como en pacientes con cirugía abdominal. En enfermos sometidos a bypass coronarios, los que presentaban valores superiores a 5 demostraron aumentos en mortalidad intrahospitalaria¹⁹.

La PCT, pues, es un marcador que se correlaciona muy bien con el comienzo de disfunción orgánica asociada a infección. Puede diferenciar también entre etiología infecciosa o no infecciosa de una inflamación sistémica, así como ser útil en la toma de decisiones terapéuticas respecto al seguimiento y el proceso de control del foco infeccioso, y la eficacia del tratamiento antibiótico. Los altos niveles de PCT circulante y el retraso en la normalización en sus picos sanguíneos se correlacionan con enfermedad más grave, reflejando un aclaramiento bacteriano más lento y una alta virulencia del microorganismo. En cambio, no ha demostrado rentabilidad diagnóstica para la detección de bacteriemia en pacientes ambulatorios²⁰.

Revisiones sistemáticas de la literatura médica y meta-análisis recientes demuestran que algoritmos basados en medidas seriadas de PCT podrían establecer una administración más racional de los antibióticos que el tratamiento tradicional de las infecciones.

2.5.3 Lactato

Es el marcador de hipoperfusión por excelencia. Aumentos en el lactato sérico indican progresión a la disfunción de órganos (sepsis grave), asociado a aumento en la tasa de mortalidad del 35% al 70%. La hiperlactacidemia se considera marcador de sepsis grave en tanto en cuanto refleja mala perfusión tisular. Numerosos estudios han establecido la utilización del lactato como marcador diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la hipoxia tisular en el shock. De manera generalizada, la determinación de lactato es un

criterio indiscutible en la estratificación de riesgo de los pacientes sépticos, así como guía en la utilización de fármacos vasoactivos²¹.

La magnitud de la lactacidemia refleja la gravedad de la hipoperfusión y se relaciona directamente con la mortalidad; suele ir asociada a reducción de las concentraciones de bicarbonato plasmático y a un descenso en el pH arterial. Los pacientes sépticos que presentan precozmente valores elevados de lactato, sobre todo valores mayores de 4 mmol/l tienen peor pronóstico vital. Un paciente con sepsis severa con hipoperfusión significativa (lactato >4 mmol/l) se considera en shock séptico, sin que sean necesarios los criterios de hipotensión. Por lo tanto, hay evidencia suficiente de que los pacientes con sepsis normotensivas severas con acidosis láctica significativa deben recibir antibióticos de forma temprana, monitorización hemodinámica y resucitación adecuada²².

La biocinética del lactato también se emplea como marcador pronóstico en la sepsis, ayudando a valor la respuesta terapéutica en el shock, las elevaciones persistentes de lactato más de 24 horas se han asociado con tasas de mortalidad de hasta el 89%.

Los resultados de un estudio multicéntrico muestran que la ausencia de aclaramiento de lactato en sangre es un predictor independiente de muerte. Se encontró un descenso en aproximadamente el 11% en la probabilidad de muerte por cada 10% de aumento en el aclaramiento de lactato. Pacientes con aclaramientos mayores de lactato requerían menos terapia vasopresora, y mostraban mejoras en el APACHE y descenso en la tasa de mortalidad. Por el contrario, otros estudios demuestran que los pacientes a los que no se les aplican medidas precoces en reanimación de sepsis mantienen niveles persistentes > 4 mmol/l²².

Estos datos aportan evidencia suficiente para señalar el aclaramiento de lactato como un objetivo en la resucitación temprana en la sepsis. Definiendo “lactime” como el tiempo en que el lactato esta elevado por encima de 2 mmol/l, un objetivo en la reanimación sería minimizar el lactime²³.

En pacientes con hipotensión o lactato superior a 4 mmol/l es necesario iniciar reanimación sin retrasar actuaciones a la espera de su ubicación en la UVI²³.

