



Universidad de Valladolid



COMPARACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y GENÉTICOS PARA EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES POST-OPERADOS CON DIAGNÓSTICO DE SHOCK

TRABAJO FINAL DE GRADO

Autora: Cristina Muñoz San José – *Alumna de 6º curso de Medicina.*

Tutor: Dr. Raúl López Izquierdo – *Médico Adjunto del Servicio de Urgencias Hospitalarias del HURH y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la UVa.*

Co-tutor: Dr. Pedro José Martínez de Paz – *Investigador Senior. Universidad de Valladolid y Queen Mary University of London. Servicio de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia.*

27 de mayo de 2025

Agradecimientos

Dedicado a mis padres y a mis hermanas Sandra y Marta, por vuestro cariño y apoyo incondicional, sois lo mejor que tengo. Me habéis enseñado no solo a luchar por mis propósitos sino también a disfrutar del camino y de los que me acompañan en cada paso. A mis amigos de la universidad, por llenar todos estos años de risas y locuras. A mis amigas del instituto por seguir siempre unidas, compartiendo los mejores momentos. A mis amigos del Erasmus, por todas las experiencias inolvidables que guardaré siempre con mucho cariño. A Jorge, mi mejor amigo y compañero de vida, por creer siempre en mí, quererme y animarme en todo momento. Haces que todo esfuerzo merezca la pena. Por último, gracias a mis tutores, Raúl y Pedro, por vuestro tiempo, paciencia y valiosa orientación a lo largo de este proyecto.

RESUMEN

Introducción

El shock séptico postquirúrgico es una complicación grave con alta mortalidad. La detección precoz y la predicción del desenlace son claves para mejorar su manejo. Este estudio evalúa la utilidad de biomarcadores inflamatorios (ácido láctico, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT)) y del análisis de expresión génica para predecir la mortalidad a 28 días.

Objetivos

Evaluar el valor pronóstico de biomarcadores inflamatorios y expresión génica en el shock séptico postquirúrgico, y analizar la relación entre variables clínicas y comorbilidades con la mortalidad.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo en 76 pacientes postquirúrgicos con shock séptico (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). Se recogieron datos clínicos, analíticos y transcriptómicos. La variable principal fue la mortalidad a 28 días. Se aplicaron pruebas estadísticas como la U de Mann-Whitney y la prueba de Chi-cuadrado, y un análisis de expresión génica, sobre los que posteriormente se realizó un modelo lineal generalizado.

Resultados

Los biomarcadores inflamatorios ácido láctico, PCR y PCT mostraron baja capacidad predictiva, con un área bajo la curva (AUC) inferior a 0,6. En cambio, los genes *SMPD3*, *LTB*, *TMCC2*, *RTP4*, *CLEC1B*, *P2RY14*, *CCR3*, *DHCR7*, *IFIT2*, *TNFAIP2*, *STAT2* y *WFDC1* alcanzaron un AUC mayor de 0,75. Los modelos multigénicos mejoraron mínimamente el rendimiento pronóstico con respecto a los genes individuales.

Conclusión

Este estudio destaca la utilidad de la transcriptómica para predecir la mortalidad en el shock séptico postquirúrgico, superando a biomarcadores clásicos y facilitando una estratificación más precisa y una intervención precoz.

Palabras clave: Shock séptico postquirúrgico, biomarcadores inflamatorios, expresión génica, mortalidad, diagnóstico precoz, rendimiento pronóstico.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	5
Objetivo principal	5
Objetivos secundarios	5
MATERIALES Y MÉTODOS	5
Tipo de estudio	5
Criterios de inclusión	5
Criterios de exclusión	6
Variables de estudio	7
Fuente de datos	7
Métodos y modelos de análisis de datos	7
Consideraciones ético-legales	9
RESULTADOS	9
Características de la muestra en estudio.....	9
Análisis transcriptómico.....	11
Evaluación de la capacidad pronóstica de los genes seleccionados.	11
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA.....	15
ANEXO 1: Tablas y figuras.....	19
ANEXO 2: Informe favorable del CEIm del HCU	29
ANEXO 3: Póster	31

INTRODUCCIÓN

El shock se define como la incapacidad para proporcionar a los tejidos un aporte de oxígeno suficiente para satisfacer sus necesidades metabólicas. El aporte de oxígeno viene determinado por el contenido de oxígeno en sangre arterial (saturación de oxígeno y concentración de hemoglobina) y el gasto cardíaco (volumen sistólico y frecuencia cardíaca). Los principales tipos de shock son (1):

- **Shock cardiogénico:** por disfunción miocárdica que disminuye la contractilidad y el gasto cardíaco.
- **Shock hipovolémico:** por una pérdida aguda de líquidos del espacio intravascular (como en casos de hemorragia masiva, o de vómitos o diarrea prolongados en el tiempo).
- **Shock obstructivo:** por una obstrucción mecánica del flujo de salida ventricular (un ejemplo es la miocardiopatía hipertrófica).
- **Shock distributivo:** por una mala distribución del flujo sanguíneo debido a anomalías del tono vascular. Se incluyen en este grupo el **shock séptico**, el anafiláctico y el neurológico. Puede presentarse con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Entre ellos, el **shock séptico** destaca como la forma más frecuente de shock a nivel hospitalario, con elevada mortalidad (2). No obstante, en el paciente post-operado es más frecuente el shock hipovolémico, seguido del shock séptico (3).

El shock séptico se caracteriza por una disfunción orgánica progresiva causada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección, y su diagnóstico precoz sigue siendo uno de los principales retos clínicos (4).

El concepto de sepsis ha evolucionado desde el siglo XIX, cuando William Osler ya destacaba su impacto en pacientes postquirúrgicos. Con el tiempo, se han ido desarrollando nuevas herramientas diagnósticas como biomarcadores o sistemas de monitorización hemodinámica (5). No obstante, persiste una brecha en la literatura sobre sepsis postoperatoria, donde los signos pueden ser menos evidentes, y de ahí la necesidad de desarrollar métodos diagnósticos y pronósticos más específicos para este grupo (6).

Es fundamental saber que existen diferencias entre el shock séptico médico y el shock séptico postquirúrgico, especialmente en cuanto a su origen, manejo y en interpretación de biomarcadores inflamatorios. Mientras que el shock séptico médico generalmente resulta de infecciones comunitarias o nosocomiales, el shock séptico postquirúrgico se desencadena típicamente después de una cirugía y está asociado a complicaciones como infecciones del

sitio quirúrgico, peritonitis postoperatoria, infecciones relacionadas con dispositivos implantados o fugas anastomóticas (2).

Según la definición de Sepsis-3, presentada en 2016 por el Colegio Americano de Medicina Crítica y la Sociedad Europea de Medicina Crítica, se define sepsis como "una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección" (5). Los criterios para realizar el diagnóstico de sepsis son la presencia de infección y una puntuación de disfunción orgánica mayor o igual a 2 puntos en la escala Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA). El shock séptico se considera un subgrupo de sepsis con una mortalidad muy elevada. Se caracteriza por una hipotensión que persiste y requiere de vasopresores para mantener una presión arterial adecuada, y concentraciones elevadas de ácido láctico. La detección temprana mejora el pronóstico del paciente.

En el diagnóstico del shock, son de utilidad diversas escalas (5):

- **Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA):** Utilizado en urgencias, plantas de hospitalización, atención primaria. Detecta precozmente la sepsis, evaluando alteraciones en el estado mental ($GCS < 15$), taquipnea ($FR \geq 22/min$) e hipotensión ($PAS \leq 100$ mmHg) (7).
- **SOFA (Sequential Organ Failure Assessment):** Empleado en unidades de cuidados intensivos (UCI) y áreas de reanimación. Se evalúa la disfunción en seis sistemas: cardiovascular, neurológico, respiratorio, hepático, renal y de coagulación.
- **Shock Index (SI):** Herramienta en urgencias para evaluar el riesgo y la gravedad del shock. Se calcula dividiendo la frecuencia cardíaca entre la presión arterial sistólica ($SI > 0.9$ sugiere shock) (8).
- **APACHE II y III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation):** Sistema de puntuación utilizado en UCI para evaluar la gravedad y predecir mortalidad en pacientes críticos, con puntuaciones más altas asociadas a mayor gravedad.

Con respecto a los biomarcadores de la inflamación, estos son moléculas biológicas que permiten medir el grado de respuesta inflamatoria en el organismo. Como utilidades principales, cabe destacar el diagnóstico temprano (clave para iniciar un tratamiento precoz), la evaluación de la gravedad de la inflamación, la monitorización de la respuesta al tratamiento y la orientación en toma de decisiones clínicas apropiadas. Los biomarcadores de la inflamación en la valoración del paciente infectado más comúnmente empleados en la práctica clínica habitual son la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), el ácido láctico, el interferón (IFN) y las interleucinas, entre otros (9).

La **procalcitonina** es un polipéptido precursor de la calcitonina, producido en las células C de la tiroides y en menor medida en otros órganos neuroendocrinos. Este biomarcador es

útil en el diagnóstico de sepsis, ya que sus niveles aumentan ante endotoxinas bacterianas. Además, su biocinética la hace superior a otros biomarcadores, ya que en condiciones normales su concentración en sangre es menor de 0,1 ng/mL, pero sus niveles se elevan rápidamente en caso de sepsis y disminuyen una vez controlada la infección (10,11). Los niveles de PCT resultan útiles para orientar la duración del tratamiento antibiótico y ayudar a decidir su suspensión cuando no hay clara evidencia de infección (12).

La **PCR** se produce en el hígado y se eleva por encima de 3 mg/L en presencia de inflamación o daño tisular, de manera inespecífica. A pesar de ser un marcador más sensible para la inflamación general, su baja especificidad no permite diferenciar entre infecciones bacterianas o víricas. La PCR es útil en el diagnóstico de diversas enfermedades, en la evaluación de la eficacia de un tratamiento y en la valoración del riesgo cardiovascular (13).

El **ácido láctico** es un biomarcador indicativo de hipoperfusión tisular, producido cuando los tejidos no reciben suficiente oxígeno, como en el shock hipovolémico. En condiciones normales, sus niveles son de 1-1,5 mmol/L, pero en pacientes críticos, niveles elevados por encima de 2 mmol/L indican un desequilibrio interno, y niveles superiores a 4 mmol/L requieren intervención inmediata y posible ingreso en la UCI (14).

Por otro lado, los **interferones** son proteínas producidas por células del sistema inmune en respuesta a la presencia de patógenos, mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los Toll-like receptors (TLRs), iniciándose así la respuesta inmune y limitando la propagación de la infección. Se clasifican en tres grupos: IFN tipo I (α y β), IFN tipo II (γ) e IFN tipo III (λ) (15). En el contexto de pacientes post-operados con shock séptico, niveles elevados de IFN- γ se asocian con inflamación exacerbada, daño tisular y disfunción orgánica, por lo que su medición puede ser útil como biomarcador para monitorizar y guiar intervenciones terapéuticas (9).

Por último, las **interleucinas** son proteínas clave en la respuesta inflamatoria del shock séptico postquirúrgico. Tras una cirugía mayor, se elevan interleucinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y antiinflamatorias (IL-10), lo que puede inducir una disfunción multiorgánica. Niveles elevados de IL-6 se asocian con mayor gravedad del shock séptico, necesidad de soporte vasopresor y ventilación mecánica. Su monitorización precoz mejora el diagnóstico y la estratificación del riesgo (16).

La Tabla 1 compara y resume las principales características de los biomarcadores de la inflamación (9–16).

A la hora de buscar el mejor biomarcador inflamatorio, es fundamental que tenga una especificidad y sensibilidad elevadas, que tenga buena capacidad predictora de la progresión

de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento, que sea medible de manera fácil, rápida y no invasiva, que sea estable y clínicamente relevante para influir en el manejo del paciente y en las decisiones terapéuticas. El biomarcador ideal no existe, pero se intenta buscar aquel que mejor cumpla estas características (17).

Es importante señalar que la interpretación de los biomarcadores de la inflamación es diferente en un contexto de shock séptico postquirúrgico y de shock séptico médico (Tabla 2). En el primer caso, la inflamación postquirúrgica puede alterar la interpretación de biomarcadores como la PCR o la PCT. Por ello, analizar la cinética de estos biomarcadores resulta clave para entender si su elevación refleja una respuesta inflamatoria fisiológica y transitoria, o si se trata de una infección en curso, en cuyo caso sería una elevación permanente y creciente (9). En cualquier caso, en pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico, se recomienda obtener cultivos para identificar el agente etiológico (18).

Con respecto a los análisis transcriptómicos, diversos estudios han demostrado la utilidad de los ARN mensajeros (ARNm) como biomarcadores diagnósticos en sepsis y shock séptico, por su accesibilidad y aplicabilidad clínica. Martínez-Paz et al. (2021) identificaron perfiles génicos capaces de diferenciar el shock séptico del no séptico en pacientes postquirúrgicos (19). Sweeney et al. (2015) propusieron un conjunto de genes para distinguir sepsis de inflamación estéril (20). Asimismo, Scicluna et al. (2015) desarrollaron un biomarcador transcriptómico capaz de diagnosticar neumonía en pacientes críticos (21). Estos hallazgos respaldan el valor de los ARNm como herramienta diagnóstica en infecciones graves.

En el marco de shock séptico postquirúrgico, combinar la cinética de los biomarcadores con el análisis de la expresión génica podría mejorar el diagnóstico. Se ha observado que ciertos microARNs (miARNs), como el miR-155, están notablemente alterados en contextos de sepsis, lo que respalda su papel patogénico y su potencial diagnóstico (22,23). Como ejemplo, un estudio identificó tres miARNs exosómicos—miR-100-5p, miR-148a-3p y miR-451a— capaces de diferenciar entre shock séptico y no séptico en pacientes postquirúrgicos, lo que apoya el uso de miARNs como herramientas diagnósticas y pronósticas (24).

A pesar de la utilidad de los biomarcadores inflamatorios y las escalas diagnósticas, no existe un *Gold Standard* para el diagnóstico de shock séptico (18). Diversos estudios han explorado el valor pronóstico a 28 días de distintos biomarcadores, pero la mayoría abarcan todos los tipos de shock, lo que introduce una gran heterogeneidad (25). El presente estudio, en cambio, se centra exclusivamente en el shock séptico postquirúrgico para identificar biomarcadores específicos que permitan una predicción más precisa del desenlace.

Por lo tanto, el análisis de biomarcadores inflamatorios (PCT, PCR y ácido láctico) y transcriptómicos en pacientes post-operados con shock ofrecen valiosa información sobre su

estado inflamatorio y permiten predecir complicaciones a corto y medio plazo. Evaluar la mortalidad a 28 días resulta clave para mejorar la gestión clínica, identificar subgrupos de alto riesgo y personalizar la intervención médica (8). Integrar estos biomarcadores en la práctica clínica optimizaría la calidad de atención y la supervivencia de los pacientes postquirúrgicos.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar el valor pronóstico de los biomarcadores inflamatorios clásicos (ácido láctico, PCR y PCT) y del análisis de expresión génica en la predicción de la mortalidad a 28 días en pacientes post-operados con shock séptico.

Objetivos secundarios

- Describir el perfil clínico del paciente post-operado con shock séptico.
- Conocer la mortalidad a 28 días y los factores asociados con la misma en este grupo de pacientes.
- Analizar si existen diferencias en los niveles de biomarcadores inflamatorios en pacientes con shock séptico fallecidos a los 28 días, por un lado, y en pacientes con shock séptico supervivientes, por otro lado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre los pacientes post-operados en el contexto de infecciones intraabdominales y que desarrollan un shock séptico en el Hospital Clínico Universitario (HCU) de Valladolid ingresados en una unidad de reanimación quirúrgica entre enero de 2014 y diciembre de 2018.

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años de raza caucásica.
- Consentimiento informado firmado personalmente y fechado que indique que el sujeto o un representante legalmente autorizado han sido informados de todos los aspectos pertinentes del estudio.
- Pacientes que han desarrollado un shock séptico durante su estancia en una unidad de reanimación quirúrgica en el periodo postquirúrgico.

- Diagnóstico de sepsis de origen abdominal (infección intraabdominal complicada) que haya requerido una intervención quirúrgica (incluye laparotomía abierta o cirugía laparoscópica) realizada en las 24 horas previas a la inclusión en el estudio.
- Diagnóstico de infección intraabdominal complicada:
 - Colecistitis con ruptura gangrenosa o perforación o progresión de la infección más allá de la pared de la vesícula biliar (peritonitis focal o generalizada)
 - Enfermedad diverticular con perforación y peritonitis
 - Perforación de víscera hueca
 - Peritonitis secundaria
 - Hallazgos radiológicos u hoja quirúrgica que verifique la infección intraabdominal.
- Disponer de una muestra del foco recogida durante la intervención quirúrgica y enviada a microbiología para su cultivo y aislamiento de bacterias aerobias y anaerobias.
- Diagnóstico de sepsis mediante definición de Sepsis-3.

Criterios de exclusión

- El sujeto tiene una puntuación de APACHE II > 30.
- El sujeto ha recibido más de 24 horas de cualquier antibiótico sistémico dentro de las 48 horas previas a la inclusión. Se excluyen pacientes intervenidos por fracaso clínico de pautas antibióticas previas.
- Alta probabilidad de morir dentro del periodo de tratamiento del estudio.
- Infección concurrente que puede interferir en la evaluación de los objetivos del estudio.
- Diarrea conocida asociada a *C. difficile*.
- Pacientes trasplantados de órgano sólido y progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con diagnóstico de VIH con < 200 CD4.
- Pacientes neutropénicos con recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm³.
- Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales (equivalente a metilprednisolona: > 40 mg/día durante 14 días) e inmunomoduladores.
- Infecciones no complicadas como colecistitis simple, colecistitis gangrenosa sin ruptura y apendicitis simple.
- Otras infecciones: colangitis supurativa aguda, pancreatitis necrosante infectada o absceso pancreático.
- Absceso en la pared abdominal u obstrucción del intestino delgado sin perforación o intestino isquémico sin perforación.
- Pacientes con trasplante previo de hígado, páncreas o intestino delgado.
- Paciente cuya cirugía incluirá reparación abdominal por etapas, técnica de "abdomen abierto", o marsupialización.

- Pacientes que no puedan completar las visitas de seguimiento establecidas por protocolo.

Variables de estudio

Variables independientes

- Variables demográficas: edad, género.
- Constantes vitales: frecuencia cardíaca (Fc), presión arterial media (PAM), frecuencia respiratoria (Fr), temperatura corporal y saturación venosa central de oxígeno (SvO₂).
- Variables analíticas: pH arterial, presión arterial de oxígeno (PaO₂), fracción de oxígeno inspirado (FiO₂), bicarbonato, glucosa, creatinina, bilirrubina, sodio (Na⁺) y potasio (K⁺), plaquetas y leucocitos totales, neutrófilos totales, neutrófilos porcentuales, linfocitos totales, linfocitos porcentuales.
- Antecedentes personales: endocarditis, diabetes, cardiopatía, hipertensión arterial (HTA), neoplasia, obesidad, fumador, enolismo, hepatopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmunosupresión y enfermedad renal.
- Cuantificación de biomarcadores de la inflamación: ácido láctico, Proteína C Reactiva (PCR) y Procalcitonina (PCT).
- Análisis de expresión génica de biomarcadores inflamatorios.

Variable dependiente principal

- Mortalidad a 28 días (Sí/No).

Fuente de datos

Todos los pacientes que participaron en el estudio son pacientes del HCU de Valladolid, procedentes del proyecto “Desarrollo de un método molecular basado en análisis transcriptómico masivo + PCR de próxima generación para el diagnóstico diferencial entre shock séptico y shock no séptico” con Código del Comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm): PI 16-368.

Métodos y modelos de análisis de datos

Los datos clínicos recogidos fueron recopilados en una base de datos de Excel. Se realizó un análisis estadístico mediante el paquete estadístico SPSS 24.00 (SPSS Inc®, Chicago III, EE. UU.). Se realizó un estudio descriptivo de la muestra obtenida. Las variables cuantitativas continuas se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIC) y las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (%).