2.5.4 Pro-péptido natriurético tipo-B

El péptido natriurético tipo-B (BNP) es un aminoácido sintetizado y secretado por los miocitos y fibroblastos de la aurícula y ventrículo en respuesta a la tensión de la pared miocárdica

El papel fisiológico del proBNP tiene como efecto una respuesta adaptativa al estrés cardiovascular. Así limita la hipertrofia miocárdica, produce vasodilatación periférica, tiene un modesto efecto inotrópico negativo e inhibe a nivel renal la producción de renina y angiotensina disminuyendo a nivel del sistema nervioso central la sensación de sed. Con todo esto, el principal beneficio clínico se debe fundamentalmente a la reducción de la precarga como consecuencia del aumento de la natriuresis y de la diuresis. Se ha demostrado que el nivel plasmático de esta molécula también se relaciona con la severidad de la disfunción cardíaca, tratándose de un potente predictor de disfunción ventricular que aporta incluso un significado pronóstico para el paciente^{24,25}.

Recientemente, investigadores han aceptado su valor en las unidades de cuidados intensivos. Algunos han encontrado que el BNP es útil para guiar la fluidoterapia, y sus

niveles se han asociado con resultados clínicos en los pacientes sépticos²⁶. Sin embargo, estos resultados son controvertidos debido a la heterogeneidad de los sujetos estudiados. Un estudio reciente²⁷ indica que un BNP basal elevado en pacientes sépticos se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad, mayor estancia en Uci y mayor estancia hospitalaria. Esta asociación entre la mortalidad y los niveles basales de BNP puede explicarse por la depresión cardíaca asociada a la sepsis que se caracteriza por rigidez miocárdica e insuficiencia mecánica. En respuesta al estiramiento miocárdico, los niveles de BNP en plasma se incrementan. Además, el incremento de los niveles de BNP también se asocia a peores resultados clínicos, incluido mayor duración de ventilación mecánica, estancia en UCI y estancia hospitalaria. El incremento de BNP se asocia de manera independiente al balance hídrico, lo que indica que una fluidoterapia excesiva durante el periodo de resucitación afecta negativamente a la función cardíaca, y por tanto a los resultados clínicos. El impacto negativo de la sobrecarga hídrica en los pacientes críticos no es algo desconocido²⁸. Se conoce que en paciente hemodinámicamente estables, un balance negativo es beneficioso. Se recomienda también una fluidoterapia conservadora en los pacientes con SDRA²⁹. En los pacientes sépticos, aunque el objetivo inicial sea fluidoterapia copiosa en las primeras seis horas, cada vez existen más datos a favor de una estrategia conservadora; aunque el problema sería cuantificar dicha terapia. Por tanto, el BNP podría ser útil como indicador de relleno de fluido durante la resucitación, teniendo en cuenta que existen otros factores que incrementan los niveles de BNP en plasma (sexo, edad, función renal, taquicardia).

2.6 Proadrenomedulina

La adrenomedulina (ADM) es un péptido de 52 aminoácidos (familia CAPA, a la que también pertenece la PCT) que se produce en múltiples tejidos durante una situación de estrés y tiene acción inmunomoduladora, antimicrobiana y vascular. Es un potente vasodilatador y su producción en distintos tejidos ayuda a mantener la perfusión sanguínea en determinados órganos. Además, la ADM tiene actividad bactericida, que mejora gracias a su modulación a través del sistema complemento. No sorprende por tanto que sus niveles sanguíneos aumenten en la sepsis.

La cuantificación de la ADM podría ser útil para el diagnóstico y monitorización de la sepsis y su pronóstico. Desafortunadamente, la medición de la ADM es un reto y que sea fiable es prácticamente imposible debido a su rápido aclaramiento de la sangre (a través del riñón y de los pulmones). Además, circula unida a proteínas, haciéndolo inaccesible a los análisis inmunométricos. Afortunadamente, la región media de la proadrenomedulina (MR-proADM), que comprende los aminoácidos 45-92, refleja los niveles de ADM activa (que es rápidamente degradada), y se puede identificar en los pacientes sépticos.