Para la comparativa de variables cuantitativas se utilizó la U de Man-Whitney. Se empleó la prueba del Chi-cuadrado para tablas de contingencia 2x2 y/o contraste de proporciones para estipular la relación de asociación o dependencia entre variables cualitativas o la prueba exacta de Fisher, cuando más de un 25% de las frecuencias esperadas fueron menores de 5.

Para el análisis de expresión génica se utilizó un conjunto de datos públicos disponible en el repositorio Gene Expression Omnibus (GEO) del National Center for Biotechnology Information (NCBI), con número de acceso GSE131761. Se seleccionaron únicamente los pacientes con diagnóstico de shock séptico, dividiéndolos en dos grupos según su evolución a los 28 días: fallecidos y supervivientes. El procesamiento de los datos y los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete limma (versión 3.58.1) en R (versión 4.3.2). La señal de fondo de los microarrays fue corregida mediante la función backgroundCorrect con el método *normexp*, y posteriormente se llevó a cabo la normalización entre arrays con la función normalizeBetweenArrays utilizando el método *quantile*. El análisis de expresión diferencial se efectuó con la función lmFit, obteniéndose el valor de veces de cambio de expresión entre el grupo de pacientes vivos y fallecidos, así como su significancia estadística. Se consideraron como diferencialmente expresados aquellos genes que presentaban un logFC superior a 0,5 y un *p*-valor inferior a 0,05.

A fin de obtener la información necesaria sobre los genes analizados (como las distintas proteínas para las que codifican), se utilizó como recurso la página web www.geneCards.org, una base de datos integrada de información genética ampliamente utilizada en investigaciones biomédicas, que proporciona detalles sobre la función, expresión, localización, variantes génicas, enfermedades asociadas y otros datos genómicos.

Con el objetivo de evaluar el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores, se construyeron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) empleando modelos de regresión logística. La cohorte de pacientes se dividió aleatoriamente en un conjunto de entrenamiento (70%) y un conjunto de prueba (30%) utilizando la función createDataPartition del paquete caret. Los modelos se ajustaron empleando regresión logística con el método *glm* y validación cruzada con 10 repeticiones. Se desarrollaron modelos individuales para los biomarcadores PCR, procalcitonina y ácido láctico, así como para los genes que se expresan significativamente de manera diferencial entre los grupos de vivos y muertos. Posteriormente, se generaron predicciones de probabilidad sobre el conjunto de prueba y se calcularon las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) con sus respectivos intervalos de confianza utilizando el paquete pROC. Por otro lado, se generaron modelos combinados que incluyeron diferentes variables con el fin de analizar si la combinación de estos mejoraba la capacidad predictiva.

En todas las pruebas realizadas se consideró significativo un nivel de confianza del 95% ($p < 0.05$).

Consideraciones ético-legales:

El presente proyecto se desarrolló conforme al código de buenas prácticas científicas y en el marco jurídico compuesto por la siguiente normativa: Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos con carácter personal y garantía de los derechos digitales. Ley 14/2007 de 3 de Julio de investigación biomédica. Ley 14/2011 de 1 de junio de la Ciencia Tecnología e investigación.

Los investigadores se comprometieron a seguir la Declaración de Helsinki de principios y recomendaciones que debe seguir la investigación biomédica en seres humanos, incluida la investigación de material humano y de información. Este trabajo es puramente descriptivo. Al entrar en el estudio a cada persona se le asignó un número de identificación personal, no figurando el nombre y apellidos en ningún documento generado por el estudio ni en ninguna base de datos. En este estudio, se emplearon los datos utilizados en el proyecto citado con anterioridad, seleccionando únicamente los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión previamente establecidos.

Para la realización de este estudio, se solicitó consentimiento informado a todos los participantes o a sus representantes legales, garantizando en todo momento el respeto a su autonomía y confidencialidad. La participación fue voluntaria, y los pacientes tuvieron derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afectara a su atención médica.

Este proyecto cumple con los requisitos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación biomédica, protección de datos de carácter personal y bioética. El estudio recibió la aprobación y autorización por el CEIm de las Áreas de Salud de Valladolid con fecha de 12 de febrero de 2025 con el número de referencia CEIm: PI-25-88-C (Anexo 2).

RESULTADOS

Características de la muestra en estudio

En este estudio, se incluyeron un total de 76 pacientes post-operados con diagnóstico de shock séptico, 46 (60,5%) eran varones y 30 (39,5%) eran mujeres. La edad mediana de los pacientes analizados fue de 74,5 años (RIC: 66-79). En los varones, la mediana de edad fue de 72 años (RIC: 66-78), mientras que en las mujeres se situó en 77 años (RIC: 63-80), no hallándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Respecto a las comorbilidades, la más prevalente fue la hipertensión arterial (64,5%),

seguida de cardiopatías (48,7%) y neoplasias (28,9%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de comorbilidades entre hombres y mujeres, excepto en la variable “fumador”, más prevalente en el sexo masculino (21,7% de los varones eran fumadores frente a un 3,3% en mujeres). Aunque sin diferencias significativas, comorbilidades como EPOC fueron más frecuentes en el sexo masculino (17,4% frente a 6,7% en mujeres), mientras que otras condiciones como la HTA predominaron en el sexo femenino (73,3% frente a 58,7% en varones) (Tabla 3).

La Tabla 4 muestra si existía alguna diferencia estadísticamente significativa entre vivos y muertos para determinadas enfermedades previas y características clínicas. La mortalidad global a los 28 días fue del 29%. No se observaron diferencias significativas en la mediana de edad entre los pacientes que sobrevivieron (75 años; RIC (61-79)) y los que fallecieron (73,5 años; RIC (67-81)) ($p > 0,05$).

Al analizar las comorbilidades en relación con la mortalidad, no se hallaron asociaciones estadísticamente significativas con ninguna de ellas. Sin embargo, se observó una tendencia no significativa hacia mayor mortalidad en varones (fallecieron un 32,6% del total de varones frente a un 23,3% del total de mujeres) y en pacientes con neoplasias (36,4% de los fallecidos tenían neoplasias, frente al 25,9% de los supervivientes). De igual forma, comorbilidades como la obesidad (14,8% en supervivientes vs. 4,5% en fallecidos) o la HTA (68,5% en supervivientes vs. 54,5% en fallecidos) predominaron mayormente en el grupo de supervivientes, de manera no significativa (Tabla 4).

En la Tabla 5, se muestran distintos parámetros clínicos y de laboratorio en los pacientes según su evolución a los 28 días. Con respecto a los signos vitales y la gasometría arterial, no se hallaron diferencias significativas en Fc, PAM, Fr, PaO₂, FiO₂ ni SvO₂ entre los grupos de mortalidad y supervivencia.

En relación con los biomarcadores de la inflamación, se observó una mediana de ácido láctico más elevada en los pacientes fallecidos (3,2; RIC: 2,0-4,8) con respecto a los no fallecidos (2,3; RIC: 1,6-3,0), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,013$). Asimismo, la mediana de PCT resultó mayor en los pacientes fallecidos (9,945; RIC: 2,3875-23,3475) en comparación con los supervivientes (5,995; RIC: 0,8775-21,0125), aunque sin significancia estadística. La PCR en los fallecidos presentó valores más bajos que en los supervivientes, igualmente sin diferencias significativas (Tabla 5).

En cuanto a los electrolitos, tampoco se hallaron variaciones significativas en los valores de sodio, bilirrubina, creatinina ni bicarbonato entre los grupos de mortalidad y supervivencia. Sin embargo, el potasio fue el único ion que demostró una diferencia significativa ($p = 0,016$) entre ambos grupos, con una mediana en supervivientes de 4 (RIC: 3,375-4,4) frente a una

mediana en fallecidos de 4,3 (RIC: 3,775-5,025) (Tabla 5).

Análisis transcriptómico

En la figura 1 se muestra el gráfico de volcán que representa los genes diferencialmente expresados, donde los genes sobreexpresados en el grupo de pacientes vivos se encuentran en la derecha y los de pacientes fallecidos a los 28 días a la izquierda. La Tabla 6 recoge los genes que presentaron diferencias estadísticamente significativas y con una mayor magnitud de cambio ($|\log FC| > 0,7$). Entre los más expresados en el grupo de los vivos se encuentran: *IFIT1*, *IFIT2*, *CLC*, *P2RY14*, *IFIT3*, *IFI44*, *CYP27A1*, *EMR3*, *FGL2*, *HLA-DMB*, *CAMP* y *SMPD3*; mientras que en el grupo de fallecidos se encuentran: *FAM89A*, *OSTalpha*, *TMCC2*, *LDLR*, *SLCO4A1*, *EXOSC4*, *CLEC1B*, *NTSR1* y *SIRPB1* (Tabla 6).

Evaluación de la capacidad pronóstica de los genes seleccionados.

Adicionalmente, se empleó un modelo lineal generalizado (GLM) para evaluar el valor pronóstico de distintos genes asociados al shock séptico en relación con la mortalidad a 28 días (Tabla 7). Los genes con mejor capacidad discriminativa ($AUC > 0,75$) fueron *SMPD3*, *LTB*, *TMCC2*, *RTP4*, *CLEC1B*, *P2RY14*, *CCR3*, *DHCR7*, *IFIT2*, *TNFAIP2*, *STAT2* y *WFDC1* (Tabla 7). En la figura 2a se representan las curvas ROC de los genes *SMPD3*, *LTB*, *TMCC2* y *RTP4*, seleccionados por ser los que alcanzaron los valores más altos de AUC en el análisis predictivo.

Del mismo modo, en la figura 2b y en la tabla 7 se observa que ni el ácido láctico ($AUC_{ROC} [IC\ 95\%]: 0,552 [0,239- 0,865]$), ni la PCR ($AUC_{ROC} [IC\ 95\%]: 0,5 [0,223- 0,777]$), ni la PCT ($AUC_{ROC} [IC\ 95\%]: 0,448 [0,133- 0,762]$) mostraron una adecuada capacidad predictiva de la mortalidad.

Finalmente, se generaron modelos combinados de diversos genes para estudiar si mejoraba su capacidad pronóstica con respecto a la de los genes individualmente. Para elegir qué genes resultaba más rentable combinar en los modelos, se aplicó la selección “paso a paso” en ambas direcciones (“*bidirectional stepwise selection*”). Los modelos que mostraron los mejores resultados ($AUC > 0,75$) están recogidos en la Tabla 8 (*SMPD3 + LTB*, *TMCC2 + RTP4*, *IFIT2 + IFIT3* y *IFIT2 + IFIT3 + IFIH1*).

DISCUSIÓN

El estudio que presentamos se centra en el shock séptico postquirúrgico, comparando la capacidad pronóstica de biomarcadores inflamatorios tradicionales con análisis transcripcionales, una herramienta prometedora para predecir la mortalidad a medio plazo (26). Este enfoque integrador busca mejorar el diagnóstico temprano y la predicción de

mortalidad en pacientes quirúrgicos, un contexto donde la identificación precoz del shock séptico es fundamental (5). Los hallazgos obtenidos podrían optimizar las herramientas pronósticas actuales y orientar estrategias terapéuticas más precisas y personalizadas.

En relación con el análisis de la expresión génica, estudios recientes han identificado múltiples genes diferencialmente expresados en estos pacientes, implicados en rutas inmunológicas clave como la activación de neutrófilos y la señalización de citocinas (27–29). Estos hallazgos refuerzan el potencial de los perfiles transcriptómicos como biomarcadores moleculares que podrían complementar a los métodos clínicos tradicionales.

La muestra de pacientes de nuestro estudio tiene una edad relativamente elevada, lo que es consistente con otros estudios realizados en pacientes con shock séptico. La edad avanzada se asocia con un sistema inmune más comprometido y susceptible a infecciones graves como el shock séptico (30).

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de comorbilidades entre hombres y mujeres, lo que sugiere que la carga de enfermedad previa estaba equilibrada entre ambos sexos. Esto minimiza la posibilidad de que el sexo sea un factor de confusión en los desenlaces clínicos, aumentando la extrapolabilidad de nuestros resultados. Otros estudios también han señalado que comorbilidades comunes como hipertensión y diabetes tienen una prevalencia similar entre hombres y mujeres con shock séptico, lo que refuerza la validez de nuestros hallazgos (31). El único antecedente que se asoció con el sexo fue el tabaquismo, coincidiendo con estudios previos como el de Lee EH, et al. (2024), que documentan un mayor consumo de tabaco entre hombres y se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Al afectar a la función pulmonar y cardiovascular, el tabaquismo podría agravar el pronóstico de los pacientes con shock séptico (32).

En lo referente a la mortalidad a 28 días, no se hallaron diferencias significativas en la edad entre los fallecidos y los supervivientes, lo que sugiere que este no fue un factor determinante en el desenlace (33). Tampoco se observó una asociación con ninguna de las comorbilidades analizadas, lo que podría atribuirse a la homogeneidad de la muestra — ya que todos son pacientes con shock séptico —, o a un insuficiente poder estadístico para detectar efectos menores (34). Estos resultados resaltan la importancia de considerar otros factores, como la gravedad del shock o la respuesta al tratamiento, relevantes en los desenlaces clínicos (35).

Ninguno de los parámetros clínicos estudiados se asoció con la mortalidad, lo que nos lleva a pensar que, si bien son fundamentales para el manejo inmediato del shock séptico, podrían no tener un valor pronóstico independiente en pacientes postoperados (5). Lo mismo ocurre con la mayoría de las determinaciones analíticas a excepción del potasio, siendo la hiperpotasemia el único factor asociado con la mortalidad. Por ello, es posible que los

desequilibrios electrolíticos desempeñen un papel más relevante en el pronóstico a corto plazo de estos pacientes (33).

A pesar de la relevancia de estos hallazgos, la falta de diferencias estadísticamente significativas en biomarcadores de la inflamación como la PCT o la PCR resalta la complejidad del manejo del shock séptico y la necesidad de seguir investigando biomarcadores y otras herramientas diagnósticas que puedan predecir mejor la mortalidad en este contexto clínico. Nuestro análisis del ácido láctico sugiere que, aunque de manera aislada no constituye un predictor fiable de mortalidad a corto plazo en contexto de shock séptico (36), sus niveles elevados sí se asocian con un peor pronóstico. Este hallazgo concuerda con la literatura existente, que señala que el ácido láctico elevado es un marcador de hipoperfusión tisular y disfunción metabólica, reflejando una oxigenación tisular deficiente, factores todos relacionados con un aumento de la mortalidad (37).

Adicionalmente, entre los genes diferencialmente expresados entre pacientes vivos y fallecidos, destacaron *IFIT1*, *IFIT2*, *IFIT3* e *IFI44*, inducidos por interferones tipo I e implicados en la respuesta antiviral y en la regulación de la inmunidad innata, lo que sugiere un papel protector en el shock séptico (38,39). También en los vivos se sobreexpresaron genes como *P2RY14*, asociado a la modulación inmunitaria (40), o *CLC*, *CYP27A1*, *EMR3*, *FGL2*, *HLA-DMB*, *CAMP* y *SMPD3*, relacionados con funciones inflamatorias, inmunorreguladoras o metabólicas, lo que podría indicar una adecuada respuesta a la infección (41–43). En el grupo de fallecidos destacaron *FAM89A*, *TMCC2*, *LDLR* y *OSTalpha*, implicados en inflamación y metabolismo (44), así como *SLCO4A1*, *EXOSC4*, *CLEC1B*, *NTSR1* y *SIRPB1*, vinculados a desregulación inmune, transporte celular o apoptosis, lo que podría reflejar un desequilibrio inmunometabólico asociado a peor pronóstico (45).

Asimismo, se generaron curvas ROC para evaluar la capacidad pronóstica individual de los genes diferencialmente expresados, identificando varios con alta capacidad predictiva de mortalidad a 28 días en pacientes con shock séptico (46). Entre ellos, el gen *SMPD3* destacó como el mejor marcador individual, codificando una enzima clave en la degradación de esfingomielina a ceramida (esfingomielinasa fosfodiesterasa 3), implicada en la apoptosis y la respuesta inflamatoria, procesos esenciales en la fisiopatología del shock séptico (47). De forma similar, *LTB*, que codifica para la linfotoxina beta, promueve la activación inmune y la inflamación sistémica por vía del receptor $LT\beta R$ y la activación de NF- κB (48).

Otros genes como *TMCC2*, *RTP4*, *CLEC1B* y *P2RY14* demostraron una destacada capacidad para discriminar entre pacientes con y sin shock séptico. Estos genes participan en rutas biológicas esenciales, como la señalización por interferones, la activación plaquetaria y la inmunidad innata. Su relevancia en procesos centrales del shock séptico sugiere que

podrían actuar como biomarcadores complementarios, facilitando una detección más temprana y precisa. La combinación de genes con funciones fisiopatológicas distintas podría aumentar la sensibilidad diagnóstica y describir mejor del estado del paciente (49).

En los modelos que combinan *SMPD3* y *LTB*, se evidenció que la integración de distintas rutas patogénicas —inflamación y apoptosis— mejoraba ligeramente el rendimiento diagnóstico y pronóstico frente al mejor gen de forma aislada. Otros tres modelos multigénicos con alta rentabilidad diagnóstica fueron: *TMCC2* + *RTP4*, *IFIT2* + *IFIT3* y *IFIT2* + *IFIT3* + *IFIH1*. Si bien estos hallazgos apoyan el enfoque multigénico en el complejo abordaje del shock séptico, la mejora en los valores de AUC respecto a los genes por separado es modesta, lo que plantea dudas sobre su rentabilidad y viabilidad en la práctica clínica rutinaria (50).

Nuestros resultados concuerdan con estudios previos que destacan el valor de los perfiles transcriptómicos en sepsis. Un estudio reciente evidenció que la integración de transcriptómica y metabolómica permite mejorar el diagnóstico y guiar el tratamiento (51). Además, otro análisis identificó biomarcadores capaces de estratificar a los pacientes en subgrupos de riesgo con mayor precisión que los marcadores tradicionales (52). Comparados con biomarcadores clásicos como la PCR, el ácido láctico o la PCT, los genes identificados presentaron una clara superioridad para la predicción temprana de mortalidad. Esto refuerza la viabilidad de incorporar estos marcadores en la práctica clínica, especialmente en los servicios de urgencias, donde los tiempos diagnósticos son críticos (52). De hecho, se ha descrito que la mortalidad en pacientes sépticos aumenta notablemente por cada hora de retraso en el diagnóstico, así como por la demora en el inicio del tratamiento antibiótico (53).

Además, la implementación de tecnologías emergentes como la PCR digital o plataformas de secuenciación rápida (GeneXpert, Nanopore) permitiría obtener perfiles de expresión génica en menos de una hora, facilitando decisiones terapéuticas inmediatas en pacientes con sospecha de shock séptico (54).

Por consiguiente, nuestros hallazgos respaldan la hipótesis de que el análisis multigénico puede convertirse en una herramienta esencial para el diagnóstico precoz y la estratificación pronóstica en el shock séptico, permitiendo intervenciones más tempranas y, potencialmente, una mejora en los desenlaces clínicos.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La muestra es relativamente pequeña y de un solo centro. Los modelos multigénicos no fueron validados en otra cohorte y empleando otra metodología - como podría ser la qPCR -, lo que limita su generalización a otros entornos clínicos. Al ser un estudio observacional, las asociaciones halladas requieren confirmación en investigaciones experimentales. Aunque se ajustaron variables estadísticas, podrían haber existido factores de confusión no controlados que afectaran la relación entre biomarcadores

y mortalidad. Además, no se tiene en cuenta el tipo de infección y la falta de control sobre las intervenciones terapéuticas podría haber influido en los resultados. El uso de datos secundarios también presenta limitaciones en cuanto a la calidad y precisión de los registros médicos (55).

A pesar de estas limitaciones, el estudio resalta el potencial de tecnologías emergentes como la PCR digital y plataformas de secuenciación rápida (GeneXpert, Nanopore), que podrían proporcionar perfiles génicos de manera rápida, mejorando la toma de decisiones en urgencias (54). Futuros estudios deben ampliar la muestra y validar estos modelos en diferentes contextos clínicos, así como explorar otros biomarcadores genéticos para personalizar aún más el tratamiento del shock séptico (27).