Los pacientes sépticos que fallecen presentan al ingreso unas concentraciones bastantes más elevadas de esta molécula que los que sobreviven (valor umbral 3.9 nmol/L; AUC 0,81)¹⁶. Su valor pronóstico tiende a ser superior a otros biomarcadores (PCR y PCT). Actualmente existe controversia en su papel como marcador diagnóstico de sepsis, ya que en algunos estudios la molécula no discrimina de una forma clara sepsis de SIRS¹⁶. Se sugiere que podría ser un predictor evolutivo en pacientes críticos similar al APACHE II y SAPSII.

Principalmente se ha evaluado en neumonía adquirida en la comunidad¹⁵. El nivel de proADM en el momento de admisión en UCI/Urgencias es predictor precoz de gravedad y mala evolución en sepsis grave y shock séptico por NAC/infecciones del tracto respiratorio, con una precisión comparable a los scores PSI y CURB-65; y mayor que el resto de mediciones de laboratorio (PCT o PCR). Durante el ingreso también es un predictor evolutivo comparable a los scores anteriores y superior al resto de mediciones de laboratorio. Su combinación con los scores pronósticos mejoraría la capacidad de estos para predecir la mortalidad a corto, medio y largo plazo.

3. Material y Métodos

3.1. Pacientes.

3.2. Laboratorio.

3.3. Diagnóstico microbiológico.

3.4. Estadística.

3.1 Pacientes

Aquellos pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico al ingreso en nuestra UCI de sepsis grave y/o shock séptico fueron reclutados de forma consecutiva y prospectiva desde Marzo de 2013 hasta el momento actual. En todos los casos se consideró día 1 el primer día de ingreso en UVI. Sepsis se definió siguiendo los criterios de la conferencia consenso de 1991, es decir, como sospecha de infección en presencia de dos o más signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Sepsis grave se consideró aquel caso de sepsis con disfunción de uno o más órganos o hipoperfusión, mientras que se consideraron como shock séptico aquellos casos de sepsis con

hipotensión (entendida esta como la presencia de una presión arterial media <70 mmHg o bien una presión arterial sistólica <90 mmHg o bien una disminución en las cifras de esta > 40 mmHg o de 2 desviaciones estándar sobre las cifras de presión arterial sistólica normales en el paciente) refractaria a una administración adecuada de fluidos de resucitación (>1500 ml de cristaloides) o que requiera el uso de agentes vasoactivos. En todos los casos, la gravedad de la enfermedad al ingreso fue valorada mediante el empleo de dos scores: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Así mismo se recogieron las siguientes variables:

a) Datos demográficos y antecedentes: edad, sexo, APACHE, comorbilidades (Diabetes, hipertensión arterial, EPOC, Cardiopatía, Neoplasias e Insuficiencia renal crónica) y tratamientos en curso.

b) Datos porcentuales y absolutos del leucograma (leucocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos), datos bioquímicos (glucemia, albúmina, creatinina, bilirrubina).

c) Datos microbiológicos: foco de infección, tipo de germen, cultivos biológicos.

d) Scores pronósticos y de gravedad: APACHE II y SOFA total y desglosado.

e) Tratamientos administrados: Antibióticos, Corticoides, vasopresores e inotrópicos.

f) Fluidos administrados: hemoderivados y balance de líquidos.

g) Técnicas de soporte vital: necesidad de ventilación mecánica, necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

h) Biomarcadores: PCR, PCT, Láctico, proBNP y proADM.

Todos estos datos fueron recogidos en diferentes momentos del tiempo: en las primeras 24 horas desde el diagnóstico de sepsis (d1), al tercer día (d3), el séptimo día (d7) y al alta/éxito del paciente (alta) y analizados en función del resultado clínico (supervivencia o éxito del paciente)

3.2 Laboratorio:

Se obtuvieron muestras de sangre periférica de cada paciente siguiendo la misma secuencia temporal, es decir en los momentos d1, d3, d7 y alta del paciente. Dichas muestras fueron transportadas al laboratorio para su procesamiento inmediato.