CONCLUSIONES

Nuestro estudio destaca el valor de la transcriptómica como herramienta complementaria para predecir la mortalidad en pacientes con shock séptico postquirúrgico, ofreciendo un rendimiento diagnóstico superior al de biomarcadores clásicos como la PCR o la PCT. La integración de perfiles de expresión génica y marcadores clínicos permite una estratificación más precisa y podría facilitar intervenciones más tempranas y personalizadas. No obstante, se requieren estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral para validar estos hallazgos y evaluar la factibilidad de implementar estas herramientas en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 757-68.
2. Haseer Koya H, Paul M. Shock. [Actualizado 24 jul 2023]. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2025 [citado 5 may 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531492/>
3. Manual MSD, versión para profesionales. Shock - Cuidados críticos. En: *Manual MSD* [Internet]. Kenilworth (NJ): *Merck & Co., Inc.*; ©2024 [citado 13 may 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pr/professional/cuidados-cr%C3%ADticos/shock-y-reanimaci%C3%B3n-con-l%C3%ADquidos/shock>
4. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10: 701-6.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-10.
6. Komorowski M, Green A, Tatham KC, Seymour C, Antcliffe D. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104394.

7. Wang JY, Chen YX, Guo SB, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016; 34: 1788-93.
8. Diaztagle Fernández JJ, Castañeda-González JP, Trujillo Zambrano JI, Duarte Martínez FE, Saavedra Ortiz MÁ. Evaluación del índice de shock en choque séptico: una revisión sistemática. *Med Intensiva*. 2024; 48: e10-9.
9. 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: 177-90.
10. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008; 36: 941-52.
11. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts' consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57: 1308-18.
12. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363: 600-7.
13. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Proteína C reactiva. Bethesda (MD): *National Library of Medicine*; 2025. (Enciclopedia médica de MedlinePlus). [Citado 13 may 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003356.htm>
14. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88: 1127-40.
15. Walter MR. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front Immunol*. 2020; 11: 606489.
16. Liu Y, Sun Q, Long H, Qiu Z, Zhang D, Zhang H, et al. The value of IL-6, PCT, qSOFA, NEWS, and SIRS to predict septic shock after Percutaneous nephrolithotomy. *BMC Urol*. 2024; 24: 116.
17. Torres Courchoud I, Pérez Calvo JI. Biomarcadores y práctica clínica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2016; 39: 5-8.
18. *Sepsis y shock séptico – Guía PRIOAM*. [Internet]. Guía PRIOAM; [citado 2025 May 13]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/diagnostico-y-pruebas-diagnosticas-en-sepsis-y-shock-septico/>
19. Martínez-Paz P, Aragón-Camino M, Gómez-Sánchez E, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, Fadrique-Fuentes A, et al. Distinguishing septic shock from non-septic shock in postsurgical patients using gene expression. *Journal of Infection*. 2021; 83: 147-55.
20. Sweeney TE, Shidham A, Wong HR, Khatri P. A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set. *Sci Transl Med*. 2015; 7: 287ra71.
21. Scicluna BP, Klein Klouwenberg PMC, van Vught LA, Wiewel MA, Ong DSY, Zwinderman AH, et al. A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 826-35.
22. Ayo-Farai O, Gopep NS, Okorie JC, Charity Chika I, Green JT, Ifiora GC, et al. Postoperative infections: Risk Factors, Prevention and management strategies. *Int J Med Sci Dent Res*. 2024; 7: p.52-76.
23. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141: 1202-7.

24. García-Concejo A, Sánchez-Quirós B, Gómez-Sánchez E, Sánchez-de Prada L, Tamayo-Velasco Á, Tovar-Doncel MS, et al. Study on the diagnostic role of exosome-derived miRNAs in postoperative septic shock and non-septic shock patients. *Critical Care*. 2025; 29: 96.
25. Martínez-Paz P, Aragón-Camino M, Gómez-Sánchez E, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, López-Herrero R, et al. Gene Expression Patterns Distinguish Mortality Risk in Patients with Postsurgical Shock. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9: 1276.
26. Singer M. Biomarkers for sepsis – past, present and future. *Qatar Med J*. 2019; 2019: 8.
27. Kong C, Zhu Y, Xie X, Wu J, Qian M. Six potential biomarkers in septic shock: a deep bioinformatics and prospective observational study. *Front Immunol*. 2023; 14: 1184700.
28. Lin G, Li N, Liu J, Sun J, Zhang H, Gui M, et al. Identification of key genes as potential diagnostic biomarkers in sepsis by bioinformatics analysis. *PeerJ*. 2024; 12: e17542.
29. Du C, Tan SC, Bu HF, Subramanian S, Geng H, Wang X, et al. Predicting patients with septic shock and sepsis through analyzing whole-blood expression of NK cell-related hub genes using an advanced machine learning framework. *Front Immunol*. 2024; 15: 1493895.
30. Carbajal-Guerrero J, Cayuela-Domínguez A, Fernández-García E, Aldabó-Pallás T, Márquez-Vácaro JA, Ortiz-Leyba C, et al. Epidemiología y pronóstico tardío de la sepsis en ancianos. *Med Intensiva*. 2014; 38: 21-32.
31. Thomas-Rüddel DO, Fröhlich H, Schwarzkopf D, Bloos F, Riessen R. Sepsis and underlying comorbidities in intensive care unit patients: Analysis of the cause of death by different clinicians—a pilot study. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2024; 119: 123-8.
32. Lee EH, Lee KH, Lee K na, Park Y, Do Han K, Han SH. The Relation Between Cigarette Smoking and Development of Sepsis: A 10-Year Follow-Up Study of Four Million Adults from the National Health Screening Program. *J Epidemiol Glob Health*. 2024; 14: 444-52.
33. Pérez-González A, Almudí-Ceinos D, López del Moral O, Martín-Alfonso S, Rico-Feijoo J, López del Moral J, et al. Is mortality in elderly septic patients as high as expected? Long-term mortality in a surgical sample cohort. *Med Intensiva*. 2019; 43: 464-73.
34. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 259-72.
35. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave/shock séptico. Seis años de evolución. *Med Intensiva*. 2015; 40: 18-25.
36. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016; 20: 257.
37. Rocha L, Pessoa C, Colombo G, Corrêa T, de Assunção M. Lactate as a prognostic marker in patients with severe sepsis or septic shock admitted to the ICU. *Crit Care*. 2013; 17: P51.
38. Diamond MS. IFIT1: A dual sensor and effector molecule that detects non-2'-O methylated viral RNA and inhibits its translation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25: 543-50.
39. Siegfried A, Berchtold S, Manncke B, Deuschle E, Reber J, Ott T, et al. IFIT2 Is an Effector Protein of Type I IFN–Mediated Amplification of Lipopolysaccharide (LPS)-Induced TNF- α Secretion and LPS-Induced Endotoxin Shock. *The Journal of Immunology*. 2013; 191: 3913-21.
40. Arase T, Uchida H, Kajitani T, Ono M, Tamaki K, Oda H, et al. The UDP-Glucose Receptor P2RY14 Triggers Innate Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract by Inducing IL-81. *The Journal of Immunology*. 2009; 182: 7074-84.

41. Stacey M, Lin HH, Hilyard KL, Gordon S, McKnight AJ. Human Epidermal Growth Factor (EGF) Module-containing Mucin-like Hormone Receptor 3 Is a New Member of the EGF-TM7 Family That Recognizes a Ligand on Human Macrophages and Activated Neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276: 18863-70.
42. Tao R, Han M, Yuan W, Xiao F, Huang J, Wang X, et al. Fibrinogen-like protein 2 promotes proinflammatory macrophage polarization and mitochondrial dysfunction in liver fibrosis. *International Immunopharmacology*. 2023; 117: 109631.
43. Braff MH, Hawkins MA, Nardo AD, Lopez-Garcia B, Howell MD, Wong C, et al. Structure-Function Relationships among Human Cathelicidin Peptides: Dissociation of Antimicrobial Properties from Host Immunostimulatory Activities. *The Journal of Immunology*. 2005; 174: 4271-8.
44. Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, Shailes H, Eleftherohorinou H, Hoggart CJ, et al. Diagnostic test accuracy of a 2-transcript host RNA signature for discriminating bacterial vs viral infection in febrile children. *JAMA*. 2016; 316: 835-45.
45. Li S, Li Z, Huang L, Geng Z, Li F, Wu B, et al. SLCO4A1, as a novel prognostic biomarker of non-small cell lung cancer, promotes cell proliferation and migration. *Int J Oncol*. 2024; 64: 30.
46. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013; 4: 627-35.
47. Lansmann S, Schuette CG, Bartelsen O, Hoernschemeyer J, Linke T, Weisgerber J, et al. Human acid sphingomyelinase. *European Journal of Biochemistry*. 2003; 270: 1076-88.
48. Junt T, Tumanov AV, Harris N, Heikenwalder M, Zeller N, Kuprash DV, et al. Expression of lymphotoxin beta governs immunity at two distinct levels. *European Journal of Immunology*. 2006; 36: 2061-75.
49. Meng D, Luo M, Liu B. The Role of CLEC-2 and Its Ligands in Thromboinflammation. *Front Immunol*. 2021; 12.
50. Li Q, Qu L, Miao Y, Li Q, Zhang J, Zhao Y, et al. A gene network database for the identification of key genes for diagnosis, prognosis, and treatment in sepsis. *Sci Rep*. 2023; 13: 21815.
51. Chen W, Guo W, Li Y, Chen M. Integrative analysis of metabolomics and transcriptomics to uncover biomarkers in sepsis. *Sci Rep*. 2024; 14: 9676.
52. Liang S, Xing M, Chen X, Peng J, Song Z, Zou W. Predicting the prognosis in patients with sepsis by a pyroptosis-related gene signature. *Front Immunol*. 2022; 13: 1110602.
53. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*. 2019; 155: 938-46.
54. Kono N, Arakawa K. Nanopore sequencing: Review of potential applications in functional genomics. *Dev Growth Differ*. 2019; 61: 316-26.
55. Johnston MP. Secondary Data Analysis: A Method of which the Time Has Come. *Qual Quant Methods Libr*. 2014; 3: 619-26.

ANEXO 1: Tablas y figuras

Tabla 1. Comparación de los principales biomarcadores de la inflamación

Biomarcador	Procalcitonina	Proteína C Reactiva	Ácido láctico	Interferón
Origen	Células C de la tiroides y tejido neuroendocrino	Hígado	Metabolismo anaeróbico	Linfocitos T, células NK, macrófagos y células dendríticas
Estimulación	Citocinas inflamatorias y endotoxinas bacterianas	Citocinas inflamatorias	Hipoxia tisular	Presencia de patógenos, activación del sistema inmune
Tiempo de respuesta	2-6 horas, pico a las 12 horas	4-6 horas, pico a las 48 horas	Inmediato	Horas tras la infección, dependiendo del tipo
Duración en sangre	24 horas	19 horas	Rápida eliminación	Variable según tipo, IFN tipo I tiene acción más rápida
Especificidad	Alta para infecciones bacterianas y sepsis	Baja, respuesta a cualquier inflamación	Baja, indicador de hipoperfusión	Regulador clave en la respuesta inmune e inflamatoria
Utilidad clínica	Diagnóstico y manejo de sepsis, guía para terapia antimicrobiana	Diagnóstico de inflamación aguda y crónica, monitoreo de enfermedades inflamatorias	Evaluación de hipoxia y severidad de shock	Evaluación de enfermedades virales, autoinmunes y procesos inflamatorios
Valores normales	< 0.1 ng/mL	< 3 mg/L	0.5-1 mmol/L	Bajos o indetectables en ausencia de infección
Valores anormales	> 0.25 ng/mL (indica infección)	> 10 mg/L (indica inflamación aguda)	> 2 mmol/L (indica hipoperfusión)	Elevados en infecciones virales y enfermedades

Biomarcador	Procalcitonina	Proteína C Reactiva	Ácido láctico	Interferón
				inflamatorias crónicas
Limitaciones	Costoso, variabilidad en métodos de medición	No específico, afectado por múltiples condiciones	No específico, afectado por múltiples condiciones	Puede verse alterado por respuestas inmunitarias individuales

Células NK: Células Natural Killer; IFN: Interferón. (Elaboración propia; (9–16))

Tabla 1. Comparativa de la relevancia de los biomarcadores inflamatorios en shock séptico médico vs. shock séptico postquirúrgico

Biomarcador	Relevancia en shock séptico médico	Relevancia en shock séptico postquirúrgico
Proteína C Reactiva	Elevada en inflamación sistémica e infección.	Puede elevarse por la propia cirugía. Cinética más útil que un valor aislado.
Procalcitonina	Marcador clave de infección bacteriana.	Elevada tras cirugía, pero útil si sigue aumentando. Cinética más útil que un valor aislado.
Expresión génica (IFN, microARNs)	Menos estudiada, pero con potencial diagnóstico.	Más específica y precoz que otros biomarcadores para distinguir inflamación postquirúrgica de sepsis.
Ácido láctico	Indica hipoperfusión, valores altos y persistentes se asocian a mayor gravedad.	Puede elevarse transitoriamente por la cirugía; su cinética es clave para diferenciar hipoperfusión de respuesta metabólica normal.

IFN: Interferón. (Elaboración propia; (9,15,22,23))

Tabla 2. Características clínicas y comorbilidades de los pacientes postoperados con diagnóstico de shock séptico, según el sexo.

Variable	Total Mediana (RIC)	Varones Mediana (RIC)	Mujeres Mediana (RIC)	p-valor
Edad	74,5 (66-79)	72 (66-78)	77 (63-80)	p > 0,05
	Total N (%)	Varones N (%)	Mujeres N (%)	p-valor
Endocarditis	3 (4,0)	3 (6,7)	0 (0,0)	0,149
Diabetes	18 (23,7)	11 (23,9)	7 (23,3)	0,954
Cardiopatía	37 (48,7)	22 (47,8)	15 (50,0)	0,853
HTA	49 (64,5)	27 (58,7)	22 (73,3)	0,192
Neoplasia	22 (28,9)	13 (28,3)	9 (30,0)	0,870
Obesidad	9 (11,8)	4 (8,7)	5 (16,7)	0,293
Fumador	11 (14,5)	10 (21,7)	1 (3,3)	0,026
Hepatopatía	1 (1,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,416
Enolismo	7 (9,2)	6 (13,0)	1 (3,3)	0,152
EPOC	10 (13,2)	8 (17,4)	2 (6,7)	0,176
Inmunosupresión	6 (7,9)	3 (6,5)	3 (10,0)	0,583
Enfermedad renal	9 (11,8)	7 (15,2)	2 (6,7)	0,259

RIC: Rango intercuartílico; N: número muestral; %: porcentaje; p: significación estadística; HTA: Hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Tabla 3. Comparación de características clínicas y comorbilidades en pacientes postoperados con diagnóstico de shock según la mortalidad a los 28 días.

Variable	Total Mediana (RIC)	Muerte28 No Mediana (RIC)	Muerte28 Sí Mediana (RIC)	p-valor
Edad	74,5 (66,00-79,00)	75,0 (60,75-79,00)	73,5 (67,00-81,00)	p > 0,05
	Total N (%)	tmuerte28 No N (%)	tmuerte28 Sí N (%)	p-valor
Sexo				
Varón	46 (60,5)	31 (57,4)	15 (68,2)	0,383
Mujer	30 (39,5)	23 (42,6)	7 (31,8)	
Endocarditis	3 (4,0)	3 (5,7)	0 (0,0)	0,255
Diabetes	18 (23,7)	12 (22,2)	6 (27,3)	0,639
Cardiopatía	37 (48,7)	27 (50,0)	10 (45,5)	0,719
HTA	49 (64,5)	37 (68,5)	12 (54,5)	0,248
Neoplasia	22 (28,9)	14 (25,9)	8 (36,4)	0,363
Obesidad	9 (11,8)	8 (14,8)	1 (4,5)	0,209
Fumador	11 (14,5)	7 (13,0)	4 (18,2)	0,558
Hepatopatía	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	0,115
Enolismo	7 (9,2)	5 (9,3)	2 (9,1)	0,982
EPOC	10 (13,2)	7 (13,0)	3 (13,6)	0,937
Inmunosupresión	6 (7,9)	5 (9,3)	1 (4,5)	0,489
Enfermedad renal	9 (11,8)	6 (11,1)	3 (13,6)	0,757

RIC: Rango intercuartílico; N: número muestral; %: porcentaje; p: significación estadística; HTA: Hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

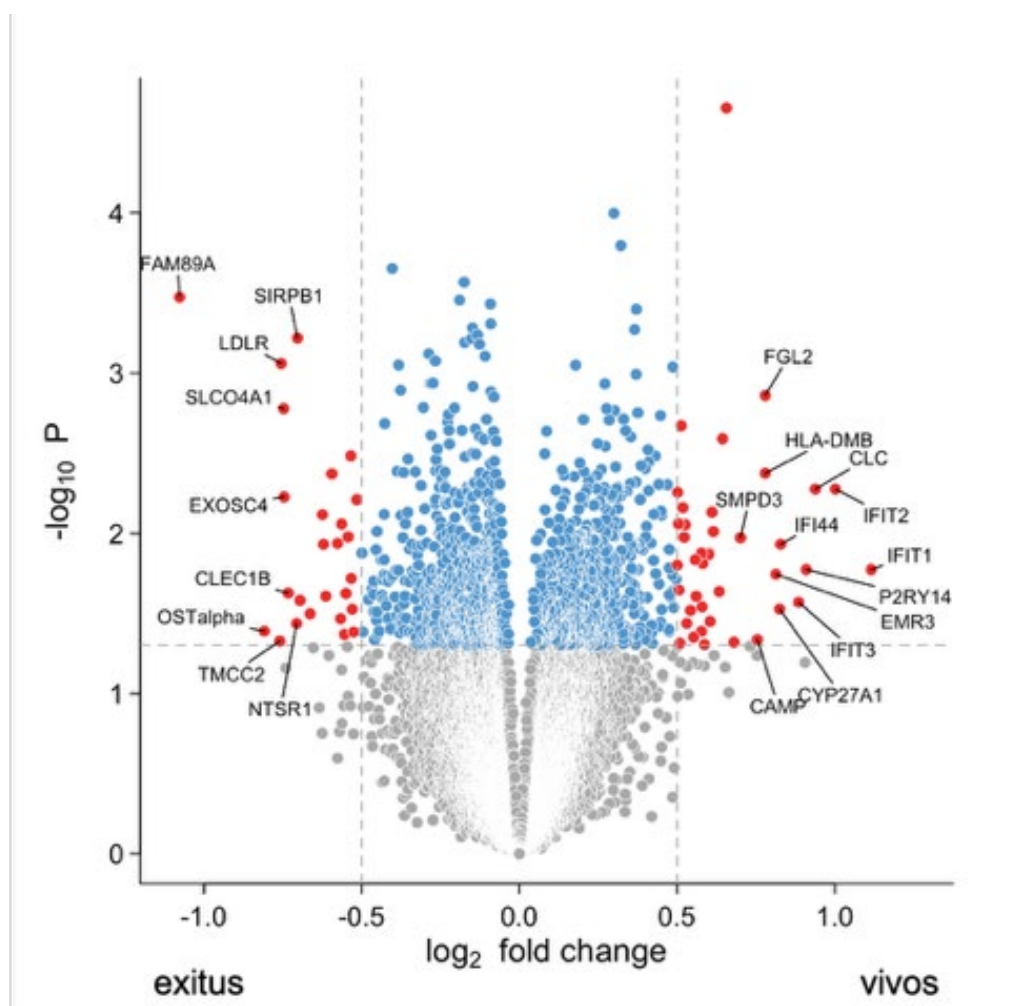
Tabla 4. Análisis de parámetros clínicos y biomarcadores de inflamación en pacientes postoperados con diagnóstico de shock según la mortalidad a 28 días.