Se realizaron determinaciones de los niveles plasmáticos de proBNP, PCR, PCT y lactato, junto con el resto de la rutina de laboratorio (serie celular roja, leucograma, bioquímica y aquellas pruebas consideradas adecuadas por el clínico al cargo del paciente). Para el proBNP se emplearon técnicas de quimioluminiscencia (HELECSYS 2010 y Cobas e601, Roche; Hitachi, Japan), para la determinación de PCR se emplearon técnicas de inmunoaglutinación en látex mediante turbidimetría (Cobas c311, Roche Diagnostics GmbH).

Paralelamente se recogió una muestra de sangre conservada en tubos impregnados en ácido etineldiamintetracético (EDTA) que inmediatamente se trasladó al laboratorio donde tras centrifugación a 3200 rpm durante 10 minutos se procedió a extracción y almacenamiento del suero a -80°C. Estas muestras almacenadas serán posteriormente analizadas para determinar las concentraciones de proadrenomedulina (ProADM).

El protocolo de estudio realizado fue aprobado por los comités de ética e investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Así mismo, se obtuvo un

consentimiento informado de cada paciente o en su defecto del representante legal de este antes de su inclusión.

3.3 Diagnóstico microbiológico

Se realizaron cultivos estándar de muestras biológicas en función de los focos presuntivos de infección para intentar aislar el agente etiológico causante, junto con otros test como la detección de antígeno urinario de legionella o neumococo. Además la presencia de dos identificaciones positivas en las muestras de sangre consecutivas extraídas para los hemocultivos mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (SeptiFast Test MGRADE, Roche molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA) en tiempo real, fueron consideradas también como un resultado positivo. Aquellos gérmenes potencialmente contaminantes no fueron considerados

3.4 Estadística:

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Para el análisis de las variables clínicas y demográficas de los pacientes las diferencias entre los grupos de estudio fueron determinadas mediante el test Chi cuadrado para variables categóricas. Para la comparación de las concentraciones de los diferentes biomarcadores en función de la mortalidad se empleó el test de U Mann-Withney. Las correlaciones entre niveles de los diferentes biomarcadores entre sí en un determinado momento del tiempo fueron determinadas mediante el empleo del test Rho de Spearman Karber.

En todos los casos se asumió la significación estadística con una p valor < 0,05.

4. Resultados:

4.1 Pacientes

4.2 Biomarcadores

4.1 Pacientes:

Hasta el momento actual se han reclutado 22 pacientes con el diagnóstico de sepsis grave o shock séptico. En cuanto a las características de estos, se trata de pacientes mayores, con una edad media de 68 años y predominantemente varones (72.72%). Las comorbilidad más frecuente fue la HTA, seguida de la diabetes mellitus y la cardiopatía (Tabla 2). Los pacientes no supervivientes presentaban mayor edad, mayor gravedad (APACHE II y SOFA) aunque de forma no significativa así como mayor necesidad de Ventilación Mecánica ($p=0.002$). Al comparar las características clínicas de los pacientes supervivientes con los no supervivientes, no observamos diferencias significativas; por tanto ambos grupos son comparables.

El foco de origen de la sepsis más frecuentemente identificado fue el respiratorio, que supuso casi el 50% de los casos, seguido por el foco abdominal que supuso casi un 30% y el genitourinario (16%). El 66,5% de los pacientes precisaron ventilación mecánica, mientras que casi un 17% tuvo que ser sometido técnicas continuas de depuración extrarrenal. Se trataba de pacientes graves con un APACHE II medio de 18 y un SOFA de 6. Pese a la gravedad de nuestros pacientes, solo 5 fallecieron lo que supone una mortalidad del 22.7%.

Tabla 2.

Variables	Total (n=22)	Supervivientes UVI (n=17)	No supervivientes UVI (n=5)	Valor de p
Edad (años, RI)	68.5 (±72,53)	68.50 (±76,52)	65.00 (±69,53)	n.s.
Sexo (varones, %)	16 (72.72)	12 (75)	4 (25)	n.s.
APACHE II (,RI)	18 (22,15)	18 (22,15)	25 (33,17)	n.s.
SOFA	6 (10,4)	5 (9,4)	9.50 (10,7)	n.s.
Antecedentes personales				
Diabetes (n, %)	6 (27.3)	5 (29.4)	1 (20)	n.s.
HTA (n, %)	10 (45.5)	8 (47.1)	2 (40)	n.s.
EPOC (n, %)	2 (9.5)	2 (12.5)	0 (0)	n.s.
Cardiopatía (n, %)	4 (18.2)	3 (17.6)	1 (20)	n.s.
IRC (n, %)	2 (9.1)	2 (11.8)	0 (0)	n.s.
Neoplasia (n, %)	2 (9.1)	2 (11.8)	0 (0)	n.s.
Foco de infección				
Neumológico (n, %)	11 (50)	n.c.	n.c.	n.c.
Catéter (n, %)	0 (0)	n.c.	n.c.	n.c.
Orina (n, %)	4 (18.2)	n.c.	n.c.	n.c.
Abdominal (n, %)	7 (31.8)	n.c.	n.c.	n.c.
PPB (n, %)	0 (0)	n.c.	n.c.	n.c.
SNC (n, %)	0 (0)	n.c.	n.c.	n.c.
Otros (n, %)	2 (9.1)	n.c.	n.c.	n.c.
Datos analíticos				
Leucocitos (/mm ³)	11550.00	11550.00	15145.00	n.s.
Glucemia (mg/dL)	135	144.00	110.00	n.s.
Creatinina (mg/dL)	1.35	0.68	2.02	n.s.
Biomarcadores				
PCR (mg/l)	131	163.10	99.50	n.s.
PCT (ng/ml)	2.27	0.92	7.07	n.s.
Lactato (mmol/l)	2.27	2.25	2.30	n.s.
proBNP (pg/ml)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Ventilación Mec. (días)	3	0,50	25	0.020
HDVVC (n, %)	4 (16.7)	2 (11.1)	2 (33.3)	n.s.
Estancia en UVI (días)	9	5.50	28.00	n.s.
Estancia en hosp (días)	18.5	23.00	0	n.s.

Características de los pacientes incluidos: Las variables continuas se expresan como mediana y rango intercuartílico. El resto de datos se aportan como porcentaje. Las proporciones se compararon usando el Test de Chi cuadrado. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score. n.s.: no significativo. n.c.: no calculado.

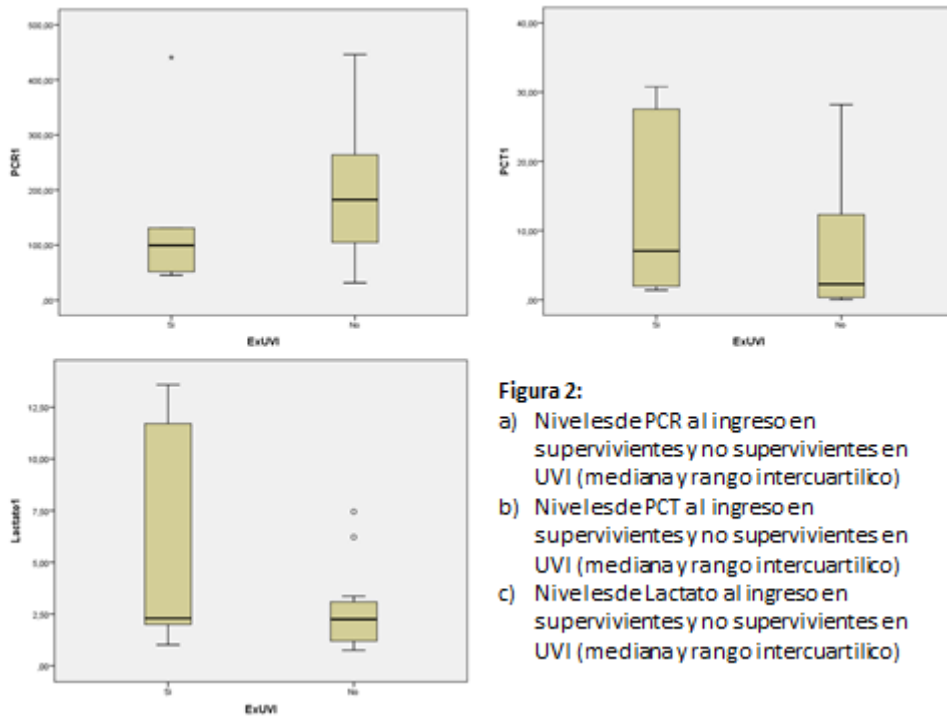
4.2 Biomarcadores:

Si bien aún no disponemos de los niveles séricos del biomarcador proadrenomedulina, llama la atención que en el análisis preliminar realizado mediante U-Mann Withney **no** se identifica diferencias entre los niveles plasmáticos de PCR, lactato, procalcitonina ni proBNP en el momento de ingreso al comparar el subgrupo de pacientes supervivientes con el de los no supervivientes, al menos de forma estadísticamente significativa (Tabla 3, figura 2). Así mismo, realizamos también un análisis de correlación lineal entre estos biomarcadores encontrando la existencia de correlación lineal significativa entre los niveles de lactato y procalcitonina el día 1 de ingreso. (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación lineal entre los biomarcadores.

			PCR1	Lactato1	proBNP1	PCT1
Rho de Spearman	PCR1	Coeficiente de correlación	1.000	0.016	0.400	0.262
		Sig. (bilateral)		n.s.	n.s.	n.s.
	Lactato1	Coeficiente de correlación	0.016	0.000	-0.400	0.629
		Sig. (bilateral)	n.s.		n.s.	0.002
	proBNP1	Coeficiente de correlación	0.400	-0.400	1.000	-0.000
		Sig. (bilateral)	n.s.	n.s.		
	PCT1	Coeficiente de correlación	0.262	0.629	-0.000	0.000
		Sig. (bilateral)	n.s.	0.002		

Correlacion lineal entre los diferentes biomarcadores. n.s.: no significativo.



5. Discusión

La sepsis es una patología con una mortalidad elevada (30-50%) y una incidencia en aumento en la que una antibioterapia precoz y un rápido inicio de medidas de control del foco junto con la administración de un adecuado soporte vital determinan el pronóstico del paciente. Este hecho justifica la búsqueda de un marcador diagnóstico precoz.

La sepsis es una patología difícil de diagnosticar, con una sintomatología muy variada que puede afectar a diferentes órganos, superponible en ocasiones a los síntomas de otras patologías. Es una enfermedad sin un síntoma guía, y en ocasiones resulta prácticamente imposible diferenciarla de un SIRS producido por otra causa.

En este contexto, se corre el riesgo de infradiagnosticar la enfermedad o demorar el diagnóstico con el consiguiente riesgo para la vida del paciente. Por otro lado, el diagnóstico erróneo de la enfermedad implica el sobretratamiento del paciente provocando la sobreutilización de antibióticos de amplio espectro, lo cual puede generar resistencias de los microorganismos existentes, así como aumentar el consumo de recursos sanitarios de una forma injustificada.

Respecto a los biomarcadores, el hecho de que existan tantos implica que ninguno ha alcanzado una especificidad, sensibilidad y valor predictivo adecuados como para incluirlos en las guías de práctica clínica. Ninguno de los biomarcadores utilizados en la rutina ha demostrado un papel pronóstico. En nuestro caso, llama la atención como efectivamente ninguno de los marcadores estudiados de forma individual presenta relación estadísticamente significativa con la mortalidad. La proADM podría mejorar este aspecto, ayudando al clínico a decidir el ingreso precoz en UVI de aquellos pacientes con criterios de sepsis grave/shock séptico. Un ingreso precoz en UVI implicaría un inicio más temprano de todas aquellas medidas de fluidoterapia, antibioterapia y soporte orgánico, decisivas para mejorar la supervivencia y por tanto el pronóstico del paciente en una patología que presenta unas cifras de mortalidad elevadísimas. Respecto a la correlación lineal hallada entre los niveles de lactato y procalcitonina al ingreso en el análisis preliminar de nuestro estudio, indica un grado de paralelismo entre ambos en el contexto de la sepsis. Como se comentó en la introducción, varios estudios demuestran que ambos biomarcadores son más específicos de shock séptico y sepsis grave respectivamente al compararlos con otros. Por último llama la atención que la mortalidad de estos pacientes en nuestra UVI (22.7%) se encuentra por debajo de la descrita en otras series y la obtenida en nuestra