	Mediana (RIC)	Mediana No Muerte 28d (RIC)	Mediana Sí Muerte 28d (RIC)	p-valor
Edad	74,5 (66-79)	75 (60-79)	73,5 (67-81)	p > 0,05
Temperatura	37,2 (36,5-38,9)	37,2 (36,5-38,0)	37,2 (36,5-38,0)	p > 0,05
TAM	70 (64-71)	68 (65-71)	71 (62-71)	p > 0,05
Fc	100,5 (90,0-120,0)	100,0 (87,5-113,0)	110,0 (94,5-122,5)	p > 0,05
Fr	15 (14-18)	15 (14-18)	15 (14-18)	p > 0,05
PaO₂	93,1 (78,0-113,0)	92,0 (78,0-110,5)	99,0 (80,6-123,5)	p > 0,05
pH Arterial	7,37 (7,31-7,40)	7,37 (7,30-7,41)	7,37 (7,31-7,42)	p > 0,05
Bicarbonato	21 (17,9-25,2)	22 (20,2-26,2)	18 (15,5-23,5)	p > 0,05
FiO₂	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,4-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	p > 0,05
SvO₂	70,8 (64,5-76,0)	70,9 (65,2-76,2)	68,0 (59,6-76,0)	p > 0,05
Glucosa	157,0 (124,0-197,0)	153,5 (126,0-187,5)	158,5 (115,5-221,3)	p > 0,05
Creatinina	1,53 (0,98-2,37)	1,46 (0,96-2,18)	1,66 (1,11-2,93)	p > 0,05
Bilirrubina	0,80 (0,42-1,82)	0,84 (0,41-1,99)	0,70 (0,43-1,66)	p > 0,05
K⁺	4,1 (3,6-4,6)	4,0 (3,4-4,4)	4,3 (3,8-5,0)	0,016
Na⁺	137 (135-141)	137 (135-141)	137 (133-142)	p > 0,05
Procalcitonina	6,40 (1,07-22,33)	6,00 (0,88-21,01)	9,95 (2,39-23,35)	p > 0,05
PCR	237,0 (131,3-318,3)	231,8 (126,7-313,7)	258,0 (117,5-352,0)	p > 0,05
Plaquetas	153000 (93000-266250)	155500 (99500-251750)	139500 (84750-300250)	p > 0,05
Leucocitos	15035 (10345-19200)	15035 (10735-19330)	14755 (9508- 20065)	p > 0,05
Neutrofilos porcentuales	88 (83-92)	87 (82-92)	89 (86-93)	p > 0,05
Neutrofilos Totales	13107,5 (8602,0- 16727,8)	13004,0 (8824,0- 16852,0)	13324,5 (7853,3-17781,3)	p > 0,05
Linfocitos porcentuales	6,5 (4,3-10,8)	7,0 (4,0-11,0)	6,0 (5,0-10,0)	p > 0,05

Linfocitos Totales	849,0 (509,5-1532,5)	938,0 (528,5-1623,5)	794,0 (476,8-1411,8)	$p > 0,05$
Ácido láctico	2,6 (1,6-3,4)	2,3 (1,6-3,0)	3,2 (2,0-4,8)	0,013

RIC: Rango intercuartílico; 28d: 28 días; p: significación estadística; TAM: Tensión Arterial Media; Fc: Frecuencia cardíaca; Fr: Frecuencia respiratoria; PaO₂: Presión arterial de oxígeno; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; SvO₂: Saturación venosa de oxígeno; K⁺: potasio; Na⁺: sodio; PCR: Proteína C Reactiva.

Figura 1. Gráfico de volcán con genes diferencialmente expresados entre vivos y fallecidos a los 28 días



En el eje X: $\log_2$ fold change (cambio en la expresión génica en escala logarítmica base 2); en el eje Y: $-\log_{10} P$ (valor P transformado en escala logarítmica base 10); los genes de la figura con mejor capacidad discriminativa están definidos en la tabla 7.

Tabla 6. Genes diferencialmente expresados entre pacientes vivos y fallecidos a los 28 días.

Gen	logFC	p-valor	Grupo sobreexpresión
IFIT1	1,11533	0,01680	Vivos
IFIT2	1,00189	0,00529	Vivos
CLC	0,93847	0,00529	Vivos
P2RY14	0,90961	0,01680	Vivos
IFIT3	0,88546	0,02690	Vivos
IFI44	0,82813	0,01170	Vivos
CYP27A1	0,82498	0,02960	Vivos
EMR3	0,81339	0,01800	Vivos
FGL2	0,77942	0,00138	Vivos
HLA-DMB	0,77935	0,00421	Vivos
CAMP	0,75448	0,04603	Vivos
SMPD3	0,70114	0,01065	Vivos
FAM89A	-1,07714	0,00033	Exitus
OSTalpha	-0,80838	0,04074	Exitus
TMCC2	-0,75920	0,04697	Exitus
LDLR	-0,75499	0,00087	Exitus
SLCO4A1	-0,74699	0,00166	Exitus
EXOSC4	-0,74577	0,00592	Exitus
CLEC1B	-0,73283	0,02357	Exitus
NTSR1	-0,70596	0,03648	Exitus
SIRPB1	-0,70333	0,00060	Exitus

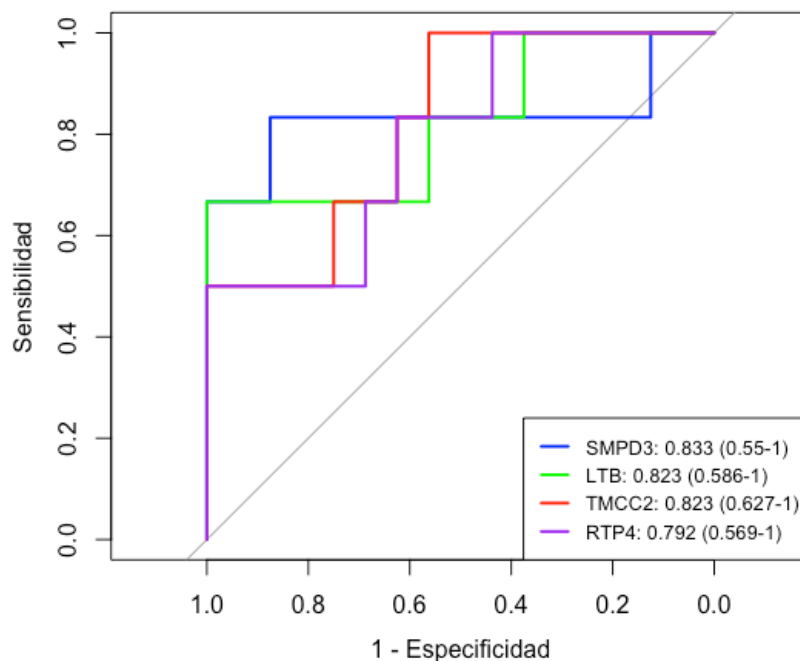
logFC: cambio logarítmico (base 2) en la expresión génica entre pacientes fallecidos y vivos; p: significación estadística; los genes de la figura con mejor capacidad discriminativa están definidos en la tabla 7.

Tabla 7. Análisis de expresión génica y su valor pronóstico en la mortalidad a 28 días mediante área bajo la curva ROC.

Gen/ Biomarcador	Proteína para la que codifica	AUC (RIC)	p-valor AUC
SMPD3	Sphingomyelin phosphodiesterase 3	0,833 (0,550-1)	p < 0,05
LTB	Lymphotoxin-beta (también llamada TNF-C)	0,823 (0,586-1)	p < 0,05
TMCC2	Transmembrane and Coiled-Coil Domains 2	0,823 (0,627-1)	p < 0,05
RTP4	Receptor Transporting Protein 4	0,792 (0,569-1)	p < 0,05
CLEC1B	C-type lectin domain family 1 member B	0,792 (0,571-1)	p < 0,05
P2RY14	P2Y purinoceptor 14	0,781 (0,519-1)	p < 0,05
CCR3	C-C chemokine receptor type 3	0,771 (0,473-1)	p > 0,05
DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase	0,771 (0,506-1)	p < 0,05
IFIT2	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2	0,760 (0,475-1)	p > 0,05
TNFAIP2	Tumor necrosis factor alpha-induced protein 2	0,760 (0,481-1)	p > 0,05
STAT2	Signal transducer and activator of transcription 2	0,760 (0,516-1)	p < 0,05
WFDC1	WAP four-disulfide core domain protein 1	0,760 (0,501-1)	p < 0,05
Ácido láctico	—	0,552 (0,239- 0,865)	p > 0,05
PCR	—	0,500 (0,223- 0,777)	p > 0,05
PCT	—	0,448 (0,133- 0,762)	p > 0,05

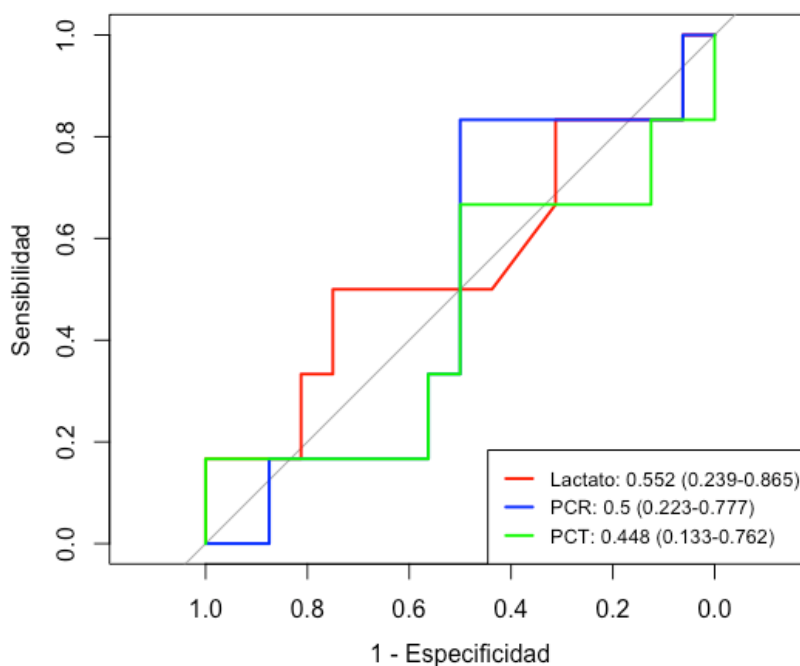
AUC: Área Bajo la Curva; RIC: Rango Intercuartílico; p: significación estadística; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina.

Figura 2a. Curvas ROC de los genes con mayor capacidad predictiva de mortalidad.



SMPD3: Sphingomyelin Phosphodiesterase 3; LTB: Lymphotoxin Beta; TMCC2: Transmembrane and Coiled-Coil Domain Family 2; RTP4: Receptor Transporter Protein 4.