Unidad en años anteriores. Esto puede ser debido a un implantación de una identificación y tratamiento precoz gracias a la puesta en marcha de un “Código sepsis”. En nuestro caso la ausencia de controles sanos o sin sepsis, así como el escaso tamaño de la muestra limitan la generalización de los resultados obtenidos. Es necesario ampliar el estudio para incluir más casos y extraer conclusiones con mayor evidencia estadística.

6. Conclusión

- La sepsis grave y shock séptico son un problema sanitario principal, que afecta a millones de personas en el mundo cada año, mata a uno de cada cuatro (por lo menos) y cuya incidencia está en crecimiento.
- Su complejidad, y la gran variabilidad de signos y síntomas inespecíficos que provoca, hacen que su diagnóstico temprano y la determinación de su gravedad sea difíciles de establecer.
- Los biomarcadores pueden jugar un papel importante en el diagnóstico precoz y determinación del pronóstico de la sepsis.
- En nuestro estudio hemos hallado un grado significativo de correlación lineal entre los niveles de lactato y procalcitonina al ingreso que indica un grado de paralelismo entre ambos en el contexto de la sepsis.
- Ninguno de los biomarcadores analizados ha demostrado un papel pronóstico en nuestra cohorte. En este sentido la proADM podría mejorar este aspecto, ayudando al clínico a decidir el ingreso precoz en UVI de aquellos pacientes con criterios de sepsis grave/shock séptico.

7. Bibliografía

1. Paramythiotis D, Digkas E, Dryllis G. Biomarkers and Physiological Agents in Severe Sepsis and Septic Shock. En: Fernandez R. Severe Septic and Septic Shock. Understanding a serious Killer. 1a ed. Croatia: Intech; 2012. p. 103-124.
2. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-1289.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
4. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
6. Dellinger RD, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-74
8. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, Chalumeau M, Charles PE, Claessens YE, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care* 2013;3(1):21.
9. Surberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13542.
10. Puchades F, Valero A, Zaragoza R. Biomarcadores en sepsis. En: Borges M, Ferrer R, Zaragoza R. Libro blanco del GTI. Actualizaciones en sepsis en el paciente crítico. 1ª ed. Barcelona: EdikaMed; 2011. p. 21-35.
11. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarker: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as a markers of bacterial infection: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-217.
13. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996-2003.
14. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, MClean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210-7.
15. Llewlyn MJ, Berger M, Gregory M, Ramaiah R, Taylor AL, Curdt I, et al. Sepsis biomarker in unselected patients on admission to intensive or high-dependency care. *Crit Care* 2013;17(2):R60.
16. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005;9(6):R816-R824.
17. León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de Urgencias hospitalarios. *Med intensiva*. 2007;31(7):375-87.
18. Sierra R, Freire MD. Identificación del paciente con sepsis, sepsis grave y shock séptico. En: Garnacho Moreno J. Manual práctico de sepsis grave y shock séptico, 2008.
19. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patient with infection: a systemic review and meta-analysis. *Infection*. 2009;37(6):497-507.
20. Jones AE, Flechita JF, Broen MD, Balle JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteriemia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(1):34-41.

21. Reinhart K, Meisnert M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful: *Crit Care Clin*. 2006;22(3):503-19.
22. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB. Best Evidence in Emergency Medicine investigator group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department. The mortality in the emergency department sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med*. 2009;37(3):319-27.
23. Nguyen HB, River EP, Knobich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
24. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007;116(5):e99-109.
25. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625.
26. Yamanouchi S, Kudo D, Endo T, Kitano Y, Shinozawa Y. Blood N-terminal proBNP as a potential indicator of cardiac preload in patients with high volume load. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221(3):175-180.
27. Zhang Z, Xue Y, Xu X, Ni H. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20:86.
28. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009;136(1):102-109.
29. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-2575.