Figura 2b. Curvas ROC de biomarcadores tradicionales (ácido láctico, PCR y PCT) en la predicción de mortalidad.



PCR: Proteína C Reactiva; PCT: Procalcitonina

Tabla 8. Rendimiento predictivo de modelos multigénicos para la mortalidad a 28 días en pacientes con shock séptico, evaluado mediante el área bajo la curva ROC (AUC-ROC).

Modelo genético	Moléculas que expresa	AUC (RIC)	p-valor AUC
SMPD3 + LTB	• Sphingomyelin phosphodiesterase 3 • Lymphotoxin-beta	0,854 (0,567-1)	p < 0,05
TMCC2 + RTP4	• Transmembrane and Coiled-Coil Domains 2 • Receptor Transporting Protein 4	0,813 (0,599-1)	p < 0,05
IFIT2 + IFIT3	• Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2 • Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3	0,750 (0,446-1)	p > 0,05
IFIT2 + IFIT3 + IFIH1	• Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2 • Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 • Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1.	0,698 (0,382-1)	p > 0,05

*AUC: Área Bajo la Curva; RIC: Rango Intercuartílico; p: significación estadística.
(Elaboración propia)*

ANEXO 3: Póster



COMPARACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y GENÉTICOS PARA EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES POST-OPERADOS CON DIAGNÓSTICO DE SHOCK

Autora: Cristina Muñoz San José
Alumna de 6º de Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid

Tutor: Dr. Raúl López Izquierdo – Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valladolid. Médico adjunto del Servicio de Urgencias del HURH.

Co-tutor: Dr. Pedro José Martínez de Paz – Investigador Senior. Universidad de Valladolid y Queen Mary University of London. Servicio de Cirugía, Otorrinolaringología y Fisioterapia.



INTRODUCCIÓN

El shock séptico postquirúrgico es una complicación grave asociada a elevada mortalidad. La detección precoz y la predicción del desenlace clínico son claves para mejorar su manejo. Este estudio evalúa la utilidad de biomarcadores inflamatorios (ácido láctico, proteína C reactiva y procalcitonina) y del análisis de expresión génica para predecir la mortalidad a 28 días.

OBJETIVOS

- Evaluar el valor pronóstico de biomarcadores inflamatorios (ácido láctico, PCR y PCT) y de expresión génica en la predicción de la mortalidad a 28 días en el shock séptico postquirúrgico.
- Analizar la relación entre variables clínicas y comorbilidades con la mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Estudio descriptivo retrospectivo.** Ámbito: Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- **Criterios de inclusión:** pacientes ≥ 18 años, de raza caucásica, con consentimiento informado firmado. Se incluyeron aquellos que desarrollaron shock séptico tras cirugía urgente por infección intraabdominal complicada (en las 24 horas previas). Se requirió diagnóstico de sepsis según Sepsis-3, confirmación clínica o radiológica del foco infeccioso y envío de muestra microbiológica intraoperatoria; **Criterios de exclusión:** APACHE II > 30 , tratamiento antibiótico > 24 h previo al ingreso, coinfecciones interferentes, inmunosupresión intensa, trasplante previo, infecciones no complicadas o no intraabdominales, cirugía con técnica de abdomen abierto, imposibilidad de completar el seguimiento.
- **Variable dependiente principal:** mortalidad a 28 días (muerte28). **Variables independientes:** datos demográficos, constantes vitales, variables analíticas, escalas clínicas (SOFA y APACHE), antecedentes personales, biomarcadores inflamatorios (PCR, PCT y ácido láctico) y expresión génica de biomarcadores inflamatorios.
- **Método de análisis:** Variables cuantitativas continuas: mediana y rango intercuartílico (RIC). Variables cualitativas: frecuencias absolutas y relativas (%). Comparativa de variables: U de Man-Whitney (cuantitativas) y Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher (cualitativas). Análisis de expresión génica mediante paquete limma en R, utilizando la base de datos de microarrays de pacientes con shock séptico disponible en el Gene Expression Omnibus (GSE131761). Modelos de regresión logística con validación cruzada. Evaluación diagnóstica: curvas ROC y AUC. Nivel de significación: $p < 0,05$. Intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

- N: 76
- Edad mediana: 74,5 (RIC: 66 – 79); Varones: 60,5%
- Muerte28: 29%

Tabla 1. Prevalencia de comorbilidades según sexo y relación con la mortalidad a 28 días

PATOLOGÍA	Prevalencia				Mortalidad a 28 días			
	Total N (%)	Varones N (%)	Mujeres N (%)	p-valor	Muerte28 No N (%)	Muerte28 Si N (%)	p-valor	
Diabetes	18 (23,7)	11 (23,9)	7 (23,3)	0,954	12 (22,2)	6 (27,3)	0,630	
Cardiopatía	37 (48,7)	22 (47,8)	15 (50,0)	0,853	27 (50,0)	10 (45,5)	0,719	
HTA	49 (64,5)	27 (58,7)	22 (73,3)	0,192	37 (68,5)	12 (54,5)	0,248	
Neoplasia	22 (28,9)	13 (28,3)	9 (30,0)	0,870	14 (25,9)	8 (36,4)	0,363	

Tabla 2. Parámetros clínicos y biomarcadores según mortalidad a 28 días.

	Mediana (RIC)	Mediana No Muerte28 (RIC)	Mediana Si Muerte28 (RIC)	p-valor
Edad	74,5 (66-79)	75 (60-79)	73,5 (67-81)	$p > 0,05$
Temperatura	37,2 (36,5-38,9)	37,2 (36,5-38,9)	37,2 (36,5-38,9)	$p > 0,05$
TAM	70 (62-71)	68 (65-71)	71 (62-71)	$p > 0,05$
Fc	100,0 (90,0-120,0)	100,0 (87,5-113,0)	110,0 (94,5-122,5)	$p > 0,05$
FE	15 (14-18)	15 (14-18)	15 (14-18)	$p > 0,05$
PaO ₂	93,1 (78,0-113,0)	92,0 (78,0-110,5)	96,0 (80,6-123,5)	$p > 0,05$
pH Arterial	7,37 (7,31-7,40)	7,37 (7,30-7,41)	7,37 (7,31-7,42)	$p > 0,05$
Bicarbonato	21 (17,8-26,2)	22 (20,5-26,2)	18 (15,5-23,5)	$p > 0,05$
FiO ₂	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	$p > 0,05$
SrO ₂	70,9 (64,5-76,0)	70,9 (65,2-76,3)	68,0 (59,6-76,0)	$p > 0,05$
Glucosa	157,0 (124,0-197,0)	153,5 (126,0-197,5)	158,5 (115,5-221,3)	$p > 0,05$
Creatinina	1,53 (0,98-2,37)	1,46 (0,98-2,18)	1,68 (1,11-2,63)	$p > 0,05$
Bilirrubina	0,80 (0,41-1,92)	0,84 (0,41-1,99)	0,70 (0,43-1,66)	$p > 0,05$
K ⁺	4,1 (3,6-4,6)	4,0 (3,4-4,4)	4,3 (3,6-5,0)	0,016
Na ⁺	137 (135-141)	137 (135-141)	137 (135-142)	$p > 0,05$
Procalcitonina	6,46 (1,07-22,33)	6,00 (0,88-21,01)	9,95 (2,30-23,35)	$p > 0,05$
PCR	237,0 (131,3-318,3)	231,8 (126,7-313,7)	258,0 (117,5-352,0)	$p > 0,05$
Plaquetas	150000 (100000-260000)	155000 (99000-261700)	139500 (84700-300200)	$p > 0,05$
Leucocitos	15035 (10345-19200)	15035 (10735-19330)	14755 (9508-20065)	$p > 0,05$
Neutrofilos porc.	68 (65-92)	67 (62-92)	68 (66-93)	$p > 0,05$
Neutrofilos tot.	13107,5 (8052,0-19727,8)	13004,0 (8824,0-19852,0)	13324,5 (7853,3-17781,3)	$p > 0,05$
Linfocitos porc.	6,5 (4,3-10,6)	7,0 (4,0-11,0)	6,0 (5,0-10,0)	$p > 0,05$
Linfocitos tot.	869,0 (505,5-1552,5)	838,0 (508,5-1553,5)	794,0 (479,5-1411,8)	$p > 0,05$
APACHE	15 (13-18)	15 (12-18)	16 (15-18)	$p > 0,05$
SOFA	9 (7-11)	9 (7-11)	9 (7-11)	$p > 0,05$
Ácido láctico	2,8 (1,6-5,4)	2,3 (1,4-3,0)	3,2 (2,0-4,8)	0,013

Figura 1. Gráfico de volcán con genes diferencialmente expresados entre vivos y fallecidos a los 28 días

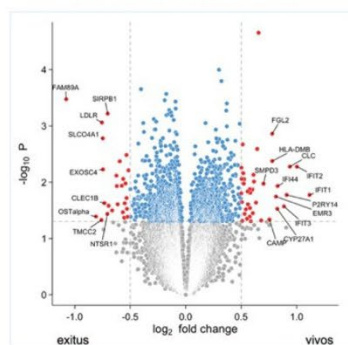


Figura 2a. Curvas ROC de los genes con mayor capacidad predictiva de mortalidad.

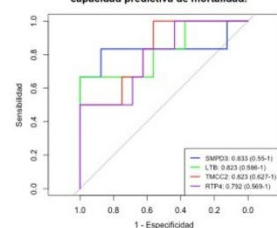
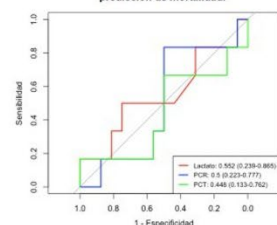


Figura 2b. Curvas ROC de biomarcadores tradicionales (ácido láctico, PCR y PCT) en la predicción de mortalidad.



CONCLUSIONES

- La transcriptómica muestra un alto valor como herramienta complementaria para predecir la mortalidad en el shock séptico postquirúrgico, superando en rendimiento diagnóstico a biomarcadores clásicos como la PCR y la PCT.
- Integrar el análisis de expresión génica con parámetros clínicos permite una estratificación más precisa del riesgo. Esta combinación podría facilitar decisiones terapéuticas más tempranas y personalizadas.
- Son necesarios estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral para validar estos hallazgos y valorar su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA



